



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 326 337**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06701124 .7**

(96) Fecha de presentación : **11.01.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1838707**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

(54) Título: **Nuevas pirrolodihidroisoquinolinas como inhibidores de PDE10.**

(30) Prioridad: **12.01.2005 EP 05100154**

(73) Titular/es: **Nycomed GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.10.2009

(72) Inventor/es: **Contreras, Jean-Marie;**
Ciapetti, Paola;
Wermuth, Camille, Georges;
Braunger, Jürgen;
Bär, Thomas y
Vennemann, Matthias

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.10.2009

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 326 337 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas pirrolodihidroisoquinolinas como inhibidores de PDE10.

5 Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a nuevos derivados de pirrolodihidroisoquinolina, que se usan en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

10 Antecedentes técnicos

Las Solicitudes internacionales WO 02/48144, WO 03/014115, WO 03/014116, WO 03/014117 y WO 03/051877 describen derivados de pirrolodihidroisoquinolina con actividad inhibidora de PDE10, útiles en la terapia contra el cáncer.

15 La Solicitud europea EP 1250923 describe el uso de inhibidores de PDE10 selectivos en general, y de papaverina en particular, para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

20 Adicionalmente, las Solicitudes de Estados Unidos de América US 2003/0008806, US 2003/0018047, US 2003/032579, US 2004/162293 y US 2004/162294 describen igualmente el uso de inhibidores de PDE10 selectivos en general, y de papaverina en particular, para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

25 Aún adicionalmente, la Solicitud mundial WO 03/093499 también describe el uso de inhibidores de PDE10 selectivos en general, y de papaverina en particular, para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

30 La Solicitud mundial WO 2005/120514 describe métodos para disminuir el peso corporal y/o la grasa corporal en animales, métodos para tratar la diabetes no insulinodependiente (NIDDM), el síndrome metabólico o la intolerancia a la glucosa administrando un inhibidor de PDE10.

35 La Solicitud mundial WO 2005/012485 se refiere al tratamiento de diabetes, incluyendo diabetes tipo 2, mediante la administración de un inhibidor de PDE10.

La patente de Estados Unidos de América US 5965575 describe derivados de pirrolodihidroisoquinolina como antagonistas de 5HT1B. La Solicitud internacional WO 03/000269 describe el uso de Inhibidores de PDE10 para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Parkinson.

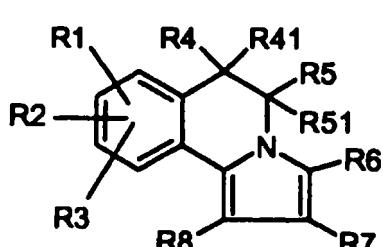
40 La Solicitud internacional WO 2005/003129 se refiere a derivados de pirrolodihidroisoquinolina, que son inhibidores eficaces de PDE10.

45 La Solicitud internacional WO 2005/002579 se refiere al uso de un elemento de estructura de pirrolo[2.1-a]isoquinolina como una parte integral de la estructura global de compuestos, que inhiben PDE10.

Descripción de la invención

50 Ahora se ha encontrado que los derivados de pirroloisoquinolina, que se describen con más detalles a continuación, difieren de los compuestos de la técnica anterior por rasgos estructurales no anticipados, y tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

55 La invención se refiere así a compuestos de fórmula I



60

(I)

en la que

65 R1 es halógeno, nitró, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, alquilo C1-4, hidroxilo, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

ES 2 326 337 T3

- R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-4, y
- R3 es hidrógeno o alcoxi C1-4, o
- 5 R2 y R3 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi, o
R2 y R3 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi completa o predominantemente sustituido con flúor, o
- 10 R1 y R2 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi, y
R3 es hidrógeno, o
R1 y R2 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi completa o predominantemente sustituido con flúor, y R3 es hidrógeno,
- 15 R4 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C1-4, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi C1-4-carbonilo o -CH₂-O-R411, en el que
- 20 R411 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o alquil C1-4-carbonilo,
R41 es hidrógeno o alquilo C1-4,
R5 es hidrógeno, flúor o alquilo C1-4, y
- 25 R51 es hidrógeno o alquilo C1-4,
o
R4 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C1-4,
30 R41 es hidrógeno o alquilo C1-4,
R5 es hidrógeno, flúor, alquilo C1-4, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi C1-4-carbonilo o -CH₂-O-R511, en el que
- 35 R511 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o alquil C1-4-carbonilo, y R51 es hidrógeno o alquilo C1-4,
o
40 R4 y R5 forman juntos un puente de alquíleno C1-4, y R41 y R51 son ambos hidrógeno,
R6 es alquilo C1-6, amino, formilo, o alquilo C1-4 sustituido con R61, en el que
- 45 R61 es alcoxi C1-4-carbonilo, carboxilo, alcoxi C1-4, hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, en el que
R611 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7 o cicloalquil C3-7-alquilo C1-4, y
R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o
- 50 R611 y R612, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical Het1, en el que
Het1 es un radical anular heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, al que están unidos R611 y R612, y, opcionalmente, otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente sustituido con R613 en un átomo de nitrógeno anular, en el que
- 55 R613 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo C1-4, hidroxi-alquilo C2-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4, amino-alquilo C2-4, mono- o di-alquilo C1-4-amino-alquilo C2-4, formilo, piridilo o pirimidinilo,
- 60 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 que
Het2 está enlazado a la estructura de pirroloisoquinolina vía un átomo de carbono anular, y es un radical anular heterocíclico, parcial o completamente aromático, de 5 a 10 miembros, monocíclico o bicíclico condensado, que tiene uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

ES 2 326 337 T3

- R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, alquil C1-4-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi C1-4-carbonilo, carboxilo, alquil C1-4-tio, ariloxi-alcoxi C2-4, ariloxi-alquilo C1-4, ariloxi, aril-alcoxi C1-4, arilo, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, hidroxil-alcoxi C2-4, amino-alcoxi C2-4, mono- o di-alquil C1-4-amino-alcoxi C2-4, alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N(R712)R713, en el que
- 5 arilo es fenilo o fenilo sustituido con R711, en el que
- 10 R711 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, nitro o ciano,
- R712 es alquilo C1-4,
- 15 R713 es alquilo C1-4, o
- 15 R712 y R713, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical Het3, en el que
- 20 Het3 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,
- R72 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4-carbonilo,
- R73 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,
- 25 R74 es halógeno, alquilo C1-4, trifluorometilo, alcoxi C1-4, ciano, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, alcoxi C1-4-carbonilo, morfolino, carboxilo, nitro, fenilo, feniloxi, fenil-alquilo C1-4, arilsulfonilo, alquil C1-4-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,
- 30 R75 es alquilo C1-4 o halógeno,
- R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, carboxilo o alcoxi C1-4-carbonilo,
- R77 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,
- 35 R8 está opcionalmente sustituido con R81, y es Het4, en el que
- Het4 está enlazado a la estructura de pirroloisoquinolina vía un átomo de carbono anular, y es un radical oxadiazolilo u oxazolilo,
- 40 R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811 y/o R812, en el que
- R811 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,
- 45 R812 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,
- y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.
- 50 Alquilo C1-4 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, y preferiblemente etilo y metilo.
- 55 Alquilo C2-4 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, y preferiblemente etilo.
- 60 Alquilo C1-6 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales hexilo, isohexilo (4-metilpentilo), neo-hexilo (3,3-dimetilbutilo), pentilo, isopentilo (3-metilbutilo), neo-pentilo (2,2-dimetilpropilo), butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo o metilo.
- 65 Alcoxi C1-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, y preferiblemente etoxi y metoxi.

ES 2 326 337 T3

Alquil C1-4-tio representa radicales que, además del átomo de azufre, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales etiltio y metiltio.

5 Alcoxi C2-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, y preferiblemente etoxi.

10 Cicloalcoxi C3-7 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y ciclopentiloxi, de los cuales se prefieren ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi.

Cicloalquilo C3-7 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los cuales se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

15 Cicloalquil C3-7-metoxi representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmethoxi y cicloheptilmethoxi, de los cuales se prefieren ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi.

20 Cicloalquil C3-7-alquilo C1-4 representa uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo C3-7 mencionado anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales cicloalquil C3-7-etilo (por ejemplo el radical ciclohexiletilo), o los radicales cicloalquil C3-7-metilo (tales como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclo-butilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmethilo y cicloheptilmethilo, de los cuales se prefieren ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo).

25 Como alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor se pueden mencionar, por ejemplo, los radicales 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, en particular 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y preferiblemente difluorometoxi. "Predominantemente", a este respecto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los radicales alcoxi C1-4 están sustituidos por átomos de flúor.

30 Alcoxi C1-4-alcoxi C2-4 representa uno de los radicales alcoxi C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi C1-4 mencionado anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi y 2-isopropoxietoxi.

35 Alcoxi C1-4-alquilo C2-4 representa uno de los radicales alquilo C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi C1-4 mencionado anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-metoxietilo y 2-isopropoxietilo.

40 Alcoxi C1-4-alquilo C1-4 representa uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi C1-4 mencionado anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-metoxietilo y 2-isopropoxietilo.

45 Como puente de alquilen C1-2-dioxi completa o predominantemente sustituido con flúor se pueden mencionar, por ejemplo, el radical difluorometilendioxi [-O-CF₂-O-]. "Predominantemente", a este respecto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del radical alquilen C1-4-dioxi están sustituidos por átomos de flúor.

50 Fenil-alquilo C1-4 representa uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con un radical fenilo. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales fenetilo y bencilo.

55 Alcoxi C1-4-carbonilo representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

60 Alquil C1-4-carbonilo representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente. Un ejemplo que se puede mencionar es el radical acetilo.

Alquileno C1-4 es un radical alquileno de cadena lineal tal como, por ejemplo, el radical metileno (-CH₂-) o, particularmente, trimetileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), o tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-).

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

Hidroxi-alquilo C2-4 representa uno de los radicales alquilo C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con un grupo hidroxilo. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

65 Hidroxi-alcoxi C2-4 representa uno de los radicales alcoxi C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con un grupo hidroxilo. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-hidroxietoxi y 3-hidroxipropoxi.

ES 2 326 337 T3

Amino-alquilo C2-4 representa uno de los radicales alquilo C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con un grupo amino. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-aminoetilo y 3-aminopropilo.

5 Amino-alcoxi C2-4 representa uno de los radicales alcoxi C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con un grupo amino. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-aminoetoxi y 3-aminopropoxi.

Además del átomo de nitrógeno, los radicales mono- o di-alquil C1-4-amino contienen uno o dos de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente. Se hace incapié en di-alquil C1-4-amino, y aquí, en particular, dimetil-, 10 dietil- y diisopropilamino.

10 Mono- o di-alquil C1-4-amino-alquilo C2-4 representa uno de los radicales alquilo C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales mono- o di-alquil C1-4-amino mencionados anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo.

15 Mono- o di-alquil C1-4-amino-alcoxi C2-4 representa uno de los radicales alcoxi C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales mono- o di-alquil C1-4-amino mencionados anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-dimetilaminoetoxi y 3-dimetilaminopropoxi.

20 Alquil C1-4-sulfonilo es un grupo sulfonilo al que está enlazado uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente. Un ejemplo es el radical metanosulfonilo (CH_3SO_2^-).

Alquil C1-4-sulfonilamino es un grupo amino que está sustituido con uno de los radicales alquil C1-4-sulfonilo mencionados anteriormente. Un ejemplo es el radical metano-sulfonilamino ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}^-$).

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

Ariloxi representa fenoxy o fenoxy sustituido con R711.

30 Aril-alcoxi C1-4 representa uno de los radicales alcoxi C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales arilo mencionados anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-arileteoxi (por ejemplo fenetoxi) y arilmethoxi (por ejemplo benciloxi).

35 Ariloxi-alcoxi C2-4 representa uno de los radicales alcoxi C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales ariloxi mencionados anteriormente. Un ejemplo que se puede mencionar es el radical 2-arylacetoxi (por ejemplo 2-fenoxietoxi).

40 Ariloxi-alquilo C1-4 representa uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales ariloxi mencionados anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-arylacetilo (por ejemplo 2-fenoxietilo) y ariloximetoilo (por ejemplo fenoximetoilo).

45 Los radicales mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo contienen, además del grupo carbonilo, uno de los radicales mono- o di-alquil C1-4-amino mencionados anteriormente. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales N-metil-, N,N-dimetil-, N-etil-, N-propil-, N,N-diethyl- y N-isopropilaminocarbonilo.

50 Het1 se refiere a un radical anular heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, al que están unidos R611 y R612, y, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente sustituido con R613 en un átomo de nitrógeno anular. Los ejemplos de Het1 incluyen, por ejemplo piperidin-1-ilo, 4-metil-piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, tio-morfolin-4-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 4-N-(alquil C1-4)-homopiperazin-1-ilo o piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno anular con R613 [4-N-(R613)-piperazin-1-ilo], tal como, por ejemplo, 4-N-(alquil C1-4)-piperazin-1-ilo, 4-N-(hidroxi-alquil C2-4)-piperazin-1-ilo, 4-N-(dimetilamino-alquil C2-4)-piperazin-1-ilo, 4-N-(cicloalquil C3-6)-piperazin-1-ilo, 4-N-formil-piperazin-1-ilo, 4-N-(piridin-4-il)-piperazin-1-ilo, 4-N-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-ilo o 4-N-(cicloalquil C3-6-metil)-piperazin-1-ilo.

55 Har se refiere a un anillo o sistema de anillos heterocíclico, parcial o completamente aromático, de 5 a 10 miembros, monocíclico o bicíclico condensado, que comprende uno a cuatro, particularmente uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

60 El radical Har está enlazado, vía un átomo de carbono anular, a la estructura de pirroloisoquinolina adyacente.

En una realización (realización a), Har se refiere a un radical heteroarílico completamente aromático, de 5 miembros, monocíclico, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

65 Los radicales Har ejemplares según la realización a pueden incluir, sin estar restringidos a ellos, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, txazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo.

ES 2 326 337 T3

En otra realización (realización b), Har se refiere a un radical heteroarílico completamente aromático, de 6 miembros, monocíclico, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno.

Los radicales Har ejemplares según la realización b pueden incluir piridinilo, pirimidinilo, pirazonilo o piridazinilo.

5

Un radical Har según la realización a que merece la pena mencionar es piridinilo, tal como, por ejemplo, piridin-4-ilo.

10 En otra realización (realización c), Har se refiere a un radical heteroarílico completamente aromático, de 9 ó 10 miembros, bicíclico condensado, que comprende uno a cuatro, en particular uno a tres, más particularmente uno o dos, heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

15 Los radicales Har ejemplares según la realización c pueden incluir, sin estar restringidos a ellos, los análogos bezocondensados de los radicales Har mencionados de forma ejemplar antes en la realización a o b, tales como, por ejemplo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo; o naftiridinilo, ftalazinilo, imidazopiridinilo, purinilo, pteridinilo o imidazopiridazinilo.

20 Los radicales Har según la realización c, que contiene un anillo bencénico, se pueden unir al grupo molecular parental vía cualquier átomo de carbono anular del anillo que contiene el heteroátomo o del anillo bencénico.

Los radicales Har según la realización c que merece la pena mencionar son indolilo, benzotiofenilo, o quinolinilo, tales como, por ejemplo, indol-3-ilo, benzotiofen-3-ilo, o quinolin-4-ilo.

25 En otra realización (realización d), Har se refiere a un radical heterocíclico parcialmente aromático, bicíclico, formado por un primer constituyente que es un anillo heterocíclico completamente saturado, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, anillo heterocíclico el cual comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y, condensado a dicho primer constituyente, un segundo constituyente que es un anillo bencénico, según lo cual dicho sistema anular Har se une al grupo molecular parental vía cualquier átomo de carbono anular del resto bencénico.

30 Los radicales Har ejemplares según la realización d pueden incluir, sin estar restringidos a ellos, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, o cromanilo.

35 En otra realización (realización e), Har se refiere a un derivado de N-óxido estable de cualquier anillo heteroarílico que contiene nitrógeno, particularmente de cualquier anillo heteroarílico que contiene un nitrógeno de tipo imino (=N-), según la realización a o b.

40 Los radicales Har ejemplares según la realización d pueden incluir, sin estar restringidos a ellos, N-oxipiridinilo.

Un radical Har según la realización c en particular que merece la pena mencionar es 1N-oxi-pirimidin-4-ilo.

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

45

N-(alquil C1-4)-piperazinilo representa el radical piperazin-1-ilo sustituido, en el átomo de nitrógeno anular 4N, con uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente.

50 Los anillos heterocíclicos mencionados aquí incluyen, excepto que se señale de otro modo, todas las formas isómeras posibles de los mismos. De este modo, por ejemplo, los anillos heterocíclicos mencionados aquí incluyen los posibles tautómeros y los isómeros posicionales de los mismos (tales como, por ejemplo, el término piridilo o piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo).

55 Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se indica aquí, pueden estar sustituidos, excepto que se señale de otro modo, en cualquier posición posible.

Los sustituyentes R1, R2 y/o R3 pueden estar unidos, excepto que se señale de otro modo, en cualquier posición del resto benzo del anillo de pirrolodihidroisoquinolina.

60 Los anillos heterocíclicos dados pueden estar sustituidos, excepto que se señale de otro modo, con sus sustituyentes como se menciona aquí en cualquier posición posible, tal como, por ejemplo, en cualquier átomo de carbono anular o de nitrógeno anular sustituible.

65 Los anillos heteroarílicos que contienen átomos de nitrógeno anulares de tipo imino (-N=) pueden estar preferiblemente no sustituidos (es decir, cuaternizados) en estos átomos de nitrógeno anulares de tipo imino con los mencionados sustituyentes.

ES 2 326 337 T3

Los sustituyentes R71, R72 y/o R73 de los compuestos según esta invención pueden estar, cada uno, unidos en la posición orto, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico está enlazado al resto pirrolo del anillo de pirrolodihidroisoquinolina, por lo que, en una realización de la presente invención, se ha de hacer incapié en la unión en la posición meta o en la posición para.

5 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Las sales adecuadas para compuestos de la fórmula I son -dependiendo de la sustitución- todas las sales de adición de ácidos, o todas las sales con bases. Se puede hacer mención particular de los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos 10 farmacológicamente tolerables, usados habitualmente en farmacia. Las apropiadas son, por un lado, sales de adición de ácidos insolubles en agua, y particularmente 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 maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido 15 toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, siendo empleados los ácidos en la preparación de sales -dependiendo de si está implicado un ácido monobásico o polibásico, y dependiendo de qué sal se desee- en una relación equimolar cuantitativa o en una diferente de ésta.

Por otro lado, también son adecuadas sales con bases -dependiendo de la sustitución. Como ejemplos de sales con 20 bases se mencionan las sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o de guanidinio, empleándose las bases, aquí también, en la preparación de las sales en una relación equimolar cuantitativa o en una diferente de ésta.

Las sales farmacológicamente intolerables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento 25 durante la preparación a escala industrial de los compuestos de fórmula I según la invención, se convierten en sales farmacológicamente tolerables mediante procedimientos conocidos por la persona experta en la técnica.

De acuerdo con el conocimiento de un experto, los compuestos de fórmula I de la invención, así como sus sales, 30 pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. 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 compuestos de fórmula I.

Dependiendo de la sustitución, los compuestos de fórmula I pueden ser compuestos quirales que tienen, por ejemplo, 35 centros quirales y/o ejes quirales debido a rotación impedita alrededor de los enlaces sencillos. Los ejes quirales pueden estar presentes en particular en aquellos compuestos según la invención en los que R7 es un anillo bicíclico, o un anillo monocíclico sustituido en la posición orto con respecto a la posición de unión en la que dicho anillo monocíclico está enlazado al sistema anular de pirrolo[2.1-a]isoquinolina. Los centros quirales pueden estar, por ejemplo, 40 -dependiendo del significado de R4, R41, R5 y R51- localizados en la posición 5 y/o 6 de la estructura de pirrolo[2.1-a]isoquinolina. Por lo tanto, la invención incluye todos los diastereómeros puros y enantiómeros puros y sus mezclas concebibles, en cualquier reacción de mezclamiento, incluyendo los racematos, así como también sus sales. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar en los isómeros individuales por métodos estándar, por ejemplo mediante procedimientos cromatográficos. Los enantiómeros se pueden separar de manera conocida (por ejemplo mediante 45 procedimientos cromatográficos en fases quirales, o mediante resolución).

Por lo tanto, por ejemplo, los enantiómeros (5R) puro y (5S) puro, así como sus mezclas en cualquier reacción de mezclamiento, incluyendo los racematos, y sus sales, son parte de esta invención.

Los compuestos según la presente invención que más merece la pena mencionar son aquellos compuestos de 50 fórmula I, en la que

R1 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

55 R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-4, y

R3 es alcoxi C1-4, o

R2 y R3 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi, o

60 R2 y R3 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi completa o predominantemente sustituido con flúor, o

R1 y R2 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi, y 65 R3 es hidrógeno, o

R1 y R2 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi completa o predominantemente sustituido con flúor, y R3 es hidrógeno,

ES 2 326 337 T3

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

R4 es hidrógeno o alquilo C1-4,

5 R41 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, ciano o alcoxi C1-4-carbonilo,

R51 es hidrógeno o alquilo C1-4,

10 o

R4 y R5 forman juntos un puente de alquíleno C3-4, y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

15 R6 es alquilo C1-6, o alquilo C1-4 sustituido con R61, en el que

R61 es alcoxi C1-4-carbonilo o carboxilo,

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

Het2 es

un radical heteroarálico de 5 miembros, monocíclico, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, o

25 un radical heteroarálico de 6 miembros, monocíclico, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno,

o

30 un heteroarilo de 9 ó 10 miembros, bicíclico condensado, que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

o

N-oxi-piridilo,

35 R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, alquil C1-4-sulfonilamino, carboxilo, ariloxí, mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N(R712)R713, en el que

40 arilo es fenilo o fenilo sustituido con R711, en el que

R711 es halógeno o alquilo C1-4,

R712 es alquilo C1-4, y

45 R713 es alquilo C1-4, o

R712 y R713 juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical Het3, en el que

50 Het3 es morfolin-4-ilo,

R72 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R73 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

55 R74 es alquilo C1-4, fenil-alquilo C1-4, arilsulfonilo, alquil C1-4-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,

R8 está opcionalmente sustituido con R81 en el átomo de carbono anular, y es Het4, en el que

60 Het4 está enlazado a la estructura de pirroloisoquinolina vía un átomo de carbono anular, y es un radical [1,2,4] oxadiazolilo o un radical oxazolilo,

R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811 y/o R812, en el que

65 R811 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

R812 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

ES 2 326 337 T3

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

Los compuestos según la presente invención que merece la pena mencionar aún más son aquellos compuestos de
5 fórmula I,

en la que

- R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-4,
10 R2 está unido a la posición 7 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-4,
R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-4,
15 R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,
20 R51 es hidrógeno o alquilo C1-4,
o
25 R4 y R5 forman juntos un puente de tetrametileno, y R41 y R51 son ambos hidrógeno,
R6 es alquilo C1-4,
R7 es Het2, fenilo sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 sustituido con R74, o naftilo, en el que
30 Het2 es
un radical heteroarílico de 5 miembros, monocíclico, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de
los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,
35 o
un radical heteroarílico de 6 miembros, monocíclico, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, tal como,
por ejemplo, piridilo, por ejemplo piridin-4-ilo,
40 o
un heteroarilo de 9 ó 10 miembros, bicíclico condensado, que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno
de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como, por ejemplo,
quinolinilo, por ejemplo quinolin-4-ilo,
45 o
N-oxi-piridilo, tal como, por ejemplo, 1N-oxipiridin-4-ilo,
R71 es hidroxilo, halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o ariloxi, en el que
50 arilo es fenilo o fenilo sustituido con R711, en el que
R711 es halógeno o alquilo C1-4,
55 R72 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,
R73 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,
R74 es alquilo C1-4 o fenil-alquilo C1-4,
60 R8 está sustituido con R81 en un átomo de carbono anular, y es Het4, en el que
Het4 está enlazado a la estructura de pirroloisoquinolina vía un átomo de carbono anular, y es un radical [1,2,4]
oxadiazolilo u oxazolilo,
65 R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-5, cicloalquil C3-5-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811 y/o R812, en
el que

ES 2 326 337 T3

- R811 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,
R812 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,
5 y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

Todavía, los compuestos según la presente invención que merece la pena mencionar aún más son aquellos compuestos de fórmula I,

10 en la que

R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-4,

15 R2 está unido a la posición 7 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-4,

R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-4,

20 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,

25 R51 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o

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

R6 es alquilo C1-4, o alquilo C1-4 sustituido con R61, en el que

R61 es alcoxi C1-4-carbonilo o carboxilo,

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

Het2 es

40 un radical heteroarílico de 5 miembros, monocíclico, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

o

45 un radical heteroarílico de 6 miembros, monocíclico, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, tal como, por ejemplo, piridilo, por ejemplo piridin-4-ilo,

o

50 un heteroarilo de 9 ó 10 miembros, bicíclico condensado, que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como, por ejemplo, quinolinilo, por ejemplo quinolin-4-ilo,

o

N-oxi-piridilo, tal como, por ejemplo, 1N-oxipiridin-4-ilo,

55 R71 es hidroxilo, halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, carboxilo o ariloxi, en el que

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

R711 es halógeno o alquilo C1-4,

60 R72 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R73 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

65 R74 es alquilo C1-4 o fenil-alquilo C1-4,

R8 está sustituido con R81 en un átomo de carbono anular, y es Het4, en el que

ES 2 326 337 T3

Het4 está enlazado a la estructura de pirroloisoquinolina vía un átomo de carbono anular, y es un radical [1,2,4] oxadiazolilo o oxazolilo,

R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-5, cicloalquil C3-5-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811 y/o R812, en el que

R811 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

R812 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

Los compuestos según la presente invención que particularmente merece la pena mencionar son aquellos compuestos de fórmula I,

en la que

R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

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

R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o alquilo C1-2,

R51 es hidrógeno,

R6 es alquilo C1-4,

R7 es naftilo, o

4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo o 2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilo,

piridilo o quinolinilo, tal como, por ejemplo, piridin-4-ilo o quinolin-4-ilo, o

2-metil-piridin-4-ilo o 3-metil-piridin-4-ilo,

R8 es Het4, en el que

Het4 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,

R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-5, cicloalquil C3-5-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811, en el que

R811 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

Todavía, los compuestos según la presente invención que particularmente merece la pena mencionar son aquellos compuestos de fórmula I,

en la que

R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

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

R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

R4 es hidrógeno,

ES 2 326 337 T3

R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno o alquilo C1-2,
5 R51 es hidrógeno,
R6 es alquilo C1-2, o alquilo C1-2 sustituido con R61, en el que
R61 es alcoxi C1-2-carbonilo o carboxilo,
10 R7 es Het2, fenilo sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 sustituido con R74, o naftilo, en el que
Het2 es
15 un radical heteroarílico de 5 miembros, monocíclico, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,
o
20 un radical heteroarílico de 6 miembros, monocíclico, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, tal como, por ejemplo, piridilo, por ejemplo piridin-4-ilo,
o
25 un heteroarilo de 9 ó 10 miembros, bicíclico condensado, que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como, por ejemplo, quinolinilo, por ejemplo quinolin-4-ilo,
o
30 N-oxi-piridilo, tal como, por ejemplo, 1N-oxi-pirimidin-4-ilo,
R71 es hidroxilo, cloro, flúor, alquilo C1-2, alcoxi C1-2, carboxilo o ariloxi, en el que
arilo es fenilo o fenilo sustituido con R711, en el que
35 R711 es cloro, flúor o alquilo C1-2,
R72 es cloro, flúor, alquilo C1-2 o alcoxi C1-2,
R73 es alquilo C1-2 o alcoxi C1-2,
40 R74 es alquilo C1-2 o fenil-alquilo C1-2,
R8 es Het4, en el que
45 Het4 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,
R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-5, cicloalquil C3-5-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811, en el que
50 R811 es alquilo C1-2, alcoxi C1-2, cloro o flúor,
y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

55 Los compuestos según la presente invención que más particularmente merece la pena mencionar son aquellos compuestos de fórmula I,

en la que

60 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es metoxi,
R2 está unido a la posición 7 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es hidrógeno, cloro o flúor,
R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es metoxi,
65 R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,

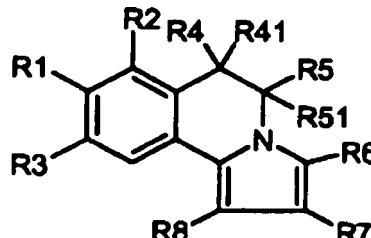
ES 2 326 337 T3

R5 es hidrógeno, metilo o etilo,
R51 es hidrógeno,
5 R6 es metilo,
R7 es naftilo, o
10 4-hidroxi-3,5-imetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo o 2-fluoro-3,4-dimetiloxi-fenilo,
piridilo o quinolinilo, tal como, por ejemplo, piridin-4-ilo o quinolin-4-ilo, o
2-metil-piridin-4-ilo o 3-metil-piridin-4-ilo,
15 R8 es Het4, en el que
Het4 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,
20 R81 es metilo, etilo, ciclopropilo o fenilo,
y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

25 Todavía, los compuestos según la presente invención que más particularmente merece la pena mencionar son
aquellos compuestos de fórmula I,
en la que
30 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es metoxi,
R2 está unido a la posición 7 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es hidrógeno, cloro o flúor,
R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es metoxi,
35 R4 es hidrógeno,
R41 es hidrógeno,
40 R5 es hidrógeno, metilo o etilo,
R51 es hidrógeno,
R6 es metilo, etilo o 2-metoxicarboniletilo,
45 R7 es naftilo, o
4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo, 2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilo o 4-carboxi-fenilo,
50 piridilo o quinolinilo, tal como, por ejemplo, piridin-4-ilo o quinolin-4-ilo, o
2-metil-piridin-4-ilo o 3-metil-piridin-4-ilo,
55 R8 es Het4, en el que
Het4 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,
R81 es metilo, etilo, ciclopropilo o fenilo,
60 y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

ES 2 326 337 T3

Como compuestos ejemplares según la presente invención, se pueden mencionar los siguientes compuestos de fórmula Ia



(Ia)

en la que

R1 es metoxi,

R2 es hidrógeno,

R3 es metoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo,

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros,

por medio de los significados de los sustituyentes para R5, R7 y R8 mostrados en la Tabla 1 dada más abajo.

Como compuestos ejemplares adicionales según la presente invención, se pueden mencionar los siguientes compuestos de fórmula Ia

en la que

R1 es metoxi,

R2 es flúor,

R3 es metoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R51 es hidrógeno,

R6 es metilo,

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros, por medio de los significados de los sustituyentes para R5, R7 y R8 mostrados en la Tabla 1 dada más abajo.

Como otros compuestos ejemplares según la presente invención, se pueden mencionar los siguientes compuestos de fórmula Ia

en la que

R1 es metoxi,

R2 es cloro,

ES 2 326 337 T3

- R3 es metoxi,
 R4 es hidrógeno,
 5 R41 es hidrógeno,
 R51 es hidrógeno,
 R6 es metilo,

10 y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros, por medio de los significados de los sustituyentes para R5, R7 y R8 mostrados en la Tabla 1 dada más abajo.

TABLA 1

	R5	R7	R8
20	metilo	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	metilo	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
30	metilo	4-carboxi-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
35	metilo	2-metil-4-hidroxi-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il
40	metilo	4-amino-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
45	metilo	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
50	metilo	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
55	metilo	4-metilsulfonilamino-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
60	metilo	piridin-4-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
65	metilo	quinolin-4-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	metilo	2-metil-piridin-4-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	metilo	3-metil-piridin-4-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo

ES 2 326 337 T3

	metilo	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
5	metilo	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
10	metilo	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
15	metilo	1-metilsulfonil-indol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
20	metilo	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	metilo	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
30	hidrógeno	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
35	hidrógeno	4-metoxy-3,5-dimetilfenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
40	hidrógeno	4-carboxi-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
45	hidrógeno	2-metil-4-hidroxi-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
50	hidrógeno	4-amino-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
55	hidrógeno	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
60	hidrógeno	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
65	hidrógeno	4-metilsulfonilamino-fenilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	hidrógeno	piridin-4-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo

ES 2 326 337 T3

5	hidrógeno	quinolin-4-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
10	hidrógeno	2-metil-piridin-4-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
15	hidrógeno	3-metil-piridin-4-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
20	hidrógeno	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	hidrógeno	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
30	hidrógeno	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
35	hidrógeno	1-metilsulfonil-indol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
40	hidrógeno	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
45	metilo	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
50	metilo	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
55	metilo	4-carboxi-fenilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
60	metilo	2-metil-4-hidroxi-fenilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
65	metilo	4-amino-fenilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	metilo	4-(2H-tetrazol-5-il)-	3-ciclopropil-

ES 2 326 337 T3

	fenilo	[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
5	metilo 4-morfolino- sulfonilamino-fenilo	3- ciclopropil[1,2,4]oxadiazol- 5-ilo
10	metilo 4-metilsulfonilamino- fenilo	3- ciclopropil[1,2,4]oxadiazol- 5-ilo
15	metilo piridin-4-ilo	3-ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-ilo
20	metilo quinolin-4-ilo	3-ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	metilo 2-metil-piridin-4-ilo	3- ciclopropil[1,2,4]oxadiazol- 5-ilo
30	metilo 3-metil-piridin-4-ilo	3- ciclopropil[1,2,4]oxadiazol- 5-ilo
35	metilo 1-tolilsulfonil- pirrol-3-ilo	3-ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-ilo
40	metilo 1-tolilsulfonil- indol-3-ilo	3-ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-ilo
45	metilo 1-fenilsulfonil- indol-3-ilo	3- ciclopropil[1,2,4]oxadiazol- 5-ilo
50	metilo 1-metilsulfonil- indol-3-ilo	3-ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-ilo
55	metilo 1- dimetilaminosulfonil- indol-3-ilo	3-ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-ilo
60	metilo 1-morfolinosulfonil- indol-3-ilo	3-ciclopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-ilo

ES 2 326 337 T3

5	hidrógeno	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo	3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
10	hidrógeno	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo	3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
15	hidrógeno	4-carboxi-fenilo	3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
20	hidrógeno	2-metil-4-hidroxi-fenilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	hidrógeno	4-amino-fenilo	3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
30	hidrógeno	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
35	hidrógeno	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
40	hidrógeno	4-metilsulfonilamino-fenilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
45	hidrógeno	piridin-4-ilo	3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
50	hidrógeno	quinolin-4-ilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
55	hidrógeno	2-metil-piridin-4-ilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
60	hidrógeno	3-metil-piridin-4-ilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
65	hidrógeno	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo	3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-

ES 2 326 337 T3

		5-ilo
5	hidrógeno	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo 3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
10	hidrógeno	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo 3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
15	hidrógeno	1-metilsulfonil-indol-3-ilo 3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
20	hidrógeno	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo 3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	hidrógeno	1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo 3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
30	metilo	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
35	metilo	4-metoxy-3,5-dimetilfenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
40	metilo	4-carboxi-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
45	metilo	2-metil-4-hidroxi-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
50	metilo	4-amino-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
55	metilo	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
60	metilo	4-morfolino-sulfonilamino-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
65	metilo	4-metilsulfonilamino-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	metilo	piridin-4-ilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	metilo	quinolin-4-ilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo

ES 2 326 337 T3

		ilo
5	metilo	2-metil-piridin-4-ilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
10	metilo	3-metil-piridin-4-ilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
15	metilo	1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
20	metilo	1-tolilsulfonil-indol-3-ilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	metilo	1-fenilsulfonil-indol-3-ilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
30	metilo	1-metilsulfonil-indol-3-ilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
35	metilo	1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
40	hidrógeno	4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
45	hidrógeno	4-metoxi-3,5-dimetilfenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
50	hidrógeno	4-carboxi-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
55	hidrógeno	2-metil-4-hidroxi-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
60	hidrógeno	4-amino-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	hidrógeno	4-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	hidrógeno	4-morfolino-3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo

	sulfonilamino-fenilo	ilo
5	hidrógeno 4-metilsulfonilamino-fenilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
10	hidrógeno piridin-4-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
15	hidrógeno quinolin-4-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
20	hidrógeno 2-metil-piridin-4-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	hidrógeno 3-metil-piridin-4-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
30	hidrógeno 1-tolilsulfonil-pirrol-3-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
35	hidrógeno 1-tolilsulfonil-indol-3-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
40	hidrógeno 1-fenilsulfonil-indol-3-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
45	hidrógeno 1-metilsulfonil-indol-3-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
50	hidrógeno 1-dimetilaminosulfonil-indol-3-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	hidrógeno 1-morfolinosulfonil-indol-3-ilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo

Los compuestos particulares ejemplares según la presente invención pueden incluir, sin estar restringidos a ellos, cualquier compuesto seleccionado de

(5RS)-4-[8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-1-(3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol,

(5RS)-4-[1-(3-Ciclopropil-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol,

(5RS)-4-[8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-1-(3-fenil[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol,

4-[8,9-Dimetoxi-3-metil-1-(3-fenil-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol,

4-[8,9-Dimetoxi-3-metil-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol, y

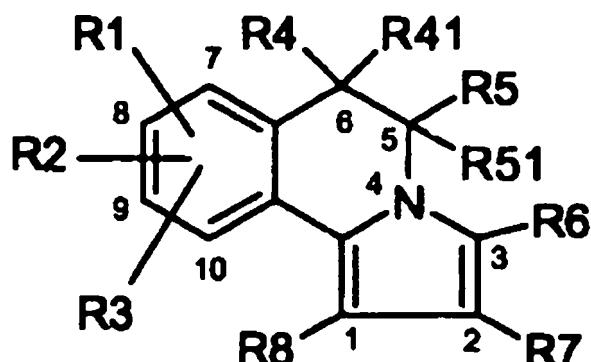
5 4-[8,9-Dimetoxi-3-metil-1-(5-metil-oxazol-2-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol,

y las sales, estereoisómeros y las sales de los estereoisómeros de los mismos.

10 Un interés especial en los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I que están incluidos -dentro del alcance de esta invención- en una o, cuando sea posible, más de las siguientes realizaciones especiales:

15 Una realización especial (realización 1) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

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



(I)

35 Numeración

Otra realización especial (realización 2) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

40 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

R2 está unido a la posición 7 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina, y es hidrógeno, y

45 R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2.

Otra realización especial (realización 3) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

50 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

R2 está unido a la posición 7 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina, y es cloro o flúor, y

55 R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2.

Otra realización especial (realización 4) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

60 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina, y es metoxi,

R2 está unido a la posición 7 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina, y es cloro, y

65 R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2,1-a]isoquinolina, y es metoxi.

ES 2 326 337 T3

Otra realización especial (realización 5) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

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

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

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

10 Otra realización especial (realización 6) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

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

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

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

20 Otra realización especial (realización 7) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R4 es hidrógeno,

25 R41 es hidrógeno,

R5 es metilo, y

30 R51 es hidrógeno.

Otra realización especial (realización 8) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

35 R6 es alquilo C1-4, tal como, por ejemplo, metilo.

Otra realización especial (realización 9) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R7 es naftilo, o

45 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo o 2-fluoro-3, 4-dimetoxi-fenilo,

piridilo o quinolinilo, tal como, por ejemplo, piridin-4-ilo o quinolin-4-ilo, o

2-metil-piridin-4-ilo o 3-metil-piridin-4-ilo.

50

Otra realización especial (realización 10) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

55 R7 es 4-carboxi-fenilo.

Otra realización especial (realización 11) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

60 R8 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,

R81 es metilo, ciclopropilo o fenilo,

65 tal como, por ejemplo,

R8 es 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-ciclopropil[1,2,4] oxadiazol-5-ilo o 3-fenil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, o 5-metil-oxazol-2-ilo.

ES 2 326 337 T3

Otra realización especial (realización 12) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

5 R8 es 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

Otra realización especial (realización 13) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

10 R8 es 3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

Otra realización especial (realización 14) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

15 R8 es 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

Otra realización especial (realización 15) de los compuestos según la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I,

20 en la que

25 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

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

R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

30 y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

35 R5 es hidrógeno o alquilo C1-2,

R51 es hidrógeno.

40 Otra realización especial (realización 16) de los compuestos según la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I,

45 en la que

45 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

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

50 R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

55 y

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

60 R5 es alquilo C1-2, tal como, por ejemplo, metilo,

R51 es hidrógeno.

65

ES 2 326 337 T3

Otra realización especial (realización 17) de los compuestos según la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I,

en la que

5 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

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

15 R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

y

20 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

25 R5 es metilo,

R51 es hidrógeno.

25 Otra realización especial (realización 18) de los compuestos según la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I,

en la que

30 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

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

35 R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

y

40 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

45 R5 es hidrógeno o metilo,

R51 es hidrógeno,

y

50 R8 es Het4, en el que

55 Het4 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,

R81 es metilo, ciclopropilo o fenilo.

55 Otra realización especial (realización 19) de los compuestos según la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I,

en la que

60 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

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

65 R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

y

- R4 es hidrógeno,
 5 R41 es hidrógeno,
 R5 es alquilo C1-2, tal como, por ejemplo, metilo,
 10 R51 es hidrógeno,

y

- R8 es Het4, en el que
 15 Het4 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,
 R81 es metilo, ciclopropilo o fenilo.

20 Otra realización especial (realización 20) de los compuestos según la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I,

en la que

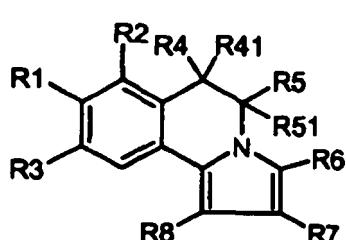
- 25 R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,
 R2 está unido a la posición 7 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es flúor,
 30 R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

y

- 35 R4 es hidrógeno,
 R41 es hidrógeno,
 R5 es metilo,
 40 R51 es hidrógeno,
 y
 45 R8 es Het4, en el que
 Het4 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,
 R81 es metilo, ciclopropilo o fenilo.

50 Otra realización especial (realización 21) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula Ia,

55



(Ia)

ES 2 326 337 T3

en la que

R1 es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

5 R3 es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

R4 es hidrógeno,

10 R41 es hidrógeno,

R51 es hidrógeno,

y en la que se aplican las siguientes combinaciones 1.) a 6.) de los significados de los sustituyentes para R2, R5 y
15 R6 mostrados en la Tabla X:

TABLA X

	R2	R5	R6
1.)	hidrógeno	metilo	metilo
2.)	hidrógeno	hidrógeno	metilo
3.)	flúor	metilo	metilo
4.)	flúor	hidrógeno	metilo
5.)	cloro	metilo	metilo
6.)	flúor	hidrógeno	metilo

Otra realización especial (realización 22) de los compuestos según esta invención se refiere a aquellos compuestos
40 de fórmula Ia como se muestra antes, en la que

R1 es metoxi,

R3 es metoxi,

45 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

50 R51 es hidrógeno,

55

60

65

ES 2 326 337 T3

y en la que se aplican las siguientes combinaciones 1.) a 18.) de los significados de los sustituyentes para R2, R5, R6 y R8 mostrados en la Tabla Y:

5

TABLA Y

	R2	R5	R6	R8
10	1.) hidrógeno	metilo	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
15	2.) hidrógeno	metilo	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
20	3.) hidrógeno	metilo	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	4.) hidrógeno	hidrógeno	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
30	5.) hidrógeno	hidrógeno	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
35	6.) hidrógeno	hidrógeno	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
40	7.) flúor	metilo	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
45	8.) flúor	metilo	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
50	9.) flúor	metilo	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
55	10.) cloro	metilo	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
60	11.) cloro	metilo	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	12.) cloro	metilo	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	13.) flúor	hidrógeno	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	14.) flúor	hidrógeno	metilo	3-ciclopropil-

65

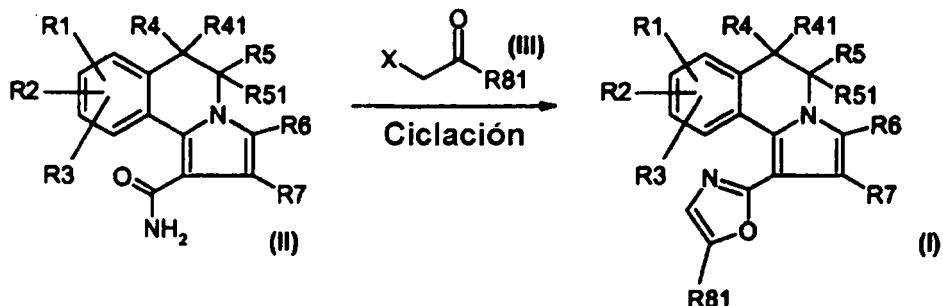
				[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
15.)	flúor	hidrógeno	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
16.)	cloro	hidrógeno	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
17.)	cloro	hidrógeno	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
18.)	cloro	hidrógeno	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo

Se entenderá que la presente invención incluye cualesquiera o todas las posibles combinaciones y subconjuntos de las realizaciones especiales definidas aquí anteriormente.

Los compuestos según la presente invención se pueden preparar como se especifica según lo siguiente, o de una manera descrita en los siguientes ejemplos, o según procedimientos conocidos en la técnica, o de forma análoga o similar a ellos.

Como se muestra en el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3, R4, R41, R5, R51, R6, R7 y R8 tienen los significados dados anteriormente, y Het4 es un radical oxazolílico, se pueden obtener a partir de las amidas correspondientes de fórmula II mediante una reacción de ciclación usando compuestos de fórmula III, en la que R81 tiene los significados dados anteriormente, y X es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, bromo o, particularmente, cloro. Esta reacción de ciclación se puede llevar a cabo como es conocido por la persona experta, o como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a ellos.

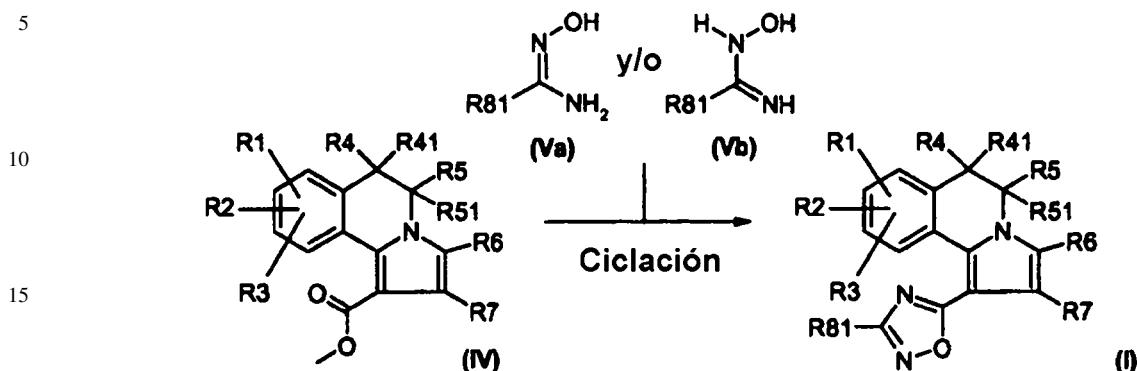
Esquema de reacción 1



Como se muestra en el esquema de reacción 2, los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3, R4, R41, R5, R51, R6, R7 y R8 tienen los significados dados anteriormente, y Het4 es un radical [1,2,4]oxazol-5-ílico, se pueden obtener a partir de los compuestos de éster correspondientes, particularmente los compuestos del éster metílico de fórmula IV, mediante una reacción de ciclación usando compuestos de fórmula Va o Vb, en la que R81 tiene los significados dados anteriormente, o una mezcla de ambos. Esta reacción de ciclación se puede llevar a cabo como es conocido por la persona experta, o como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a ellos.

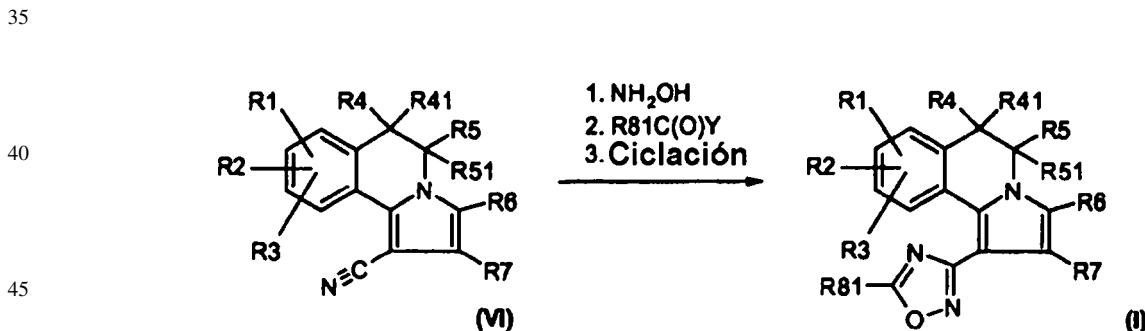
ES 2 326 337 T3

Esquema de reacción 2



Como se muestra en el esquema de reacción 3, los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3, R4, R41, R5, R51, R6, R7 y R8 tienen los significados dados anteriormente, y Het4 es un radical [1,2,4]-oxazol-3-fílico, se pueden obtener a partir de los compuestos de nitrilo correspondientes de fórmula VI mediante reacción con hidroxilamina, acilación de la amidoxima intermedia usando un derivado de ácido carboxílico activado de la fórmula R81C(O)Y, en la que Y es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, cloro o un grupo saliente aciloxi (por ejemplo el radical R81C(O)-O-), y, finalmente, ciclación. En el caso en que se use un anhídrido de la fórmula R81C(O)Y, tal como, por ejemplo, acetanhídrido, la acilación y ciclación se pueden obtener en una etapa. Las etapas de reacción mencionadas se pueden llevar a cabo como es conocido por la persona experta, o como se describe en J. Med. Chem. 1986, 29, 2174-2183, cuya descripción se incorpora aquí, o de manera análoga o similar a ellos.

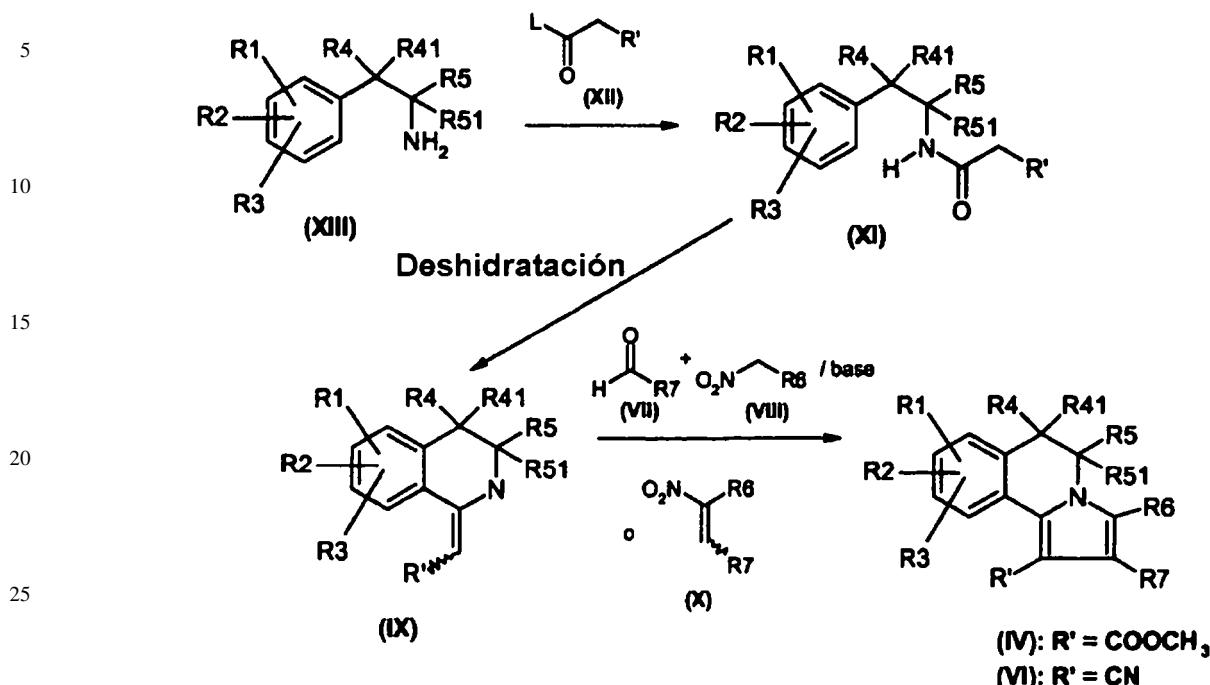
Esquema de reacción 3



50 Los compuestos de fórmulas III, Va, Vb y R81C(O)Y están comercialmente disponibles o se pueden obtener de manera conocida por la persona experta a partir de su conocimiento experto y/o a partir de la bibliografía.

55 Los compuestos de fórmula IV y VI se pueden obtener de una manera conocida en la técnica, o de una manera
descrita y mostrada según lo siguiente, o como se describe en los documentos WO 02/48144, WO 03/014115, WO
03/014116, WO 03/014117 o WO 03/051877 (cuya descripción se incorpora aquí), o como se describe a título de
ejemplo en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a ellos. Como se muestra en el esquema de reacción
4, en una primera etapa de reacción los compuestos de fórmula XIII, en la que R1, R2, R3, R4, R41, R5 y R51 tienen
los significados indicados anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula XII, en la que R' es ciano o
60 metoxicarbonilo, y L es un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro o un radical aciloxi (por ejemplo el radical R'-
CH₂-C(O)-O-), para dar, en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada, los compuestos correspondientes
de fórmula XI.

Esquema de reacción 4



Como alternativa, los compuestos de fórmula XI también son accesibles a partir de compuestos de fórmula XIII, en la que R1, R2, R3, R4, R41, R5 y R51 tienen los significados indicados anteriormente, y compuestos de fórmula XII, en la que R' es ciano o metoxicarbonilo y L es hidroxilo, mediante reacción con reactivos enlazantes a través de enlaces de amidas, conocidos por la persona experta en la técnica. Los reactivos ejemplares enlazantes a través de enlaces de amidas, conocidos por la persona experta en la técnica, que se pueden mencionar, son, por ejemplo, las carbodiimidas (por ejemplo diciclohexilcarbodiimida o, preferiblemente, hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácidos azodicarboxílicos (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo), sales de uronio [por ejemplo tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrarmetiluronio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uroni] y N,N'-carbonildiimidazol. En el alcance de esta invención, los reactivos enlazantes a través de enlaces de amidas son las sales de uronio y, particularmente, carbodiimidas, preferiblemente hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Dichas reacciones se llevan a cabo en condiciones conocidas por la persona experta en la técnica, o como se describe de forma ejemplar en los siguientes ejemplos.

Como se muestra en la siguiente etapa, los compuestos de fórmula IX, en la que R1, R2, R3, R4, R41, R5 y R51 tienen los significados indicados anteriormente, y R' es ciano o metoxicarbonilo, se pueden obtener mediante ciclocondensación de los compuestos correspondientes de la fórmula XI. Dicha reacción de ciclocondensación se lleva a cabo de una manera habitual *per se* por la persona experta en la técnica, o como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, según Bischier-Napieralski (por ejemplo, como se describe en J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282) en presencia de un agente de condensación o deshidratante adecuado, tal como, por ejemplo, ácido polifósfórico, pentacloruro de fósforo, pentóxido de fósforo y oxícloruro de fósforo, en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloroformo, o en un hidrocarburo cíclico, tal como tolueno o xileno, u otro disolvente inerte, tal como acetonitrilo, o sin disolvente adicional usando un exceso de agente de condensación, a temperatura reducida, o a temperatura ambiente, o a temperatura elevada, o a la temperatura de ebullición del disolvente o agente de condensación usado.

Los compuestos de fórmula IX, en la que R1, R2, R3, R4, R41, R5 y R51 tienen los significados indicados anteriormente y R' es metoxicarbonilo, se convierten, ya sea con compuestos de fórmulas VII, en la que R7 tiene los significados dados anteriormente, y VIII, en la que R6 es alquilo C1-6 o alquilo C1-4 sustituido con alcoxi C1-4-carbonilo, o con compuestos de fórmula X, en la que R7 tiene los significados dados anteriormente y R6 es alquilo C1-6 o alquilo C1-4 sustituido con alcoxi C1-4-carbonilo, opcionalmente en una síntesis de una sola vasija, y de forma adecuada en presencia de una base inorgánica u orgánica (en particular una amina cíclica, por ejemplo piperidina), en los compuestos correspondientes de fórmula IV. De manera análoga a como se describe antes, los compuestos de fórmula IX, en la que R1, R2, R3, R4, R41, R5 y R51 tienen los significados indicados anteriormente y R' es ciano, se convierten en los compuestos correspondientes de fórmula VI.

Dicha conversión se puede llevar a cabo como es conocido por la persona experta, o como se describe en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a ellos.

ES 2 326 337 T3

Los compuestos de fórmulas XIII, XII, VIII y VII están comercialmente disponibles, o se pueden obtener de una manera como se describe en el siguiente ejemplo o conocida por la persona experta a partir de su conocimiento experto y/o a partir de la bibliografía, o de forma análoga o similar a ellos.

- 5 De este modo, por ejemplo, los compuestos de fórmula XIII se pueden obtener partiendo de los benzaldehídos o acetofenonas correspondientes mediante una reacción de Henry usando el nitroalcano apropiado (por ejemplo nitrometano o nitroetano) y la reducción subsiguiente del grupo nitro y del doble enlace de manera habitual *per se* para la persona experta (usando, por ejemplo, LiAlH₄, véase, por ejemplo, Zhumal Organicheskoi Khimii, 1989, 25(7), 1477-82, o J. Org. Chem. 2005, 70(14), 5519-27)), o análogamente a la secuencia descrita en J. Med. Chem. 1987, 30(10), 10 1914-1918.

Los benzaldehídos y acetofenonas mencionados son conocidos, o se pueden obtener análogamente a procedimientos conocidos, o como se describe en los siguientes ejemplos.

- 15 Los compuestos de fórmula X son conocidos, o son accesibles mediante reacción de los compuestos de fórmula VII con compuestos de fórmula VIII en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada de manera habitual *per se* para la persona experta.

- 20 Los compuestos de fórmula II se obtienen a partir de los compuestos correspondientes de fórmula IV mediante una reacción de amidación, que se puede llevar a cabo análogamente a procedimientos conocidos por la persona experta o como se describen a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

25 Además de la ruta sintética descrita anteriormente para los compuestos de fórmula I, en la que el grupo heterocíclico unido a la posición 1 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina se construye en la etapa final, en una ruta sintética alternativa este grupo heterocíclico se puede construir en una etapa previa, por ejemplo partiendo de compuestos de fórmula IX.

30 Los compuestos de fórmula I obtenidos se pueden convertir en otros compuestos de fórmula I mediante métodos conocidos por el experto normal en la técnica. Más específicamente, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula I, en la que

- a.) R61, R71, R74 o R76 son un grupo éster, los ácidos correspondientes se pueden obtener mediante hidrólisis ácida o, particularmente, alcalina;
- b.) R6 es alquilo C1-4, particularmente metilo, los grupos halogenados, preferiblemente clorados, correspondientes se pueden obtener mediante reacción de halogenación, particularmente mediante reacción con un reactivo clorante tal como cloruro de sulfuro, cloruro de tionilo o N-clorosuccinimida;
- c.) R6 es alquilo C1-4 sustituido con halógeno obtenible según b.), los radicales alquílicos C1-4 derivatizados correspondientes, sustituidos con alcoxi C1-4, hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, se pueden obtener mediante reacciones de sustitución nucleófila con nucleófilos adecuados;
- d.) R6 es alquilo C1-4 sustituido con hidroxilo obtenible según c.) o e.), los radicales alquílicos C1-4 derivatizados correspondientes, sustituidos con alcoxi C1-4-carbonilo, se pueden obtener mediante reacciones de oxidación y de esterificación en condiciones adecuadas;
- e.) R6 es metilo, las formas oxidadas correspondientes de los mismos (por ejemplo los radicales hidroximetilo o formilo) se pueden obtener por etapas, o directamente mediante reacciones de oxidación selectivas (por ejemplo con la ayuda de dióxido de manganeso, para obtener los radicales formilo);
- f.) R6 es formilo obtenible según e.), los compuestos aminados correspondientes se pueden obtener mediante reacción de aminación reductora;
- g.) R6 es hidroximetilo obtenible según e.), los compuestos de flúor correspondientes se pueden obtener mediante reacción de fluoración;
- h.) R6 es metilo, los aminocompuestos correspondientes se pueden obtener mediante reacción de nitración y reducción subsiguiente de los nitrocompuestos obtenidos.

60 Los métodos mencionados en a.) a h.) se llevan a cabo oportunamente de forma análoga a los métodos conocidos por la persona experta en la técnica, o como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

- 65 Opcionalmente, los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en sus sales, u, opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales *per se* para la persona experta.

Además, la persona experta en la técnica sabe que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o en un intermedio, puede ser necesario bloquear temporalmente uno o más centros reactivos con grupos protectores, a fin de permitir que una reacción transcurra específicamente en el centro de reacción deseado. En "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3^a ed.), o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)" de P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000), por ejemplo, se encuentra una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores ya probados.

El aislamiento y purificación de las sustancias según la invención se llevan a cabo de manera conocida *per se*, por ejemplo separando mediante destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo resultante en un disolvente adecuado, o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tal como, por ejemplo, cromatografía en columna sobre un material soporte adecuado.

Las sales se obtienen disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metiletiletona o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloro-formo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseados, o al que se añaden entonces el ácido o la base deseados. Las sales se obtienen filtrando, reprecipitando, precipitando con un no disolvente para la sal de adición, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir mediante alcalinización o mediante acidificación en los compuestos libres, que a su vez se pueden convertir en sales. De esta forma, las sales farmacológicamente intolerables se pueden convertir en sales farmacológicamente tolerables.

De forma adecuada, las conversiones mencionadas en esta invención se pueden llevar a cabo análoga o similarmente a métodos que son familiares *per se* para la persona experta en la técnica.

La persona experta en la técnica sabe, en base a su conocimiento y en base a las rutas sintéticas, que se muestran y se describen en la descripción de esta invención, cómo encontrar otras rutas sintéticas posibles para los compuestos de la fórmula I. Todas estas otras rutas sintéticas posibles también son parte de esta invención.

La presente invención también se refiere a intermedios y a métodos útiles para sintetizar compuestos según esta invención.

Habiéndose descrito la invención con detalle, el alcance de la presente invención no está limitado sólo a aquellas características o realizaciones descritas. Como será manifiesto para las personas expertas en la técnica, se pueden realizar modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologaciones y adaptaciones a la invención descrita basándose en la descripción (por ejemplo, la descripción explícita, implícita o inherente) de la presente invención sin separarse del espíritu y alcance de esta invención como se define por el alcance de las reivindicaciones anexas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin restringirla. Igualmente, otros compuestos de la fórmula I, cuya preparación no se describe explícitamente, también se pueden preparar de manera análoga o de una manera familiar *per se* para la persona experta en la técnica usando técnicas de procedimiento habituales.

En los ejemplos, p.f. representa punto de fusión, h representa hora(s), min. representa minutos, conc. representa concentrado, satd. representa saturado, MS representa espectro de masas, M representa ión molecular, y otras abreviaturas tienen los significados habituales *per se* para la persona experta.

Excepto que se señale de otro modo, cuando los compuestos ejemplares mencionados explícitamente aquí contienen un centro quiral, se describen ilustrativamente como mezclas racémicas aquí, sin restringir esta invención a las mismas. En consecuencia, los enantiómeros puros y sus sales son también parte de la invención.

Los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos, particularmente que se mencionan como compuestos finales, así como sus sales, esteroisómeros y sales de los esteroisómeros son un objeto preferido de la invención.

55

Ejemplos

Compuestos finales

60 1. (5R5)-4[8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-1-(3-metil[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dizaetil-fenol

Una disolución de 68 mg (918 µmoles, 2,00 eq) de N-hidroxiacetamidina y 55 mg (1,38 mmoles, 3,00 eq) de hidruro de sodio en 2 ml de THF (y 150 mg de tamices moleculares) se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió una disolución de 200 mg (459 µmoles, 1,00 eq) de éster metílico del ácido (5RS)-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenol)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico (compuesto A1) en THF. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Se añadieron 68 mg de acetamidina y 55 mg de hidruro de sodio adicionales antes de calentar a reflujo durante 4,5 h adicionales. Se añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. La

ES 2 326 337 T3

capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Despues de purificar mediante cromatografía en columna y lavar con etanol, se obtuvieron 21 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

5 P.f.: 182-184°C MS: 459,8 (MH+)

2. (5RS)-4-(1-(3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol

10 El compuesto del título se puede preparar a partir del compuesto A1 y N-hidroxiciclopropanocarboxamidina de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 1.

15 P.f.: 174-175°C MS: 485,8 (MH+)

2. (5RS)-4-[8,9-Dimetoxi-3,5-dimetil-1-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol

20 El compuesto del título se puede preparar a partir del compuesto A1 y N-hidroxibenzamidina de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 1.

P.f.: 203-206°C MS: 522,2 (MH+)

25 4. 4-[8,9-Dimetoxi-3-metil-1-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol

30 El compuesto del título se puede preparar a partir de éster metílico del ácido (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico (compuesto A2) y N-hidroxibenzamidina de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 1.

P.f.: 191-193°C MS: 508,2 (MH+)

35 5. 4-[8,9-Dimetoxi-3-metil-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol

40 El compuesto del título se puede preparar a partir de éster metílico del ácido (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico (compuesto A2) y N-hidroxiacetamidina de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 1.

P.f.: 218-221°C MS: 445,9 (MH+)

45 6. 4-[8,9-Dimetoxi-3-metil-1-(5-metil-oxazol-2-il)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-il]-2,6-dimetil-fenol

50 Una mezcla de 5,00 mg (1,23 mmoles, 1,00 eq) de amida del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico (compuesto A3), 300 µl (3,69 mmoles, 3,00 eq) de cloroaceton, 7,00 ml de tolueno y 7,00 ml de THF se calientan durante 16 h hasta 120°C en un tubo cerrado herméticamente. Los disolventes se eliminan a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna. Despues de lavar con etanol, se obtuvieron 340 mg (62%) del compuesto del título como un sólido blanco.

55 P.f.: 222-224°C MS: 444,9 (MH+)

Compuestos de partida

60 A1. Éster metílico del ácido (5RS)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3,5-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico

Análogamente a un procedimiento descrito por Meyer en Liebigs Ann. Chem. 1981, 9, 1534-1544, se hace reaccionar éster metílico del ácido (3RS)-(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-iliden)-acético (compuesto B1) con nitroetano y 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído para dar el compuesto del título.

65 MS (M+H) = 435,9; p.f. = 177-179°C

ES 2 326 337 T3

A2. Éster metílico del ácido (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico

La preparación del compuesto del título se describe en el ejemplo 20 del documento WO 02/48144.

5

A3. Amida del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico

10 A una mezcla de 1,40 g (26,1 mmoles, 5,00 eq) de cloruro de amonio en 23 ml de tolueno a 0°C se añaden gota a gota 14,4 ml (28,7 mmoles, 5,50 eq) de una disolución 2 M de AlMe₃ en tolueno. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución de 2,20 g (5,22 mmoles, 1,00 eq) de éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carboxílico (compuesto A2) en 46 ml de THF. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa 5 M de hidróxido de sodio hasta que el pH fue básico. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvieron 1,16 g (45%) del compuesto del título.

20 MS (M+H) = 407,2; p.f. = 229-231°C

B1. Éster metílico del ácido (3RS)-(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-iliden)-acético

25 El compuesto del título se puede obtener mediante una reacción de Bischler-Napieralski (por ejemplo Ber. 1893, 26, 1903) usando éster metílico del ácido N-[2-[4-metoxi-3-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-etil]-malonámico (compuesto C1) como el material de partida.

30 C1. Éster metílico del ácido N-[(RS)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-etil]-malonámico

El compuesto del título se puede preparar mediante una reacción de (RS)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-etilamina (compuesto D1) con cloruro de metilmaloilo, análogamente a los procedimientos en la bibliografía (por ejemplo Benovsky *et al.*, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 8475-8478).

35 D1. (RS)-2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-metil-etilamina

40 El compuesto del título se puede obtener partiendo del benzaldehído y nitroetano correspondientes, análogamente a una reacción de Henry (por ejemplo Synthesis 1985 (5), 510-512) y la reacción de reducción subsiguiente (usando por ejemplo LiAlH₄ en THF).

45 Otros compuestos según esta invención se pueden preparar partiendo de los compuestos D2 a D5:

50

D2. 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilamina

El compuesto del título está comercialmente disponible.

55

D3. 2-[4-Metoxi-3-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-etilamina

La 2-[4-metoxi-3-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-etilamina se puede preparar alquilando 4-metoxi-3-hidroxibenzaldehído con 2-bromometil-etil-éter (análogamente a un procedimiento de Ashton *et al.*, J. Med. Chem. 1994, 37, 1696-1703), seguido de una secuencia descrita por Shepard *et al.* en J. Org. Chem. 1952, 17, 568.

MS (M+H) = 226,0

60

D4. 2-[4-(1,l-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-etilamina

La 2-[4-(1,l-difluoro-metoxi)-3-metoxi-feniletilamina se puede preparar mediante difluorometilación de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído con clorodifluorometano, según un procedimiento publicado por Amschler *et al.* (documento WO97/28131), seguido de una secuencia descrita por Shepard *et al.* en J. Org. Chem. 1952, 17, 568.

65

MS (M+H) = 217,6

ES 2 326 337 T3

D5. 2-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-etilamina

La 2-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]etilamina se puede preparar mediante difluorometilación de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído con clorodifluorometano, según un procedimiento publicado por Amschler *et al.* (documento 5 WO97/28131), seguido de una secuencia descrita por Shepard *et al.* en J. Org. Chem. 1952, 17, 568.

MS (M+H) = 217,7

10 Aplicabilidad comercial

Los niveles intracelulares de los segundos mensajeros cAMP y cGMP están regulados tanto por sus velocidades de síntesis por ciclasas como por su hidrólisis mediante fosfodiesterasas. De las 11 isoenzimas fosfodiesterasas (PDE) que actualmente se conocen, PDE10 se describió por primera vez en 1999 (Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA. Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A. Proc Natl Acad Sci USA. 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 y cGMP (PDE10A). J Biol Chem. 1999 Jun 25; 274(26):18438-45; Loughney K, Snyder PB, Uher L, Rosman GJ, Ferguson K, Florio VA. Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. Gene. 1999 Jun 20; 234(1):109-17). El primer gen de esta nueva subfamilia de PDE se denominó PDE10A, y la primera variante de corte y empalme se describió como PDE10A1, según la nomenclatura actual. Debido a cortes y empalmes alternativos, existen otras variantes de corte y empalme de PDE10A, y se han descrito en años posteriores (Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K. Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hidroliza cAMP y cGMP. Biochem Biophys Res Commun. 1999 11 de agosto; 261(3):551-7; Fujishige K, Kotera J, Omori K. Striatum- y testis-specific phosphodiesterase PDE10A isolation and characterization of a rat PDE10A. Eur J Biochem. 1999 diciembre; 266(3):1118-27; Fujishige K, Kotera J, Yuasa K, Omori K. The human phosphodiesterase PDE10A gene genomic organization and evolutionary relatedness with other PDEs containing GAF domains. Eur J Biochem. 2000 Oct; 267(19):5943-51). PDE10A se ha descrito como una fosfodiesterasa de nucleótidos cílicos que muestra propiedades de una PDE de cAMP y una PDE de cGMP inhibida por cAMP.

30 Los representantes individuales de la isoenzima PDE10 se caracterizan por estar altamente expresados en áreas específicas del cerebro (estriado, putamen, núcleo caudado, cerebelo, tálamo), en el testículo, en el riñón y en la placenta.

35 Nuevos resultados han demostrado que la expresión de PDE10A está expresada de forma particularmente destacada en células neurotransmisoras/secretoras de hormonas en el cerebro, islotes de Langerhans, pituitaria y glándulas suprarrenales; véase, por ejemplo, el documento WO2005120474. Puesto que cAMP es un estímulo bien conocido para la liberación de hormonas/neurotransmisores, se puede reivindicar que la expresión de ARNm neuroendocrino-específica de PDE10A refleja un papel importante en la secreción de hormonas/neurotransmisores. Por ejemplo, se 40 ha asociado la expresión estriatal y la función de PDE10A con la regulación de la neurotransmisión dopamínérgica (por ejemplo, documento US 2003/0008806). Por lo tanto, la inhibición de PDE10A se puede usar para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo esquizofrenia). Adicionalmente, la inhibición de PDE10A en las células beta pancreáticas puede producir una elevación de cAMP, y por lo tanto inducir o reforzar la secreción de insulina. Este efecto puede mejorar la homeostasis de la glucosa en pacientes con diabetes tipo II.

45 Además, se ha demostrado que la inhibición farmacológica de PDE10 o una pérdida genética del gen pde10A es un medio eficaz para reducir el peso corporal, reducir la grasa corporal, y tratar trastornos asociados con el aumento de la adiposidad. Estos resultados también demostraron que los inhibidores de PDE10 son eficaces tratando trastornos 50 asociados con NIDDM (diabetes mellitus no insulino-dependiente), intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, además de reducir el peso corporal, grasa corporal, y tratar trastornos asociados con aumento de la adiposidad; véase, por ejemplo, el documento WO2005120514, cuya descripción se incorpora aquí.

55 El aumento de los niveles de expresión y actividades de PDE10A en los testículos sugiere que PDE10A también puede contribuir a la espermatogénesis (Fujishige K *et al.*, Eur J Biochem. 1999, 266:1118-27).

55 Los compuestos según la invención tienen diversas propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen comercialmente utilizables.

60 De este modo, por ejemplo, los compuestos según esta invención son inhibidores de PDE.

Todavía, de este modo, por ejemplo, los compuestos según la invención son potentes inhibidores de PDE10, algunos de los cuales son aparentemente selectivos (por ejemplo en >10 o, particularmente, >30 veces, o, de alguna ventaja, >100 veces) entre otras isoenzimas PDE (tales como, por ejemplo, las PDE 1A, 2A, 3A, 4B, 5A, 7A, 8A, 9A o 11A), con lo que estos compuestos selectivos se prefieren particularmente en el contexto de la presente invención. 65 Los compuestos según la invención, por lo tanto, se pueden emplear como agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades en medicina humana y veterinaria; especialmente, son particularmente útiles en la terapia de aquellas enfermedades o afecciones mencionadas más abajo.

ES 2 326 337 T3

Debido a su actividad inhibidora potente y selectiva de PDE10, los compuestos según la presente invención pueden ser, en un primer aspecto de la presente invención, de valor potencial tratando trastornos del sistema nervioso central, en particular trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo los mencionados en el documento EP 1250923 y/o, más en particular, trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos o episodios del estado de ánimo, toxicomanía, trastornos del movimiento o trastornos que comprenden un conocimiento deficiente como síntoma (por ejemplo demencia, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer).

Además, los compuestos según la presente invención pueden ser, en un segundo aspecto de la presente invención, de valor potencial tratando ciertos trastornos del sistema nervioso central, en particular trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo los mencionados genérica, específica o ejemplarmente en los documentos EP 1250923, US 2003/0008806, US 2003/0018047, US 2003/032579, US 2004/162293, US 2004/162294 y/o WO03092499, tales como, por ejemplo, trastornos de ansiedad o psicóticos, trastornos del movimiento, trastornos obsesivo/compulsivo, toxicomanías, trastornos de deficiencia cognitiva, trastornos del estado de ánimo o episodios del estado de ánimo, o trastornos neurodegenerativos.

En este contexto, los ejemplos de trastornos de ansiedad, que se pueden tratar mediante los compuestos según la presente invención, incluyen, sin estar limitados a ellos, trastorno de pánico, agorafobia, una fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés post-traumático, trastorno por estrés agudo, o trastorno de ansiedad generalizado.

Los ejemplos de trastornos psicóticos, que se pueden tratar mediante los compuestos según la presente invención, incluyen, sin estar limitados a ellos, esquizofrenia (por ejemplo del tipo paranoide, desorganizada, catatónica, no diferenciada, o residual), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo (por ejemplo del tipo delirante o del tipo depresivo), trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por substancias (por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina), trastorno de la personalidad del tipo paranoide, o trastorno de la personalidad del tipo esquizoide.

Los ejemplos de trastornos de movimiento, que se pueden tratar mediante los compuestos según la presente invención, incluyen, sin estar limitados a ellos, enfermedad de Parkinson, o síndrome de las piernas inquietas.

Los ejemplos de trastornos obsesivos/compulsivos, que se pueden tratar mediante los compuestos según la presente invención, incluyen, sin estar limitados a ellos, síndrome de Tourette, u otros trastornos de tic.

Los ejemplos de toxicomanías, que se pueden tratar mediante los compuestos según la presente invención, incluyen, sin estar limitados a ellos, una adicción al alcohol, a anfetamina, cocaína, u opiáceos.

Los ejemplos de trastornos de deficiencia cognitiva, que se pueden tratar mediante los compuestos según la presente invención, incluyen, sin estar limitados a ellos, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con SIDA, delirio, trastorno amnésico, trastorno por estrés post-traumático, retraso mental, trastorno del aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno para las matemáticas, o un trastorno de expresión escrita, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, o pérdida cognitiva relacionada con la edad.

Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo o episodios del estado de ánimo, que se pueden tratar mediante los compuestos según la presente invención, incluyen, sin estar limitados a ellos, un episodio depresivo importante del tipo leve, moderado o grave, un episodio afectivo maníaco o mixto, un episodio afectivo hipomaníaco, un episodio depresivo con unas características típicas, un episodio depresivo con características melancólicas, un episodio depresivo con características catatónicas, un episodio del estado de ánimo con comienzo tras el parto, depresión tras apoplejía, trastorno depresivo importante, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo post-psicótico de la esquizofrenia, un trastorno depresivo importante superpuesto a un trastorno psicótico, tal como trastorno delirante o esquizofrenia, un trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II), o trastorno ciclotímico.

Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos, que se pueden tratar mediante los compuestos según la presente invención, incluyen, sin estar limitados a ellos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia relacionada con SIDA, o demencia frontotemporal), neurodegeneración asociada con trauma cerebral, neurodegeneración asociada con apoplejía, neurodegeneración asociada con infarto cerebral, neurodegeneración inducida por hipoglucemia, neurodegeneración asociada con ataques epilépticos, neurodegeneración asociada con envenenamiento por neurotoxinas, o atrofia multi-sistema.

Todavía en este contexto, los compuestos según la presente invención pueden ser de valor potencial para tratar enfermedades o afecciones en las que está implicada la función anormal de los ganglios basales. De este modo, la función anormal de los ganglios basales puede estar implicada en procesos motores, del apetito y/o cognitivos desregulados. Las afecciones neurosiquiátricas ejemplares, en las que se ha visto implicada la función anormal de los ganglios basales, se mencionan por ejemplo en los documentos EP 1250923, US 2003/0008806, US 2003/0018047, US 2003/032579, US 2004/162293, US 2004/162294 y/o WO03092499, tales como, por ejemplo, psicosis, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y trastornos de atención relacionados, depresión, trastornos obsesi-

ES 2 326 337 T3

vos compulsivos, incluyendo síndrome de Tourette y otros trastornos de tic, y abuso de sustancias. Varios trastornos neurológicos, incluyendo la enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas y la enfermedad de Huntington, también se pueden relacionar con la disfunción de los ganglios basales.

5 Aún más, en este contexto, los compuestos según la presente invención pueden ser de valor potencial para mejorar el conocimiento, poderes de la concentración, técnica de aprendizaje o hipermesia, en particular si el trastorno es un síntoma de demencia.

10 Aún más, los compuestos según la presente invención pueden ser, en un tercer aspecto de la presente invención, de valor potencial para regular la fertilidad, por ejemplo reduciendo la espermatogénesis y/o reduciendo la movilidad del esperma.

15 Incluso todavía más, los compuestos según la presente invención pueden ser, en un cuarto aspecto de la presente invención, de valor potencial para tratar diabetes, tal como, por ejemplo, diabetes de tipo II, por ejemplo aumentando la secreción de insulina inducida por glucosa.

Un interés especial en los compuestos según la presente invención reside en su uso en la terapia de la esquizofrenia.

20 Otro interés especial en los compuestos según la presente invención reside en su uso en la terapia de trastornos psicóticos.

Otro interés especial en los compuestos según la presente invención reside en su uso en la terapia de toxicomanías.

25 Adicionalmente, un interés especial en los compuestos según la presente invención reside en sus propiedades, que les hacen particularmente útiles en la terapia de enfermedades o afecciones distintas del cáncer. A este respecto, un interés especial adicional en los compuestos según la presente invención reside en su actividad citotóxica reducida.

30 La invención se refiere además a los compuestos según esta invención para uso en un método para tratar mamíferos, incluyendo seres humanos, que sufren una de las enfermedades y/o trastornos mencionados anteriormente. El método se caracteriza por el hecho de que se administra una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerada de uno o más de los compuestos según la invención al mamífero afectado.

35 La invención se refiere además a los compuestos según esta invención para uso en un método para inhibir PDE10, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la presente invención a un mamífero que lo necesite.

La invención se refiere además a los compuestos según la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular dichas enfermedades y/o trastornos.

40 La invención se refiere igualmente al uso de los compuestos según la invención en la fabricación de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento de dichas enfermedades o trastornos.

45 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas para el tratamiento o profilaxis de dichas enfermedades y/o trastornos, composiciones farmacéuticas las cuales comprenden uno o más de los compuestos según la invención.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención se refiere además a combinaciones que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y auxiliares, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo para uso en el tratamiento de aquellas afecciones mencionadas anteriormente.

55 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la producción de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en terapia de trastornos sensibles a la inhibición de PDE, tal como, por ejemplo, PDE10.

La presente invención se refiere además a compuestos según esta invención que tienen propiedades inhibidoras de PDE, particularmente PDE10.

60 La presente invención se refiere además a combinaciones o composiciones farmacéuticas según esta invención que tienen propiedades inhibidoras de PDE10.

65 La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica, que comprende uno o más de los compuestos según esta invención como el ingrediente o ingredientes activos únicos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de productos farmacéuticos para la terapia, mejora o profilaxis de los males, enfermedades, trastornos o afecciones mencionados antes.

ES 2 326 337 T3

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de los compuestos según esta invención en la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos o episodios del estado de ánimo, toxicomanías, trastornos del movimiento, trastornos de deficiencia cognitiva, trastornos obsesivos/compulsivos, o trastornos neurodegenerativos.

5 Aún más, la presente invención se refiere al uso de los compuestos según esta invención en la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar diabetes, incluyendo diabetes tipo 2.

10 Todavía más adicionalmente, la presente invención se refiere a los compuestos según esta invención para uso en un método para tratar mamíferos, incluyendo seres humanos, que sufren trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos o episodios del estado de ánimo, toxicomanías, trastornos del movimiento, trastornos de deficiencia cognitiva, trastornos obsesivos/compulsivos, o trastornos neurodegenerativos, que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según esta invención.

15 Todavía más, la presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para inhibir la espermatogénesis y/o inhibir la movilidad del esperma en un mamífero, incluyendo el ser humano.

20 Adicionalmente además, la presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas para regular la fertilidad en un mamífero, incluyendo el ser humano.

25 Adicionalmente, la presente invención se refiere además a los compuestos según esta invención para uso en un método para disminuir el peso corporal y/o la grasa corporal en animales, por ejemplo en el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesos (por ejemplo seres humanos o animales de compañía), o como medio para producir carne más magra en animales para alimento (por ejemplo, ganado vacuno, pollos, cerdos), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos según esta invención.

30 Adicionalmente, la presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar diabetes no insulino-dependiente, síndrome metabólico, o intolerancia a la glucosa.

35 Adicionalmente, la presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas para reducir la grasa corporal o el peso corporal.

Además, la presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas para inducir o reforzar la secreción de insulina.

La invención se refiere además a un producto comercial que consiste en un medio de envasado secundario habitual, un medio de envasado primario (por ejemplo una ampolla o un paquete de blister) que contiene una composición farmacéutica, y, si se desea, una hoja de información al paciente, mostrando la composición farmacéutica un efecto antagonista frente a fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos de tipo 10 (PDE10) y que conduce a la atenuación de los síntomas de enfermedades y/o trastornos que están asociados con fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos de tipo 10, y haciéndose referencia, en el medio de envasado secundario y/o en la hoja de información al paciente del producto comercial, a la adecuabilidad de la composición farmacéutica para uso en la profilaxis o tratamiento de enfermedades y/o trastornos que están asociados con fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos de tipo 10, y comprendiendo la composición farmacéutica uno o más compuestos según esta invención. El medio de envasado secundario, el medio de envasado primario que contiene la composición farmacéutica, y la hoja de información al paciente, corresponden de otro modo a lo que la persona experta consideraría como el estándar para fármacos de esta naturaleza.

50 Las composiciones farmacéuticas según esta invención se producen usando métodos con los cuales está familiarizado la persona experta. Cuando se emplean en composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención (= compuestos activos) se usan como tales o, preferiblemente, en combinación con auxiliares farmacéuticos o agentes de formulación adecuados, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos (por ejemplo revestidos con azúcar), cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ejemplo como TTS), escayolas, emulsiones, suspensiones, geles o disoluciones, estando el contenido de compuesto activo ventajosamente entre 0,1 y 95%, y en las que, mediante la elección apropiada de los auxiliares, se puede lograr una forma de administración farmacéutica (por ejemplo una forma de liberación retrasada o una forma entérica) exactamente adecuada al compuesto activo y/o al comienzo de acción deseado.

60 La persona experta en la técnica está familiarizada, basándose en su conocimiento, con los auxiliares, vehículos, agentes de formulación, soportes, diluyentes, adyuvantes o excipientes que son adecuados para ser usados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas. Además de los disolventes, agentes formadores de gel, bases para supositorios, auxiliares para comprimidos, y otros vehículos activos, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores del sabor, conservantes, solubilizantes, colorantes o, en particular, promotores de la permeación y agentes complejantes (por ejemplo ciclodextrinas).

La administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas según la invención se puede realizar en cualquiera de los modos generalmente aceptados de administración disponibles en la técnica. Los ejemplos ilustrativos

ES 2 326 337 T3

de modos adecuados de administración incluyen el suministro intravenoso, inhalable, oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Se prefiere el suministro intravenoso o, particularmente, el oral.

Para el tratamiento de enfermedades de la piel, los compuestos según la invención se administran en particular en

- 5 forma de aquellas composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la aplicación tópica. Para la producción de las
composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención (= compuestos activos) se mezclan preferiblemente
con auxiliares farmacéuticos adecuados, y se procesan posteriormente para dar formulaciones farmacéuticas adecua-
das. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, pulverizaciones,
aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o disoluciones.

10 Las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan mediante procedimientos conocidos *per se*. La
dosis requerida de los compuestos activos según esta invención puede variar dependiendo del modo de administración,
la afección particular a tratar, y el efecto deseado. En general, se afirma que se obtienen resultados satisfactorios de
15 forma sistémica a dosis diarias desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, administradas
convenientemente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada.

La dosis y manera óptimas de administración de los compuestos activos necesarias en cada caso se pueden deter-
minar fácilmente por cualquier persona experta en la técnica basándose en su conocimiento experto.

20 Dependiendo de la enfermedad particular a tratar o prevenir, opcionalmente se pueden coadministrar agentes ac-
tivos terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir esa enfermedad, separada, si-
multánea, concurrente, secuencial o cronológicamente escalonada con los compuestos según esta invención. Como se
usa aquí, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad
particular son conocidos como apropiados para la enfermedad que se está tratando.

25 La persona experta en la técnica es consciente, en base a su conocimiento experto, de la dosis diaria total y forma
o formas de administración del agente o agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha dosis diaria total
puede variar dentro de un amplio intervalo.

30 De este modo, por ejemplo, la presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto para
reducir la grasa corporal o el peso corporal, o para tratar diabetes no insulinodependiente, síndrome metabólico, o
intolerancia a la glucosa, que comprende administrar a un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesite (por
ejemplo un sujeto con sobrepeso o un sujeto obeso), una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos
35 según esta invención, y que comprende además administrar un segundo agente terapéutico, tal como, por ejemplo,
un agente contra la obesidad, que se selecciona, por ejemplo, de rimonabant, orlistat, sibutramina, bromocriptina,
efedrina, leptina, pseudoefedrina, péptido YY₃₋₃₆, y sus análogos.

40 Igualmente, la presente invención se refiere además a un kit que comprende uno o más compuestos según esta
invención e instrucciones para administrar el compuesto a un sujeto, para reducir la grasa corporal, el peso corporal,
o para tratar diabetes no insulinodependiente, síndrome metabólico o intolerancia a la glucosa, en el sujeto; opcio-
nalmente, dicho kit comprende además un segundo agente terapéutico, tal como, por ejemplo, un agente contra la
obesidad, que se selecciona, por ejemplo, de rimonabant, orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, pseu-
doefedrina, péptido YY₃₋₃₆, y sus análogos.

45 *Investigaciones biológicas*

Los métodos para determinar la actividad y selectividad de un inhibidor de fosfodiesterasa son conocidos por la
persona experta en la técnica. A este respecto, se pueden mencionar, 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 el ensayo de
50 proximidad por centelleo de fosfodiesterasas de Amersham Pharmacia Biotech.

Inhibición de la actividad de PDE10A

La PDE10A se clonó en pCR2.1-Topo (Invitrogen) vía PCR a partir de ADNc de cerebro completo humano usando
55 los cebadores OZ 353 (5'-ACCATGTTGACAGATGAAAAAGTGAAGGC-3') y OZ 317 (5'-TCAATCTTCAGATG
CAGCTGCC-3'). El ORF que codifica la PDE10A se corta con EcoRV y BamHI, y se subclonó en SmaI y Bgl II
del vector de expresión pBP9 (Clontech). La proteína codificada representa la PDE10A1 (nº de acceso de GenBank
AB020593) truncada en su término N en el aa 14.

60 Los baculovirus recombinantes se prepararon por medio de recombinación homóloga en células de insecto Sf9.
Los plásmidos de expresión se cotransfectaron con ADN Bao-N-Blue (Invitrogen) o Baculo-Gold (Pharmingen), usan-
do un protocolo estándar (Pharmingen). Los sobrenadantes de virus recombinantes libres de virus de tipo natural se
seleccionaron usando métodos de ensayos en placas. Después de eso, se prepararon sobrenadantes de virus con títu-
los elevados amplificando 3 veces. PDE10A1 se expresó en células SF21 infectando 2x10⁶ células/ml con una MOI
65 (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en medio SF900 libre de suero (Life Technologies, Paisley, UK). Las células
se cultivaron a 28°C, típicamente durante 48 horas, después de lo cual se convirtieron en peletes durante 5-10 min a
1000 g y 4°C. Las células se cultivaron en matraces de agitación a una velocidad de giro de 75 rpm. Las células de
insecto SF21 se resuspendieron, a una concentración de aproximadamente 1x10⁷ células/ml, en tampón de homoge-

ES 2 326 337 T3

neización (20 mM de Tris, pH 8,2, que contiene las siguientes adiciones: 140 mM de NaCl, 3,8 mM de KCl, 1 mM de EGTA, 1 mM de MgCl₂, 10 mM de β -mercaptoetanol, 2 mM de benzamidina, 0,4 mM de Pefabloc, 10 μ M de leupeptina, 10 μ M pepstatina A, 5 μ M de inhibidor de tripsina) enfriado en hielo (4°C), y se destruyeron mediante ultrasonidos en hielo. El homogeneizado se centrifugó entonces durante 10 min a 1000 g (4°C), y el sobrenadante 5 se almacenó a -80°C hasta el uso subsiguiente (véase más abajo). El contenido de proteína se determinó mediante el método de Bradford (BioRad, Munich), usando BSA como patrón.

La actividad de PDE10A se inhibió mediante dichos compuestos en un ensayo modificado de SPA (ensayo de proximidad por centelleo), suministrado por Amersham Pharmacia Biotech (véanse las instrucciones de procedimiento 10 "Phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"), llevado a cabo en placas de microtitulación (MTP) de 96 pocillos. El volumen de ensayo fue 100 μ l, y contenía 20 mM de tampón de Tris (pH 7,4), 0,1 mg de BSA (seroalbúmina bovina)/ml, 5 mM de Mg²⁺, 0,5 μ M de 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 (supernadante 1000xg, véase 15 anteriormente) para asegurar que 15-20% de cAMP se convirtió en dichas condiciones experimentales. Después de una preincubación de 5 min a 37°C, la reacción se comenzó añadiendo un sustrato (cAMP), y los ensayos se incubaron otros 15 min; después de eso, se detuvieron añadiendo perlas de SPA (50 μ l). Según las instrucciones del fabricante, las 20 perlas de SPA se han resuspendido previamente en agua y se han diluido 1:3 (v/v) y se han añadido a IBMX (3 mM). Después de que las perlas sedimentaron (>30 min), las MTP se analizaron en instrumentos de medida comercialmente disponibles, y los valores de IC₅₀ correspondientes de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE10A se determinaron a partir de curvas de concentración frente al efecto, por medio de regresión no lineal.

Los valores inhibidores representativos [concentración inhibidora como -log IC₅₀ (mol/l)], que se determinan en el ensayo mencionado anteriormente, se muestran en la siguiente tabla A, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

25

30

TABLA A
Inhibición de la actividad de PDE10A

35

Compuestos	-log IC ₅₀
1 a 5	Los valores inhibidores de los Ejemplos mencionados están en el intervalo de 7,76 a 9,08

40

45

50

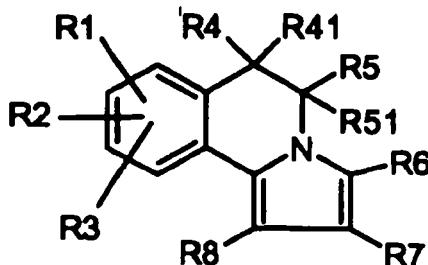
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en la que

R1 es halógeno, nitro, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, alquilo C1-4, hidroxilo, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-4, y

R3 es hidrógeno o alcoxi C1-4, o

R2 y R3 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi, o

R2 y R3 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi completa o predominantemente sustituido con flúor, o

R1 y R2 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi, y R3 es hidrógeno, o

R1 y R2 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi completa o predominantemente sustituido con flúor, y R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C1-4, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi C1-4-carbonilo o -CH₂-O-R411, en el que

R411 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o alquil C1-4-carbonilo,

R41 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R5 es hidrógeno, flúor o alquilo C1-4, y

R51 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C1-4,

R41 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R5 es hidrógeno, flúor, alquilo C1-4, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alcoxi C1-4-carbonilo o -CH₂-O-R511, en el que

R511 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o alquil C1-4-carbonilo, y

R51 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 y R5 forman juntos un puente de alquilen C1-4, y R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo C1-6, amino, formilo, o alquilo C1-4 sustituido con R61, en el que

ES 2 326 337 T3

R61 es alcoxi C1-4-carbonilo, carboxilo, alcoxi C1-4, hidroxilo, halógeno o -N(R611)R612, en el que

R611 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7 o cicloalquil C3-7-alquilo C1-4, y

5 R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R611 y R612, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical Het1, en el que Het1 es un radical anular heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, al que están unidos R611 y R612, y, opcionalmente, otro heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con R613 en un átomo de nitrógeno anular, en el que

10 R613 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-alquilo C1-4, hidroxi-alquilo C2-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4, amino-alquilo C2-4, mono- o di-alquil C1-4-amino-alquilo C2-4, formilo, piridilo o pirimidinilo, R7 es fenilo, Het2, fenilo sustituido con R71 y/o R72 y/o R73, Het2 sustituido con R74 y/o R75, naftilo, o naftilo 15 sustituido con R76 y/o R77, en el que

Het2 está enlazado a la estructura de pirroloisoquinolina vía un átomo de carbono anular, y es un radical anular heterocíclico, parcial o completamente aromático, de 5 a 10 miembros, monocíclico o bicíclico condensado, que tiene uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

20 R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, alquil C1-4-sulfonilamino, arilsulfonilamino, alcoxi C1-4-carbonilo, carboxilo, alquil C1-4-tia, ariloxi-alcoxi C2-4, ariloxi-alquilo C1-4, ariloxi, aril-alcoxi C1-4, arilo, 25 alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, hidroxi-alcoxi C2-4, amino-alcoxi C2-4, mono- o di-alquil C1-4-amino-alcoxi C2-4, alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N(R712)R713, en el que

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

30 R711 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, nitro o ciano,

R712 es alquilo C1-4,

R713 es alquilo C1-4, o

35 R712 y R713, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical Het3, en el que

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

R72 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o alcoxi C1-4-carbonilo,

40 R73 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R74 es halógeno, alquilo C1-4, trifluorometilo, alcoxi C1-4, ciano, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, alcoxi C1-4-carbonilo, morfolino, carboxilo, nitro, fenilo, feniloxi, fenil-alquilo C1-4, arilsulfonilo, alquil C1-4-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,

R75 es alquilo C1-4 o halógeno,

R76 es halógeno, hidroxilo, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, carboxilo o alcoxi C1-4-carbonilo,

50 R77 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R8 está opcionalmente sustituido con R81, y es Het4, en el que

Het4 está enlazado a la estructura de pirroloisoquinolina vía un átomo de carbono anular, y es un radical oxadia-zolilo u oxazolilo,

R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811 y/o

R812, en el que

60 R811 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

R812 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

65 y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

ES 2 326 337 T3

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que

R1 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

5 R2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-4, y

R3 es alcoxi C1-4, o

10 R2 y R3 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi, o

R2 y R3 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi completa o predominantemente sustituido con flúor, o

15 R1 y R2 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi, y R3 es hidrógeno, o

R1 y R2 unidos al resto del anillo benzo en posición orto entre sí forman juntos un puente de alquilen C1-2-dioxi completa o predominantemente sustituido con flúor, y R3 es hidrógeno,

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

R4 es hidrógeno o alquilo C1-4,

25 R41 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, ciano o alcoxi C1-4-carbonilo,

R51 es hidrógeno o alquilo C1-4,

30 o

R4 y R5 forman juntos un puente de alqueleno C3-4, y

35 R41 y R51 son ambos hidrógeno,

R6 es alquilo C1-6, o alquilo C1-4 sustituido con R61, en el que

R61 es alcoxi C1-4-carbonilo o carboxilo,

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

Het2 sustituido con R74, o naftilo, en el que

Het2 es

45 un radical heteroarílico de 5 miembros, monocíclico, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

o

50 un radical heteroarílico de 6 miembros, monocíclico, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno,

o

55 un heteroarilo de 9 ó 10 miembros, bicíclico condensado, que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

o

N-oxi-piridilo,

60 R71 es hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, amino, mono- o di-alquil C1-4-amino, alquil C1-4-sulfonilamino, carboxilo, ariloxi, mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo, carbamoilo, tetrazolilo, o -N(H)S(O)₂-N(R712)R713, en el que

ariilo es fenilo o fenilo sustituido con R711, en el que

65 R711 es halógeno o alquilo C1-4,

R712 es alquilo C1-4, y

ES 2 326 337 T3

R713 es alquilo C1-4, o

R712 y R713, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical Het3, en el que Het3 es morfolin-4-ilo,

R72 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R73 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R74 es alquilo C1-4, fenil-alquilo C1-4, arilsulfonilo, alquil C1-4-sulfonilo, o -S(O)₂-N(R712)R713,

R8 está opcionalmente sustituido con R81 en el átomo de carbono anular, y es Het4, en el que

Het4 está enlazado a la estructura de pirroloisoquinolina vía un átomo de carbono anular, y es un radical [1,2,4] oxadiazolilo o un radical oxazolilo,

es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811 y/o R812, en el que

R811 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

R812 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que

R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-4,

R2 está unido a la posición 7 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-4,

R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-4,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R51 es hidrógeno o alquilo C1-4,

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

R6 es alquilo C1-4,

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

Het2 sustituido con R74, o naftilo, en el que

Het2 es

un radical heteroarílico de 5 miembros, monocíclico, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

o

un radical heteroarílico de 6 miembros, monocíclico, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno,

o

un heteroarilo de 9 ó 10 miembros, bicíclico condensado, que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

o

N-oxi-piridilo,

R71 es hidroxilo, halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 o ariloxi, en el que

ES 2 326 337 T3

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

R711 es halógeno o alquilo C1-4,

5 R72 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R73 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R74 es alquilo C1-4 o fenil-alquilo C1-4,

10 R8 está sustituido con R81 en un átomo de carbono anular, y es Het4, en el que

Het4 está enlazado a la estructura de pirroloisoquinolina vía un átomo de carbono anular, y es un radical [1,2,4] oxadiazolilo u oxazolilo,

15 R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-5, cicloalquil C3-5-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811 y/o

R812, en el que

R811 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

20 R812 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

25 4. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que

R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

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

R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

R4 es hidrógeno,

35 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o alquilo C1-2,

R51 es hidrógeno,

40 R6 es alquilo C1-2, o alquilo C1-2 sustituido con R61, en el que

R61 es alcoxi C1-2carbonilo o carboxilo,

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

45 Het2 sustituido con R74, o naftilo, en el que

Het2 es

50 un radical heteroarílico de 5 miembros, monocíclico, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

o

un radical heteroarílico de 6 miembros, monocíclico, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno,

55 o

un heteroarilo de 9 ó 10 miembros, bicíclico condensado, que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

o

60 N-oxi-piridilo,

R71 es hidroxilo, cloro, flúor, alquilo C1-2, alcoxi C1-2, carboxilo o ariloxi, en el que

65 arilo es fenilo o fenilo sustituido con R711, en el que

R711 es cloro, flúor o alquilo C1-2,

ES 2 326 337 T3

R72 es cloro, flúor, alquilo C1-2 o alcoxi C1-2,

R73 es alquilo C1-2 o alcoxi C1-2,

R74 es alquilo C1-2 o fenil-alquilo C1-2,

5 R8 es Het4, en el que

Het4 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,

10 R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-5, cicloalquil C3-5-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811, en el que

R811 es alquilo C1-2, alcoxi C1-2, cloro o flúor,

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

15

5. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que

R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

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

R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2,

R4 es hidrógeno,

25 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno o alquilo C1-2,

30 R51 es hidrógeno,

R6 es alquilo C1-4,

R7 es naftilo, o

35

4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, 2-metil-4-hidroxi-fenilo o 2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilo, piridilo o quinolinilo, o

2-metil-piridin-4-ilo o 3-metil-piridin-4-ilo,

40 R8 es Het4, en el que

Het4 es 3-(R81)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo o 5-(R81)-oxazol-2-ilo,

R81 es alquilo C1-4, cicloalquilo C3-5, cicloalquil C3-5-metilo, fenilo, o fenilo sustituido con R811, en el que

45 R811 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, o halógeno,

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

50

6. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprenden uno o más de los siguientes:

R1 está unido a la posición 8 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi,

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

R3 está unido a la posición 9 del anillo de pirrolo[2.1-a]isoquinolina, y es alcoxi C1-2, tal como, por ejemplo, metoxi;

60 R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

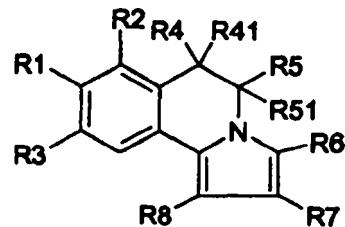
R5 es metilo, y

65 R51 es hidrógeno;

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

ES 2 326 337 T3

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que son de la fórmula Ia



(Ia)

en la que

R1 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es hidrógeno,

R41 es hidrógeno,

R51 es hidrógeno,

y en la que se aplica cualquiera de las siguientes significados de los sustituyentes para R2, R5, R6 y R8:

	R2	R5	R6	R8
1.)	hidrógeno	metilo	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
2.)	hidrógeno	metilo	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
3.)	hidrógeno	metilo	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
4.)	hidrógeno	hidrógeno	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
5.)	hidrógeno	hidrógeno	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
6.)	hidrógeno	hidrógeno	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
7.)	flúor	metilo	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
8.)	flúor	metilo	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
9.)	flúor	metilo	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
10.)	cloro	metilo	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-

ES 2 326 337 T3

				5-ilo
5	11.) cloro	metilo	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
10	12.) cloro	metilo	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
15	13.) flúor	hidrógeno	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
20	14.) flúor	hidrógeno	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
25	15.) flúor	hidrógeno	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
30	16.) cloro	hidrógeno	metilo	3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
35	17.) cloro	hidrógeno	metilo	3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo
	18.) cloro	hidrógeno	metilo	3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo

y los estereoisómeros así como las sales de estos compuestos y estereoisómeros.

40 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en terapia.

45 9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos, tales como, por ejemplo, trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos o episodios del estado de ánimo, toxicomanías, trastornos del movimiento, trastornos de deficiencia cognitiva, trastornos obsesivos/compulsivos, o trastornos neurodegenerativos.

50 10. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con auxiliares y/o excipientes farmacéuticos adecuados.

55 11. Una cantidad terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en el tratamiento de mamíferos, incluyendo los seres humanos, que sufren un trastorno neurológico o psiquiátrico.

55 12. Una cantidad terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en la regulación de la fertilidad en mamíferos, incluyendo los seres humanos.

60 13. Una cantidad terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en el tratamiento de diabetes en mamíferos, incluyendo los seres humanos.

65 14. Una cantidad terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en la reducción de la grasa corporal o del peso corporal, o el tratamiento de diabetes no insulino-dependiente, síndrome metabólico o intolerancia a la glucosa, en mamíferos, incluyendo seres humanos.

65 15. El uso según la reivindicación 14, que comprende además el uso de un agente contra la obesidad seleccionado de rimonabant, orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, pseudoefedrina, péptido YY₃₋₃₆ y sus análogos.