



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86591 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 15/00

A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПІРОЛОДИГІДРОІЗОХІНОЛІНИ ЯК ІНГІБІТОРИ PDE10, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОС-
НОВІ

1

2

(21) а200600505

(22) 30.06.2004

(24) 12.05.2009

(86) РСТ/ЕР2004/051307, 30.06.2004

(31) 03014424.0

(32) 30.06.2003

(33) ЕР

(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.

(72) МАЙЄР ТОМАС, DE/DE, ГРЕДЛЕР УЛЬРІХ,
DE/DE, ГІММНІХ ПЕТРА, DE/DE, КВІНТІНІ ДЖАН-
ЛУКА, IT/DE, ЧІАПЕТТІ ПАОЛА, IT/FR, КОНТРЕРА
ЖАН-МАРІ, FR/FR, ВЕРМУТ КАМІЛЛ ЖОРЖ,
FR/FR, ВЕННЕМАНН МАТТІАС, DE/DE, БЕР ТО-
МАС, DE/DE, БРАУНГЕР ЮРГЕН, DE/DE

(73) АЛТАНА ФАРМА АГ

(56) WO 03/051877 A, 26.06.2003

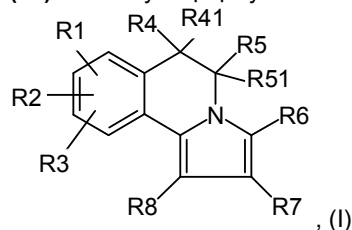
WO 03/014117 A, 20.02.2003

WO 03/014116 A, 20.02.2003

WO 02/48144 A, 20.06.2002

US 5965575 A, 12.10.1999

(57) 1. Сполука формули I



у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно-
або ді-С₁-С₄-алкіламіногрупу, С₁-С₄-алкіл, гідро-
ксил, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-алкокси-С₂-С₄-
алкоксигрупу, С₃-С₇-циклоалкоксигрупу, С₃-С₇-
циклоалкілметоксигрупу або повністю або перева-
жно фторзаміщену С₁-С₄-алкоксигрупу,
R2 означає водень, галоген або С₁-С₄-
алкоксигрупу, іR3 означає водень або С₁-С₄-алкоксигрупу, або
R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного
фрагмента в орто-положенні один відносно одно-го, спільно утворюють С₁-С₂-алкілендіоксильний
місток, абоR2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного
фрагмента в орто-положенні один відносно одно-
го, спільно утворюють повністю або переважно
фторзаміщений С₁-С₂-алкілендіоксильний місток,
абоR1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного
фрагмента в орто-положенні один відносно одно-
го, спільно утворюють С₁-С₂-алкілендіоксильний
місток й R3 означає водень, абоR1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного
фрагмента в орто-положенні один відносно одно-
го, спільно утворюють повністю або переважно
фторзаміщений С₁-С₂-алкілендіоксильний місток й
R3 означає водень,R4 означає водень, фтор, хлор, С₁-С₄-алкіл, три-
фторметил, циклопропіл, ціаногрупу, С₁-С₄-
алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R411, деR411 означає водень, С₁-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкокси-
С₂-С₄-алкіл або С₁-С₄-алкілкарбоніл,R41 означає водень або С₁-С₄-алкіл,R5 означає водень, фтор або С₁-С₄-алкіл, іR51 означає водень або С₁-С₄-алкіл,

або

R4 означає водень, фтор, хлор або С₁-С₄-алкіл,R41 означає водень або С₁-С₄-алкіл,R5 означає водень, фтор, С₁-С₄-алкіл, трифторме-
тил, циклопропіл, ціаногрупу, С₁-С₄-
алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R511, деR511 означає водень, С₁-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкокси-
С₂-С₄-алкіл або С₁-С₄-алкілкарбоніл, іR51 означає водень або С₁-С₄-алкіл,

або

R4 й R5 спільно утворюють С₁-С₄-алкіленовий міс-
ток й R41 й R51 обидва означають водень,R6 означає С₁-С₆-алкіл, аміногрупу, форміл або
С₁-С₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, деR61 означає С₁-С₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, С₁-
С₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -
N(R611)R612, де

(13) C2

(11) 86591

(19) UA

R611 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, і R612 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5-7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де

R613 означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, гідроксі-C₂-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл, аміно-C₂-C₄-алкіл, моно- або ді-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкіл, форміл, піридил або піримідиніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73- заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, нафтил або R76- i/або R77- заміщений нафтил, де Het2 означає або моноциклічний, або конденсований біциклічний 5-10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

або

конденсований біциклічний 9- або 10-членний частково насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який містить бензольне кільце й містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

або

N-оксипіридил,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гідроксі-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-алкоксигрупу, моно- або ді-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупу, повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, моно- або ді-C₁-C₄-алкіламінокарбоніл, карбамоїл, тетразоліл або -N(H)S(O)₂-N(R712)R713, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R712 означає C₁-C₄-алкіл, і

R713 означає C₁-C₄-алкіл, або

R712 й R713 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het3, де

Het3 означає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл або морфолін-4-іл,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ді-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-

алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл, фенілоксигрупу, феніл-C₁-C₄-алкіл, арилсульфоніл, C₁-C₄-алкілсульфоніл або -S(O)₂-N(R712)R713,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу, R8 означає C₁-C₄-алкіл, феніл, C₂-C₄-алкініл, ціаногрупу, -CH₂-O-R81, фенілкарбоніл, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R81 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл, і

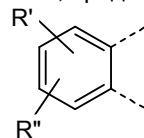
R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл,

R9 означає водень або C₁-C₄-алкіл;

при першій умові, яка полягає в тому, що ця підгрупа сполук формули I виключається із заявленого обсягу домагань, якщо на неї поширюється комбінація всіх наведених нижче обмежень від а) до в):

а) схема заміщення лівого R1- i/або R2- i/або R3- заміщеного бензольного кільця дигідроізохінолінового фрагмента піролідигідроізохінолінового каркаса, представленого у формулі I, має вигляд:



у якій

R' й R'' можуть бути приєднані в будь-якому можливому положенні бензольного кільця й

R' означає гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу або трифторметоксигрупу,

R'' означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або R' й R'', приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток,

і

б) R4 означає водень, і

R41 означає водень, і

R5 означає водень, і

R51 означає водень,

і

в) R8 означає -C(O)-OR9, де

R9 означає C₁-C₄-алкіл;

і при другій умові, яка полягає в тому, що

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідініл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл, і

R9 означає C₁-C₄-алкіл;

і солі, стереоізомери гідрати й гідрати солей цієї сполуки.

2. Сполука формули I за п. 1, у якій

R1 означає гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-

циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, R2 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу, і R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень,

і жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положення 10 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця,

R4 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, C₁-C₄-алкіл, ціаногрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл, і

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

або

R4 й R5 спільно утворюють C₁-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -N(R611)R612, де

R611 означає C₁-C₄-алкіл, і

R612 означає C₁-C₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-1-іл або N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл,

R7 означає Het2, R71- і/або R72- і/або R73-заміщений феніл, R74-заміщений Het2 або нафтил, де

Het2 означає або моноциклічний, або конденсований біциклічний 5-10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, або

конденсований біциклічний 9- або 10-членний частково насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який містить бензольне кільце й містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

або

N-оксипіридил,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, арилоксигрупу, повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, моно- або ді-C₁-C₄-алкіламінокарбоніл, карбамоіл, тетразоліл або -N(H)S(O)₂-N(R712)R713, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,

R712 означає C₁-C₄-алкіл, і

R713 означає C₁-C₄-алкіл, або

R712 й R713 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het3, де

Het3 означає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл або морфолін-4-іл,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

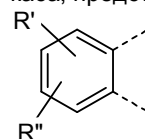
R74 означає C₁-C₄-алкіл, феніл-C₁-C₄-алкіл, арилсульфоніл, C₁-C₄-алкілсульфоніл або -S(O)₂-N(R712)R713,

R8 означає C₁-C₄-алкіл, ціаногрупу або -C(O)-OR9, де

R9 означає водень або C₁-C₄-алкіл;

при першій умові, яка полягає в тому, що ця підгрупа сполук формули I виключається із заявленого обсягу домагань, якщо на неї поширюється комбінація всіх наведених нижче обмежень від а) до в):

а) схема заміщення лівого R1- і/або R2- і/або R3-заміщеного бензольного кільця дигідроізохінолінового фрагмента піролодигідроізохінолінового каркаса, представленого у формулі I, має вигляд:



у якій

R' й R'' можуть бути приєднані в будь-якому можливому положенні бензольного кільця за винятком положення 10, і

R' означає гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу або трифторметоксигрупу,

R'' означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу,

або R' й R'', приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток,

і

б) R4 означає водень, і

R41 означає водень, і

R5 означає водень, і

R51 означає водень,

і

в) R8 означає -C(O)-OR9, де
R9 означає C₁-C₄-алкіл;
і при другій умові, яка полягає в тому, що
якщо R5 й R51 обидва означають водень, то
R8 відмінний від -C(O)-OR9, де
R9 означає C₁-C₄-алкіл;
і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цієї
сполуки.

3. Сполука формули I за п. 1, у якій

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-
а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₄-
алкоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-
а]ізохінолінового кільця й означає водень, галоген
або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-
а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₄-
алкоксигрупу, R4 означає водень, R41 означає
водень,

R5 означає водень, C₁-C₄-алкіл, ціаногрупу або C₁-
C₄-алкоксикарбоніл, і

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₃-C₄-алкіленовий міс-
ток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкіл, заміщений
за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -
N(R611)R612, де

R611 й R612 спільно та із включенням атома азо-
ту, до якого вони приєднані, утворюють радикал
Het1, де

Het1 означає морфолін-1-іл,

R7 означає Het2, R71- і/або R72- і/або R73-
заміщений феніл, R74-заміщений Het2 або наф-
тил, де

Het2 означає або моноциклічний, або конденсова-
ний біциклічний 5-10-членний гетероарильний ра-
дикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кож-
ний з яких вибраний із групи, яка включає азот,
кисень і сірку,

або

конденсований біциклічний 9- або 10-членний час-
тково насичений гетероциклічний кільцевий ради-
кал, який містить бензольне кільце й містить 1 або
2 гетероатоми, кожний з яких вибраний із групи,
яка включає азот, кисень і сірку,

або

N-оксипіридил,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, C₁-C₄-
алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або
ді-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-

алкілсульфоніламіногрупу, карбоксил, арилокси-
групу, моно- або ді-C₁-C₄-алкіламінокарбоніл, кар-
бамоїл, тетразоліл або -N(H)S(O)₂-N(R712)R713,
де арил означає феніл або R711-заміщений феніл,
де

R711 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,

R712 означає C₁-C₄-алкіл, і

R713 означає C₁-C₄-алкіл, або

R712 й R713 спільно та із включенням атома азо-
ту, до якого вони приєднані, утворюють радикал
Het3, де

Het3 означає морфолін-4-іл,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-
алкоксигрупу,

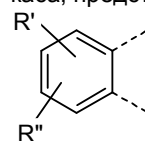
R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,
R74 означає C₁-C₄-алкіл, феніл-C₁-C₄-алкіл, арил-
сульфоніл, C₁-C₄-алкілсульфоніл або -S(O)₂-
N(R712)R713,

R8 означає C₁-C₄-алкіл, ціаногрупу або -C(O)-OR9,
де

R9 означає водень або C₁-C₄-алкіл;

при першій умові, яка полягає в тому, що ця під-
група сполук формули I виключається із заявлено-
го обсягу домагань, якщо на неї поширюється
комбінація всіх наведених нижче обмежень від а)
до в):

а) схема заміщення лівого R1- і/або R2- і/або R3-
заміщеного бензольного кільця дигідроізохіноліно-
вого фрагмента піролодигідроізохінолінового кар-
каса, представленого у формулі I, має вигляд:



у якій

R' означає C₁-C₄-алкоксигрупу, і

R'' означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

і

б) R4 означає водень, і

R41 означає водень, і

R5 означає водень, і

R51 означає водень,

і

в) R8 означає -C(O)-OR9, де

R9 означає C₁-C₄-алкіл;

і при другій умові, яка полягає в тому, що

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від -C(O)-OR9, де

R9 означає C₁-C₄-алкіл;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цієї
сполуки.

4. Сполука формули I за п. 1, у якій

або, у першому незалежному варіанті здійснення,
R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-
а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-
алкоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-
а]ізохінолінового кільця й означає водень, хлор
або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-
а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-
алкоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу, й

R51 означає водень,

або

R4 й R5 спільно утворюють тетраметиленовий
місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-алкіл, заміщений
за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₂-алкоксикарбоніл або -
N(R611)R612, де

R611 й R612 спільно та із включенням атома азо-
ту, до якого вони приєднані, утворюють радикал
Het1, де

Het1 означає морфолін-1-іл,

R7 означає нафтил, 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 4-карбамоїлфеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-морфоліносульфоніламінофеніл, 4-метилсульфоніламінофеніл або 2-фтор-3,4-диметоксифеніл, піридил, індоліл, хінолініл, індолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл або N-(R74)-Het2, де

Het2 означає піроліл або індоліл,

R74 означає арилсульфоніл, C₁-C₂-алкілсульфоніл або -S(O)₂-N(R712)R713, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає C₁-C₂-алкіл,

R712 означає C₁-C₂-алкіл, і

R713 означає C₁-C₂-алкіл, або

R712 й R713 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het3, де

Het3 означає морфолін-4-іл, і

R8 означає ціаногрупу;

або, у другому незалежному варіанті здійснення,

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає водень, хлор або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу, й

R51 означає водень,

або

R4 й R5 спільно утворюють тетраметиленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₂-алкоксикарбоніл або -N(R611)R612, де

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає морфолін-1-іл,

R7 означає нафтил, 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 4-карбамоїлфеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-морфоліносульфоніламінофеніл, 4-метилсульфоніламінофеніл або 2-фтор-3,4-диметоксифеніл, піридил, індоліл, хінолініл, індолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл або N-(R74)-Het2, де

Het2 означає піроліл або індоліл,

R74 означає арилсульфоніл, C₁-C₂-алкілсульфоніл або -S(O)₂-N(R712)R713, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає C₁-C₂-алкіл,

R712 означає C₁-C₂-алкіл, і

R713 означає C₁-C₂-алкіл, або

R712 й R713 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het3, де

Het3 означає морфолін-4-іл, і

R8 означає -C(O)-OR9, де

R9 означає C₁-C₂-алкіл;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цієї сполуки.

5. Сполука формули I за п. 1,

у якій

або, у першому незалежному варіанті здійснення,

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає водень або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає метоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень, метил або ціаногрупу,

R51 означає водень,

R6 означає метил, етил або 2-метоксикарбонілетил,

R7 означає 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-морфоліносульфоніламінофеніл, 4-метилсульфоніламінофеніл, піридил, хінолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, 1-толілсульфонілпірол-3-іл, 1-толілсульфоніліндол-3-іл, 1-фенілсульфоніліндол-3-іл, 1-метилсульфоніліндол-3-іл, 1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл або 1-морфоліносульфоніліндол-3-іл, і

R8 означає ціаногрупу;

або, у другому незалежному варіанті здійснення,

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає водень або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає метоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил або ціаногрупу,

R51 означає водень,

R6 означає метил, етил або 2-метоксикарбонілетил,

R7 означає 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-морфоліносульфоніламінофеніл, 4-метилсульфоніламінофеніл, піридил, хінолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, 1-толілсульфонілпірол-3-іл, 1-толілсульфоніліндол-3-іл, 1-фенілсульфоніліндол-3-іл, 1-метилсульфоніліндол-3-іл, 1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл або 1-морфоліносульфоніліндол-3-іл, і

R8 означає -C(O)-OR9, де

R9 означає метил або етил;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цієї сполуки.

6. Сполука формули I за п. 1,

у якій

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як метоксигрупа,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як метоксигрупа,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил або ціаногрупу,

R51 означає водень,

R6 означає метил, етил або 2-метоксикарбонілетил,

R7 означає 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-

морфоліносульфоніламінофеніл, 4-метилсульфоніламінофеніл, піридил, хінолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, 1-

толілсульфонілпірол-3-іл, 1-толілсульфоніліндол-3-іл, 1-фенілсульфоніліндол-3-іл, 1-

метилсульфоніліндол-3-іл, 1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл або 1-

морфоліносульфоніліндол-3-іл, R8 означає ціаногрупу;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цієї сполуки.

7. Сполука формули I за п. 1, у якій

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає метоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил,

R51 означає водень,

R6 означає метил,

R7 означає 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-

морфоліносульфоніламінофеніл, 4-метилсульфоніламінофеніл, піридил, хінолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, 1-

толілсульфонілпірол-3-іл, 1-толілсульфоніліндол-3-іл, 1-фенілсульфоніліндол-3-іл, 1-

метилсульфоніліндол-3-іл, 1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл або 1-

морфоліносульфоніліндол-3-іл, R8 означає ціаногрупу;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цієї сполуки.

8. Сполука формули I за п. 1, у якій

R1 означає галоген або C₁-C₂-алкоксигрупу,

R2 означає водень або C₁-C₂-алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл,

R51 означає водень,

R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73- заміщений феніл, або нафтил, де

Het2 означає гетероарильний радикал, вибраний із групи, яка включає фураніл, тіофеніл, піроліл, піридиніл, хіноліл, індоліл, бензотіофеніл і бензо-

фураніл,

R71 означає гідроксил, хлор, метоксигрупу, диметиламіногрупу або арилоксигрупу, де арил означає R711-заміщений феніл, де

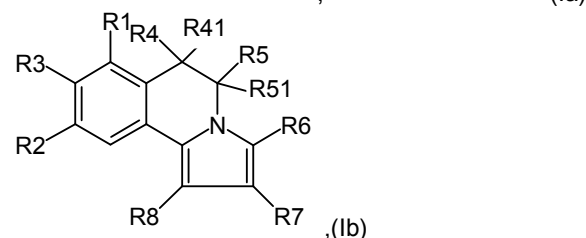
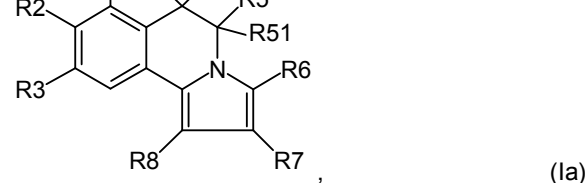
R711 означає хлор,

R72 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу,

R73 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу,

R8 означає ціаногрупу, і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цієї сполуки.

9. Сполука за п. 1, яка описується формулами Ia або Ib,



у яких,

як перша альтернатива,

R1 означає водень,

R2 означає хлор або фтор,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу, або, як друга альтернатива,

R1 означає водень,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу, або, як третя альтернатива,

R1 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R2 означає хлор або фтор,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу, або, як четверта альтернатива,

R1 означає хлор або фтор,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу, або, як п'ята альтернатива,

R1 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил,

R51 означає водень,

R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил,

R7 означає Het2, R75-заміщений Het2 або 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, де

Het2 означає піридиніл або хінолініл,
R75 означає C₁-C₄-алкіл,
R8 означає ціаногрупу,
і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

10. Сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, у яких

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як метоксигрупа,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає водень, хлор або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як метоксигрупа, і

R4 означає водень, R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень, і

R8 означає ціаногрупу,

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, в якій

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як метоксигрупа,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає хлор або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як метоксигрупа, і

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень, і

R8 означає ціаногрупу,

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цієї сполуки.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де вказана сполука описується формулою Ia за п. 9, у якій

R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R51 означає водень,

і в якій R1, R5, R6 й R8 приймають будь-яке зі значень від 1) до 75), вказаних у наведеній нижче таблиці:

	R1	R5	R6	R8
1)	водень	метил	метил	ціаногрупа
2)	водень	метил	метил	етоксикарбоніл
3)	водень	метил	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
4)	водень	метил	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
5)	водень	водень	метил	ціаногрупа
6)	водень	водень	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
7)	фтор	метил	метил	ціаногрупа
8)	фтор	метил	метил	етоксикарбоніл
9)	фтор	метил	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
10)	фтор	метил	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
11)	фтор	водень	метил	ціаногрупа
12)	фтор	водень	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
13)	фтор	водень	метил	етоксикарбоніл
14)	фтор	водень	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
15)	водень	ціаногрупа	метил	ціаногрупа
16)	водень	ціаногрупа	метил	етоксикарбоніл
17)	водень	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
18)	водень	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
19)	фтор	ціаногрупа	метил	ціаногрупа
20)	фтор	ціаногрупа	метил	етоксикарбоніл
21)	фтор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
22)	фтор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
23)	хлор	метил	метил	ціаногрупа
24)	хлор	метил	метил	етоксикарбоніл
25)	хлор	метил	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
26)	хлор	метил	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
27)	хлор	водень	метил	ціаногрупа
28)	хлор	водень	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
29)	хлор	водень	метил	етоксикарбоніл
30)	хлор	водень	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
31)	хлор	ціаногрупа	метил	ціаногрупа
32)	хлор	ціаногрупа	метил	етоксикарбоніл
33)	хлор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
34)	хлор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл

35)	водень	метил	метил	метоксикарбоніл
36)	водень	метил	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
37)	фтор	метил	метил	метоксикарбоніл
38)	фтор	метил	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
39)	фтор	водень	метил	метоксикарбоніл
40)	фтор	водень	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
41)	водень	ціаногрупа	метил	метоксикарбоніл
42)	водень	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
43)	фтор	ціаногрупа	метил	метоксикарбоніл
44)	фтор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
45)	хлор	метил	метил	метоксикарбоніл
46)	хлор	метил	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
47)	хлор	водень	метил	метоксикарбоніл
48)	хлор	водень	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
49)	хлор	ціаногрупа	метил	метоксикарбоніл
50)	хлор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
51)	водень	метил	етил	ціаногрупа
52)	водень	метил	етил	етоксикарбоніл
53)	водень	водень	етил	ціаногрупа
54)	фтор	метил	етил	ціаногрупа
55)	фтор	метил	етил	етоксикарбоніл
56)	фтор	водень	етил	ціаногрупа
57)	фтор	водень	етил	етоксикарбоніл
58)	водень	ціаногрупа	етил	ціаногрупа
59)	водень	ціаногрупа	етил	етоксикарбоніл
60)	фтор	ціаногрупа	етил	ціаногрупа
61)	фтор	ціаногрупа	етил	етоксикарбоніл
62)	хлор	метил	етил	ціаногрупа
63)	хлор	метил	етил	етоксикарбоніл
64)	хлор	водень	етил	ціаногрупа
65)	хлор	водень	етил	етоксикарбоніл
66)	хлор	ціаногрупа	етил	ціаногрупа
67)	хлор	ціаногрупа	етил	етоксикарбоніл
68)	водень	метил	етил	метоксикарбоніл
69)	фтор	метил	етил	метоксикарбоніл
70)	фтор	водень	етил	метоксикарбоніл
71)	водень	ціаногрупа	етил	метоксикарбоніл
72)	фтор	ціаногрупа	етил	метоксикарбоніл
73)	хлор	метил	етил	метоксикарбоніл
74)	хлор	водень	етил	метоксикарбоніл
75)	хлор	ціаногрупа	етил	метоксикарбоніл

або сіль, стереоізомер, гідрат або гідрат солі цієї сполуки.

13. Сполука за п. 1, яка вибрана із групи, що включає:

1) етиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

2) етиловий ефір 8,9-диметокси-3,5,5-триметил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

3) етиловий ефір 2-[3-(4-хлорфеноксифеніл)-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

4) етиловий ефір 2-(3-диметиламінофеніл)-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

5) етиловий ефір (5RS)-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-

дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

6) етиловий ефір (5RS)-5-етил-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

7) етиловий ефір (5RS)-2-хлор-5-етил-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

8) етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-10,11-диметокси-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексгидропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

9) етиловий ефір (5RS)-3-етил-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5-метил-5,6-дигідропіроло [2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

10) етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-5,6-

дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

11) етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

12) етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-10,11-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

13) етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-10,11-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

14) етиловий ефір (4aR,8aR)-10,11-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

15) етиловий ефір (4aR,8aR)-10,11-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

16) етиловий ефір (4aR,8aR)-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-10,11-диметокси-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

17) етиловий ефір (5RS)-5-етил-8,9-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

18) етиловий ефір (5RS)-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-7,8,9-триметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

19) 1-етил-5-метиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1,5-дикарбонової кислоти,

20) етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3-(2-метоксикарбонілетил)-5-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

21) 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,

22) 8,9-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,

23) 8,9-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,

24) 2-(1H-індол-3-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,

25) 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,

26) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,

27) метиловий ефір 3-[1-ціано-2-(4-гідрокси-3,5-диметил)-8,9-диметокси-5-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-3-іл]-пропіонової кислоти,

28) 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил;

або її сіль, стереоізомер, гідрат або гідрат солі.

14. Сполука за п. 1, яка вибрана із групи, що включає:

1) етиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

2) етиловий ефір 8,9-диметокси-3,5,5-триметил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

3) етиловий ефір 2-[3-(4-хлорфенокси)-феніл]-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

4) етиловий ефір 2-(3-диметиламінофеніл)-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

5) етиловий ефір (5RS)-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

6) етиловий ефір (5RS)-5-етил-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

7) етиловий ефір (5RS)-2-хлор-5-етил-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

8) етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-10,11-диметокси-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

9) етиловий ефір (5RS)-3-етил-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

10) етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

11) етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

12) етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-10,11-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

13) етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-10,11-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

14) етиловий ефір (4aR,8aR)-10,11-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

15) етиловий ефір (4aR,8aR)-10,11-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

16) етиловий ефір (4aR,8aR)-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-10,11-диметокси-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти,

17) етиловий ефір (5RS)-5-етил-8,9-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

18) етиловий ефір (5RS)-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-7,8,9-триметокси-3,5-диметил-5,6-

дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,
 19) 1-етил-5-метиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1,5-дикарбонової кислоти,
 20) етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3-(2-метоксикарбонілетил)-5-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,
 21) 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 22) 8,9-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 23) 8,9-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 24) 2-(1Н-індол-3-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 25) 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 26) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 27) метиловий ефір 3-[1-ціано-2-(4-гідрокси-3,5-диметил)-8,9-диметокси-5-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-3-іл]-пропіонової кислоти,
 28) 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 29) метиловий ефір 3-(1-ціано-8,9-диметокси-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-пропіонової кислоти,
 30) 7-фтор-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 31) метиловий ефір 3-(1-ціано-8,9-диметокси-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-пропіонової кислоти,
 32) метиловий ефір 3-[1-ціано-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-3-іл]-пропіонової кислоти,
 33) 8,9-диметокси-2-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 34) 2-(1Н-індол-5-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 35) 8,9-диметокси-2-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 36) 2-(1-бензил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 37) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 38) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 39) 2-(1-бензолсульфоніл-1Н-індол-3-іл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,

40) 2-(1-метансульфоніл-1Н-індол-3-іл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 41) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-(1-оксипіридин-4-іл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 42) 7-фтор-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 43) 2-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 44) 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5-метил-3-морфолін-4-ілметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 45) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 46) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-(4-нітрофеніл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 47) 4-(1-ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-бензойна кислота,
 48) 2-(4-амінофеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 49) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-(3-метилпіридин-4-іл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 50) 4-(1-ціано-8-етокси-9-метокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-бензойна кислота,
 51) 2-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 52) 4-(1-ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-бензамід,
 53) 8-етокси-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-9-метокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 54) диметиламід 3-(1-ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-індол-1-сульфонової кислоти,
 55) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-(2-метил-1-оксипіридин-4-іл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 56) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-[1-(морфолін-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 57) 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-[4-(2Н-тетразол-5-іл)-феніл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил,
 58) [4-(1-ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-феніл]-амід морфолін-4-сульфонової кислоти,
 59) N-[4-(1-ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-феніл]-метансульфонамід,
 60) етиловий ефір 5-етил-2-(2-фтор-3,4-диметоксифеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,
 61) етиловий ефір 7-хлор-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,

- 62) етиловий ефір 7-хлор-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,
 63) етиловий ефір 7,8,9-триметокси-3,5-диметил-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,
 64) етиловий ефір 8,9-диметокси-3-(2-метоксикарбонілетил)-5-метил-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,
 65) метиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,
 66) метиловий ефір 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,
 67) етиловий ефір 5-ціано-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти,
 68) 4-(8,9-диметокси-1,3-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-2,6-диметилфенол,
 69) етиловий ефір 8,9-диметокси-3-(2-метоксикарбонілетил)-5-метил-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти;
 або її сіль, стереоізомер, гідрат або гідрат солі.

15. Сполука за п. 1, призначена для застосування в терапії, такий як при лікуванні порушень центральної нервової системи або при лікуванні діабету, або при регулюванні фертильності.

16. Застосування сполуки за п. 1 при виготовленні фармацевтичних композицій, призначених для лікування неврологічних та/або психічних порушень, таких як психотичні порушення, тривожні порушення, порушення настрою або напади депресії, наркотичні залежності, порушення рухливості або порушення, які включають як симптом порушення пізнавальної здатності.

17. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт ефективну кількість принаймні однієї зі сполук за п. 1 разом з придатним фармацевтичними допоміжними речовинами та/або наповнювачами.

18. Спосіб лікування ссавців, включаючи людей, які страждають від неврологічного або психічного порушення, в якому вводять вказаному хворому ссавцю терапевтично ефективну й переносиму й фармакологічно активну кількість однієї або декількох зі сполук за п. 1.

19. Спосіб регулювання фертильності у ссавців, включаючи людей, в якому вводять вказаному ссавцю ефективну й переносиму кількість однієї або декількох зі сполук за п. 1.

20. Спосіб лікування ссавців, включаючи людей, які страждають від діабету, в якому вводять вказаному хворому ссавцю терапевтично ефективну й переносиму й фармакологічно активну кількість однієї або декількох сполук за п. 1.

Даний винахід стосується нових похідних піролодигідроізохіноліну, які застосовуються у фармацевтичній промисловості для виготовлення фармацевтичних композицій.

У публікаціях міжнародних заявок WO 02/48144, WO 03/014115, WO 03/014116, WO 03/014117 й WO 03/051877 розкриті похідні піролодигідроізохіноліну, які мають здатність інгібувати PDE10.

У заявці на європейський патент EP 1250923 розкрито застосування селективних інгібіторів PDE10 у цілому й папаверину зокрема для лікування деяких неврологічних і психічних захворювань. Вказана заявка на європейський патент включена в опис даного винаходу у всій своїй повноті для всіх цілей.

Крім того, у заявці на патент US 2003/0008806 також розкрито застосування селективних інгібіторів PDE10 у цілому й папаверину зокрема для лікування деяких неврологічних і психічних захворювань; вказана заявка на патент США включена в опис даного винаходу у всій своїй повноті для всіх цілей.

Крім того, у заявці на патент США US 2003/0018047 також розкрито застосування селективних інгібіторів PDE10 у цілому й папаверину зокрема для лікування деяких неврологічних і психічних захворювань; вказана заявка на патент

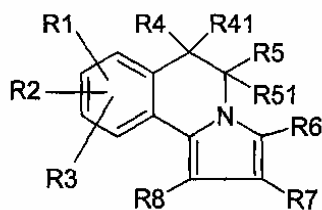
США включена в опис даного винаходу у всій своїй повноті для всіх цілей.

У патенті США US 5965575 розкриті похідні піролодигідроізохіноліну як антагоністів 5HT_{1B}.

У заявці на міжнародний патент WO 03/000269 описане застосування інгібіторів PDE10 для лікування нейродегенеративних захворювань, особливо хвороби Паркінсона.

Відповідно до винаходу виявлено, що похідні піролодигідроізохіноліну, які більш докладно описані нижче, відрізняються від сполук попереднього рівня техніки несподіваними, перспективними й структурними особливостями, які знаходяться на рівні сучасних вимог, що приводять до прояву впливу, і мають несподівані й особливо корисні властивості.

Таким чином, даний винахід стосується сполук формули I



(I),

у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-С₁-С₄-алкіламіногрупу, С₁-С₄-алкіл, гідроксил, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-алкокси-С₂-С₄-алкоксигрупу, С₃-С₇-циклоалкоксигрупу, С₃-С₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену С₁-С₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень, галоген або С₁-С₄-алкоксигрупу, і

R3 означає водень або С₁-С₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють С₁-С₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений С₁-С₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють С₁-С₂-алкілендіоксильний місток й

R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений С₁-С₂-алкілендіоксильний місток й

R3 означає водень,

R4 означає водень, фтор, хлор, С₁-С₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, С₁-С₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R411, де

R411 означає водень, С₁-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкокси-С₂-С₄-алкіл або С₁-С₄-алкілкарбоніл,

R41 означає водень або С₁-С₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор або С₁-С₄-алкіл, і

R51 означає водень або С₁-С₄-алкіл, або

R4 означає водень, фтор, хлор або С₁-С₄-алкіл,

R41 означає водень або С₁-С₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор, С₁-С₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, С₁-С₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R511, де

R511 означає водень, С₁-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкокси-С₂-С₄-алкіл або С₁-С₄-алкілкарбоніл, і

R51 означає водень або С₁-С₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють С₁-С₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає С₁-С₆-алкіл, аміногрупу, форміл або С₁-С₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає С₁-С₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, С₁-С₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -N(R611)R612, де

R611 означає водень, С₁-С₄-алкіл, С₃-С₇-циклоалкіл або С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл, і

R612 означає водень або С₁-С₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково замі-

щений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де R613 означає С₁-С₄-алкіл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл, гідрокси-С₂-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкокси-С₂-С₄-алкіл, аміно-С₂-С₄-алкіл, моно- або ди-С₁-С₄-алкшаміно-С₂-С₄-алкіл, форміл, піридил або піримідиніл, R7 означає феніл, Het2, R71- і/або R72- і/або R73-заміщений феніл, R74- і/або R75-заміщений Het2, нафтил або R76- і/або R77-заміщений нафтил, де Het2 означає

моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, або

конденсований біциклічний 9- або 10-членний частково насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який містить бензольне кільце й містить 1 або 2 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

або

N-оксипіридил,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, С₁-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-С₁-С₄-алкіламіногрупу, С₁-С₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, С₁-С₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, С₁-С₄-алкілтіогрупу, арилокси-С₂-С₄-алкоксигрупу, арилокси-С₁-С₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-С₁-С₄-алкоксигрупу, арил, С₁-С₄-алкокси-С₂-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-алкокси-С₁-С₄-алкіл, гідрокси-С₂-С₄-алкоксигрупу, аміно-С₂-С₄-алкоксигрупу, моно- або ди-С₁-С₄-алкіламіно-С₂-С₄-алкоксигрупу, повністю або переважно фторзаміщену С₁-С₄-алкоксигрупу, моно- або ди-С₁-С₄-алкіламінокарбоніл, карбамоїл, тетразоліл або -N(H)S(O)₂-N(R712)R713, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає галоген, С₁-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R712 означає С₁-С₄-алкіл,

R713 означає С₁-С₄-алкіл, або

R712 й R713 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het3, де

Het3 означає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл або морфолін-4-іл,

R72 означає галоген, С₁-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкоксигрупу або С₁-С₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає С₁-С₄-алкіл або С₁-С₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, С₁-С₄-алкіл, трифторметил, С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-С₁-С₄-алкіламіногрупу, С₁-С₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл, фенілоксигрупу, феніл-С₁-С₄-алкіл, арилсульфоніл, С₁-С₄-алкілсульфоніл або -S(O)₂N(R712)R713,

R75 означає С₁-С₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, С₁-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкоксигрупу, карбоксил

або С₁-С₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає С₁-С₄-алкіл або С₁-С₄-алкоксигрупу,

R8 означає С₁-С₄-алкіл, феніл, С₂-С₄-алкініл, ціаногрупу, -CH₂-O-R81, фенілкарбоніл, -C(O)-

N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

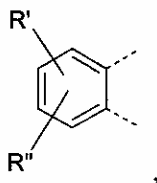
R81 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл, і

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл, R9 означає водень або C₁-C₄-алкіл;

при першій умові, яка полягає в тому, що ця підгрупа сполук формули I, виключається із заявленого обсягу домагань, якщо на неї поширюється комбінація всіх наведених нижче обмежень від а.) до в.): а.) схема заміщення лівого R1- і/або R2-і/або R3-заміщеного бензольного кільця дигідроізохінолінового фрагмента піролодигідроізохінолінового каркаса, представленого у формулі I, має вигляд:



у якій

R' й R'' можуть бути приєднані в будь-якому можливому положенні бензольного кільця й

R' означає гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу або трифторметоксигрупу, R'' означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу,

або R' й R'', приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, і

б.) R4 означає водень, і R41 означає водень, і R5 означає водень, і R51 означає водень, і

в.) R8 означає -C(O)-OR9, де

R9 означає C₁-C₄-алкіл;

і при другій умові, яка полягає в тому, що, якщо R5 й R51 обидва означають водень, то R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл, R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл, і R9 означає C₁-C₄-алкіл;

і солей, стереоізомерів, гідратів і гідратів солей цих сполук.

Сполуками, запропонованими в даному винаході, які більш переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

R1 означає гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу,

або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу, і

R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, і жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положення 10 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця,

R4 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, C₁-C₄-алкіл, ціаногрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл, і

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₁-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -N(R611)R612, де

R611 означає C₁-C₄-алкіл, і

R612 означає C₁-C₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-1-іл або N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл,

R7 означає Het2, R71- і/або R72- і/або R73-заміщений феніл, R74-заміщений Het2, або нафтил, де Het2 означає або

моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, або

конденсований біциклічний 9- або 10-членний частково насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який містить бензольне кільце й містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, або

N-оксипіридил,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, арилоксигрупу, повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламінокарбоніл, карбамоїл, тетразоліл або -

$N(H)S(O)_2-N(R712)R713$, де арил означає феніл або $R711$ -заміщений феніл, де

$R711$ означає галоген або C_1-C_4 -алкіл,

$R712$ означає C_1-C_4 -алкіл, і

$R713$ означає C_1-C_4 -алкіл, або

$R712$ й $R713$ спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал $Het3$, де

$Het3$ означає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл або морфолін-4-іл,

$R72$ означає галоген, C_1-C_4 -алкіл або C_1-C_4 -алкоксигрупу,

$R73$ означає C_1-C_4 -алкіл або C_1-C_4 -алкоксигрупу,

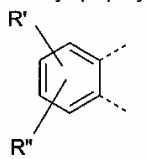
$R74$ означає C_1-C_4 -алкіл, феніл- C_1-C_4 -алкіл, арилсульфоніл, C_1-C_4 -алкілсульфоніл або $-S(O)_2-N(R712)R713$,

$R8$ означає C_1-C_4 -алкіл, ціаногрупу або $-C(O)-OR9$, де

$R9$ означає водень або C_1-C_4 -алкіл;

при першій умові, яка полягає в тому, що ця підгрупа сполук формули I,

виключається із заявленого обсягу домагань, якщо на неї поширюється комбінація всіх наведених нижче обмежень від а.) до в.): а.) схема заміщення лівого $R1$ - і/або $R2$ - і/або $R3$ -заміщеного бензольного кільця дигідроізохінолінового фрагмента піролодигідроізохінолінового каркаса, представленого у формулі I, має вигляд:



у якій

R' й R'' можуть бути приєднані в будь-якому можливому положенні бензольного кільця за винятком положення 10, і

R' означає гідроксил, C_1-C_4 -алкоксигрупу або трифторметоксигрупу,

R'' означає водень або C_1-C_4 -алкоксигрупу,

або R' й R'' , приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C_1-C_2 -алкілендіоксильний місток, і

б.) $R4$ означає водень, і $R41$ означає водень, і $R5$ означає водень, і $R51$ означає водень, і

в.) $R8$ означає $-C(O)-OR9$, де

$R9$ означає C_1-C_4 -алкіл;

і при другій умові, яка полягає в тому, що, якщо $R5$ й $R51$ обидва означають водень, то $R8$ відмінний від $-C(O)-OR9$, де

$R9$ означає C_1-C_4 -алкіл;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Сполуками, запропонованими в даному винаході, які також більш переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

$R1$ приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C_1-C_4 -алкоксигрупу,

$R2$ приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає водень, галоген

або C_1-C_4 -алкоксигрупу,

$R3$ приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C_1-C_4 -алкоксигрупу,

$R4$ означає водень,

$R41$ означає водень,

$R5$ означає водень, C_1-C_4 -алкіл, ціаногрупу або C_1-C_4 -алкоксикарбоніл, і

$R51$ означає водень або C_1-C_4 -алкіл, або

$R4$ й $R5$ спільно утворюють C_3-C_4 -алкіленовий місток й $R41$ й $R51$ обидва означають водень,

$R6$ означає C_1-C_4 -алкіл, або C_1-C_4 -алкіл, заміщений за допомогою $R61$, де

$R61$ означає C_1-C_4 -алкоксикарбоніл або $-N(R611)R612$, де

$R611$ й $R612$ спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані,

утворюють радикал $Het1$, де

$Het1$ означає морфолін-1-іл,

$R7$ означає $Het2$, $R71$ - і/або $R72$ - і/або $R73$ -заміщений феніл, $R74$ - заміщений $Het2$, або нафтил, де $Het2$ означає або

моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-чл енний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, або

конденсований біциклічний 9- або 10-членний частково насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який містить бензольне кільце й містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень

і сірку,

або

N -оксипіридил,

$R71$ означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди- C_1-C_4 -алкіламіногрупу, C_1-C_4 -алкілсульфоніламіногрупу, карбоксил, арилоксигрупу, моно- або ди- C_1-C_4 -алкіламінокарбоніл, карбамоїл, тетразоліл або $-N(H)S(O)_2-N(R712)R713$, де арил означає феніл або $R711$ -заміщений феніл, де $R711$ означає галоген або C_1-C_4 -алкіл, $R712$ означає C_1-C_4 -алкіл, і $R713$ означає C_1-C_4 -алкіл, або

$R712$ й $R713$ спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал $Het3$, де $Het3$ означає морфолін-4-іл,

$R72$ означає галоген, C_1-C_4 -алкіл або C_1-C_4 -алкоксигрупу, $R73$ означає C_1-C_4 -алкіл або C_1-C_4 -алкоксигрупу,

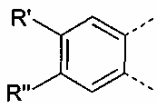
$R74$ означає C_1-C_4 -алкіл, феніл- C_1-C_4 -алкіл, арилсульфоніл, C_1-C_4 -алкілсульфоніл або $-S(O)_2-N(R712)R713$,

$R8$ означає C_1-C_4 -алкіл, ціаногрупу або $-C(O)-OR9$, де

$R9$ означає водень або C_1-C_4 -алкіл;

при першій умові, яка полягає в тому, що ця підгрупа сполук формули I, виключається із заявленого обсягу домагань, якщо на неї поширюється комбінація всіх наведених нижче обмежень від а.) до в.): а.) схема заміщення лівого $R1$ - і/або $R2$ - і/або $R3$ -заміщеного бензольного кільця дигідроізохінолінового фрагмента піролодигідроізохінолі-

нового каркаса, представленого у формулі I, має вигляд:



у якій

R' означає C₁-C₄-алкоксигрупу, і

R'' означає C₁-C₄-алкоксигрупу, і

б.) R₄ означає водень, і

R₄₁ означає водень, і

R₅ означає водень, і

R₅₁ означає водень, і

в.) R₈ означає -C(O)-OR₉, де

R₉ означає C₁-C₄-алкіл;

і при другій умові, яка полягає в тому, що,

якщо R₅ й R₅₁ обидва означають водень, то

R₈ відмінний від -C(O)-OR₉, де

R₉ означає C₁-C₄-алкіл;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Сполуками, запропонованими в даному винаході, які особливо переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

або, у першому незалежному варіанті здійснення,

R₁ приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R₂ приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає водень, хлор або фтор,

R₃ приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R₄ означає водень,

R₄₁ означає водень,

R₅ означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу й

R₅₁ означає водень,

або

R₄ й R₅ спільно утворюють тетраметиленовий місток й R₄₁ й R₅₁ обидва означають водень,

R₆ означає C₁-C₂-алкіл, або C₁-C₂-алкіл, заміщений за допомогою R₆₁, де

R₆₁ означає C₁-C₂-алкоксикарбоніл або -N(R₆₁₁)R₆₁₂, де

R₆₁₁ й R₆₁₂ спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані,

утворюють радикал Het₁, де

Het₁ означає морфолін-1-іл,

R₇ означає нафтил, 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 4-карбамоїлфеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-морфоліносультоніламінофеніл, 4-метилсультоніламінофеніл або 2-фтор-3,4-диметоксифеніл, піридил, індоліл, хінолініл, індолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл або N-(R₇₄)-Het₂, де Het₂ означає піроліл або індоліл,

R₇₄ означає арилсульфоніл, C₁-C₂-алкілсульфоніл або -S(O)₂-N(R₇₁₂)R₇₁₃, де арил означає феніл або R₇₁₁-заміщений феніл, де

R₇₁₁ означає C₁-C₂-алкіл, R₇₁₂ означає C₁-C₂-алкіл, R₇₁₃ означає C₁-C₂-алкіл, або

R₇₁₂ й R₇₁₃ спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het₃, де Het₃ означає морфолін-4-іл, і R₈ означає ціаногрупу;

або, у другому незалежному варіанті здійснення,

R₁ приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R₂ приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає водень, хлор або фтор,

R₃ приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, R₄ означає водень, R₄₁ означає водень,

R₅ означає C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R₅₁ означає водень,

або

R₄ й R₅ спільно утворюють тетраметиленовий місток й R₄₁ й R₅₁ обидва означають водень,

R₆ означає C₁-C₂-алкіл, або C₁-C₂-алкіл, заміщений за допомогою R₆₁, де

R₆₁ означає C₁-C₂-алкоксикарбоніл або -N(R₆₁₁)R₆₁₂, де

R₆₁₁ й R₆₁₂ спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані,

утворюють радикал Het₁, де

Het₁ означає морфолін-1-іл,

R₇ означає нафтил, 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 4-карбамоїлфеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-морфоліносультоніламінофеніл, 4-метилсультоніламінофеніл або 2-фтор-3,4-диметоксифеніл, піридил, індоліл, хінолініл, індолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл або N-(R₇₄)-Het₂, де Het₂ означає піроліл або індоліл,

R₇₄ означає арилсульфоніл, C₁-C₂-алкілсульфоніл або -S(O)₂-N(R₇₁₂)R₇₁₃, де арил означає феніл або R₇₁₁-заміщений феніл, де R₇₁₁ означає C₁-C₂-алкіл, R₇₁₂ означає C₁-C₂-алкіл, і R₇₁₃ означає C₁-C₂-алкіл, або

R₇₁₂ й R₇₁₃ спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het₃, де Het₃ означає морфолін-4-іл, і R₈ означає -C(O)-OR₉, де

R₉ означає C₁-C₂-алкіл;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Сполуками, запропонованими в даному винаході, які також особливо переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

або, у першому незалежному варіанті здійснення,

R₁ приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає метоксигрупу,

R₂ приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає водень або фтор,

R₃ приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає метоксигрупу,

R4 означає водень, R41 означає водень,

R5 означає водень, метил або ціаногрупу, R51 означає водень,

R6 означає метил або 2-метоксикарбонілетил,

R7 означає 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-морфоліносульфоніламінофеніл, 4-метилсульфоніламінофеніл, піридил, хінолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, 1-толїлсульфонілпірол-3-іл, 1-толїлсульфоніліндол-3-іл, 1-феніл сульфоніліндол-3-іл, 1-метилсульфоніліндол-3-іл, 1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл або 1-морфоліносульфоніліндол-3-іл, і

R8 означає ціаногрупу;

або, у другому незалежному варіанті здійснення,

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає водень або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає

метоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил або ціаногрупу,

R51 означає водень,

R6 означає метил або 2-метоксикарбонілетил,

R7 означає 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-морфоліносульфоніламінофеніл, 4-метилсульфоніламінофеніл, піридил, хінолініл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, 1-толїлсульфонілпірол-3-іл, 1-толїлсульфоніліндол-3-іл, 1-феніл сульфоніліндол-3-іл, 1-метилсульфоніліндол-3-іл, 1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл або 1-морфоліносульфоніліндол-3-іл, і

R8 означає -C(O)-OR₉, де

R₉ означає етил;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Переважає варіант здійснення сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає хлор або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає

C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

і

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень,

і

R8 означає -C(O)-OR₉, де

R₉ означає C₁-C₂-алкіл.

Більш переважний варіант здійснення сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає водень, хлор або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає

C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

і

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень,

і

R8 означає ціаногрупу.

Інший більш переважний варіант здійснення сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає хлор або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає

C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

і

R4 означає водень, R41 означає водень,

R5 означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень,

і

R8 означає ціаногрупу.

Інший більш переважний варіант здійснення сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I,

у якій

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає хлор або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає

C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

і

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень,

і

R8 означає ціаногрупу.

Особливо переважний варіант здійснення сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає

C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

i

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу, переважно - метил,

R51 означає водень,

i

R8 означає ціаногрупу.

Варіант (варіант 1) даного винаходу стосується сполук формули I, у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкіл, гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні

один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно

фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень,

R4 означає водень, фтор, хлор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R411, де

R411 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор або C₁-C₄-алкіл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

або

R4 означає водень, фтор, хлор або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R511, де

R511 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₁-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл, аміногрупу, форміл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -N(R611)R612, де

R611 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл,

R612 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де R613 означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкіл, C₁-C₄-алокси-C₂-C₄-алкіл, аміно-C₂-C₄-алкіл, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкіл, форміл, піридил або піримідиніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73-заміщений феніл, R74- i/або R75-заміщений Het2, нафтил або R76- i/або R77-заміщений нафтил, де Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алокси-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил

або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R8 означає C_1 - C_4 -алкіл, феніл, C_2 - C_4 -алкініл, ціаногрупу, $-CH_2-O-R81$, фенілкарбоніл, $-C(O)-N(R82)R83$ або $-C(O)-OR9$, де

R81 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси- C_2 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкілкарбоніл,

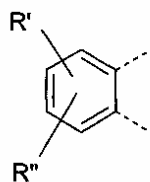
R82 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкіл, феніл або феніл- C_1 - C_4 -алкіл,

R83 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C_1 - C_4 -алкіл)-піперазиніл, R9 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл;

при першій умові, яка полягає в тому, що ця підгрупа сполук формули I,

виключається із заявленого обсягу домагань, якщо на неї поширюється комбінація всіх наведених нижче обмежень від а.) до в.): а.) схема заміщення лівого R1- і/або R2- і/або R3-заміщеного бензольного кільця дигідроізохінолінового фрагмента піролодигідроізохінолінового каркаса, представленого у формулі I, має вигляд:



у якій

R' й R'' можуть бути приєднані в будь-якому можливому положенні бензольного кільця й

R' означає гідроксил, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або трифторметоксигрупу, R'' означає водень або C_1 - C_4 -алкоксигрупу,

або R' й R'', приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C_1 - C_2 -алкілендіоксильний місток, і

б.) R4 означає водень, і R41 означає водень, і R5 означає водень, і R51 означає водень, і

в.) R8 означає $-C(O)-OR9$, де

R9 означає C_1 - C_4 -алкіл;

і при другій умові, яка полягає в тому, що, якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, $-C(O)-N(R82)R83$ або $-C(O)-OR9$, де

R82 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкіл, феніл або феніл- C_1 - C_4 -алкіл,

R83 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C_1 - C_4 -алкіл)-піперазиніл, і R9 означає C_1 - C_4 -алкіл;

і солей, стереоізомерів гідратів і гідратів солей цих сполук.

Крім того, першим об'єктом (об'єктом а) варіанта 1 є сполуки формули I,

у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди- C_1 - C_4 -алкіламіногрупу, C_1 - C_4 -алкіл, гідроксил, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -алкокси- C_2 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_7 -циклоалкоксигрупу, C_3 - C_7 -циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C_1 - C_4 -алкоксигрупу,

R2 означає водень, галоген або C_1 - C_4 -алкоксигрупу,

R3 означає водень або C_1 - C_4 -алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C_1 - C_2 -алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C_1 - C_2 -алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C_1 - C_2 -алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C_1 - C_2 -алкілендіоксильний місток й R3 означає водень,

R4 означає водень, фтор, хлор, C_1 - C_4 -алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C_1 - C_4 -алкоксикарбоніл або $-CH_2-O-R411$, де

R411 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси- C_2 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкілкарбоніл,

R41 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл,

R5 означає водень, фтор або C_1 - C_4 -алкіл,

R51 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл, або

R4 означає водень, фтор, хлор або C_1 - C_4 -алкіл,

R41 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл,

R5 означає водень, фтор, C_1 - C_4 -алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C_1 - C_4 -алкоксикарбоніл або $-CH_2-O-R511$, де

R511 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси- C_2 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкілкарбоніл,

R51 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C_1 - C_4 -алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C_1 - C_6 -алкіл, аміногрупу, форміл або C_1 - C_4 -алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C_1 - C_4 -алкоксикарбоніл, карбоксил, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, гідроксил, галоген або $-N(R611)R612$, де

R611 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл або C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкіл,

R612 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де

R613 означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл, аміно-C₂-C₄-алкіл, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкіл, форміл, піридил або піримідиніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73-заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, нафтил або R76- i/або R77-заміщений нафтил, де

Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, де арил означає феніл або R711 -заміщений феніл, де

R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил

або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R8 означає C₁-C₄-алкіл, феніл, C₂-C₄-алкініл, ціаногрупу, -CH₂-O-R81, фенілкарбоніл або -C(O)-N(R82)R83, де

R81 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл, за умови, що,

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу або -C(O)-N(R82)R83, де

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл, і солі, стереоізомери гідрати й гідрати солей цих сполук.

Крім того, другим об'єктом (об'єктом b) варіанта 1 є сполуки формули I, у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

за умови, що R1 відмінний від трифторметоксигрупи,

R2 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень,

R4 означає водень, фтор, хлор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R411, де

R411 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор або C₁-C₄-алкіл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

або

R4 означає водень, фтор, хлор або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R511, де

R511 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₁-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл, аміногрупу, форміл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -N(R611)R612, де

R611 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-

циклоалкіл або C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл,

R612 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де R613 означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл, аміно-C₂-C₄-алкіл, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкіл, форміл, піридил або піримідиніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73- заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, нафтил або R76- i/або R77- заміщений нафтил, де Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R8 означає C₁-C₄-алкіл, феніл, C₂-C₄-алкіл, ціаногрупу, -CH₂-O-R81, фенілкарбоніл, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R81 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома

азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₂-C₄-алкіл)-піперазиніл, R9 означає водень або C₁-C₄-алкіл, за умови, що,

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл, R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл, і R9 означає C₁-C₄-алкіл,

і солі, стереоізомери гідрати й гідрати солей цих сполук.

Крім того, третім об'єктом (об'єктом с) варіанта 1 є сполуки формули I, у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкіл, гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток,

R4 означає водень, фтор, хлор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R411, де

R411 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор або C₁-C₄-алкіл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

або

R4 означає водень, фтор, хлор або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R511, де

R511 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₁-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл, аміногрупу, форміл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -N(R611)R612, де

R611 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл,

R612 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де R613 означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл, аміно-C₂-C₄-алкіл, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкіл, форміл, піридил або піримідиніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73-заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, нафтил або R76- i/або R77- заміщений нафтил, де Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R8 означає C₁-C₄-алкіл, феніл, C₂-C₄-алкініл, ціаногрупу, -CH₂-O-R81, фенілкарбоніл, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R81 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи,

яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл,

R9 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

за умови, що,

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл, і R9 означає C₁-C₄-алкіл,

і солі, стереоізомери гідрати й гідрати солей цих сполук.

Крім того, четвертим об'єктом (об'єктом d) варіанта 1 є сполуки формули I, у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкіл, гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, R4 означає фтор, хлор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R411, де

R411 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор або C₁-C₄-алкіл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 означає водень, фтор, хлор або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає фтор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R511, де

R511 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₁-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл, аміногрупу, форміл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -N(R611)R612, де

R611 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл,

R612 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де R613 означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл, аміно-C₂-C₄-алкіл, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкіл, форміл, піридил або піримідиніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73-заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, або нафтил або R76- i/або R77- заміщений нафтил, де

Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R8 означає C₁-C₄-алкіл, феніл, C₂-C₄-алкініл,

ціаногрупу, -CH₂-O-R81, фенілкарбоніл, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R81 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідініл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл, R9 означає водень або C₁-C₄-алкіл, за умови, що,

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R82 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл, R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідініл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл, і R9 означає C₁-C₄-алкіл,

і солі, стереоізомери гідрати й гідрати солей цих сполук.

Крім того, п'ятим об'єктом (об'єктом е) варіанта 1 є сполуки формули I,

у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкіл, гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень,

R4 означає водень, фтор, хлор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R411, де

R411 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
 R5 означає водень, фтор або C₁-C₄-алкіл,
 R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або
 R4 означає водень, фтор, хлор або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
 R5 означає водень, фтор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R511, де

R511 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₁-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл, аміногрупу, форміл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -N(R611)R612, де

R611 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл,

R612 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де R613 означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл, аміно-C₂-C₄-алкіл, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкіл, форміл, піридин або піримідиніл, R7 означає феніл, Het2, R71- і/або R72- і/або R73 заміщений феніл, R74- і/або R75- заміщений Het2, нафтил або R76- і/або R77- заміщений нафтил, де Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу,

моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил

або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R8 означає карбоксил,

і солі, стереоізомери гідрати й гідрати солей цих сполук.

C₁-C₄-алкіл означає алкільний радикал, що має лінійний або розгалужений ланцюг, який містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами, які можна відзначити, є бутильний, ізобутильний, втор-бутильний, трет-бутильний, пропільний, ізопропільний і переважно - етильний і металльний радикали.

C₂-C₄-алкіл означає алкільний радикал, що має лінійний або розгалужений ланцюг, який містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами, які можна відзначити, є бутильний, ізобутильний, втор-бутильний, трет-бутильний, пропільний, ізопропільний і переважно - етильний радикал.

C₁-C₆-алкіл означає алкільний радикал, що має лінійний або розгалужений ланцюг, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Прикладами, які можна відзначити, є гексильний, ізогексильний (4-метилпентильний), неогексильний (3,3-диметилбутильний), пентильний, ізопентильний (3-метилбутильний), неопентильний (2,2-диметилпропільний), бутильний, ізобутильний, втор-бутильний, трет-бутильний, пропільний, ізопропільний, етильний або металльний радикали.

C₁-C₄-алкоксигрупа означає радикали, які додатково до атома кисню включають алкільний радикал, що має лінійний або розгалужений ланцюг, який містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами, які можна відзначити, є бутоксильний, ізобутоксильний, втор-бутоксильний, трет-бутоксильний, пропоксильний, ізопропоксильний і переважно - етоксильний і метоксильний радикали.

C₁-C₄-алкілтіогрупа означає радикали, які додатково до атома сірки включають алкільний радикал, що має лінійний або розгалужений ланцюг, який містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами, які можна відзначити, є етилтіоильний і метилтіоильний радикали.

C₂-C₄-алкоксигрупа означає радикали, які додатково до атома кисню включають алкільний радикал, що має лінійний або розгалужений ланцюг, який містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами, які можна відзначити, є бутоксильний, ізобутоксильний, втор-бутоксильний, трет-бутоксильний, пропоксильний, ізопропоксильний і переважно - етоксильний радикал.

C₃-C₇-циклоалкоксигрупа означає циклопропілоксигрупу, циклобутилоксигрупу, циклопентилоксигрупу, циклогексилоксигрупу й циклогептилоксигрупу, з яких переважними є циклопропілоксигрупа, циклобутилоксигрупа й циклопентилоксигрупа.

C₃-C₇-циклоалкіл означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил, з

яких переважними є циклопропіл, циклобутил і циклопентил.

C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупа означає циклопропілметоксигрупу, циклобутилметоксигрупу, циклопентилметоксигрупу, циклогексилметоксигрупу й циклогептилметоксигрупу, з яких переважними є циклопропілметоксигрупа, циклобутилметоксигрупа й циклопентилметоксигрупа.

C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл означає один із вказаних вище C₁-C₄-алкільних радикалів, який заміщений одним із вказаних вище C₃-C₇-циклоалкільних радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є циклопропілметильний, циклогексилетильний і циклогексилметильний радикали.

Як повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₄-алкоксильний радикал можна відзначити, наприклад, 2,2,3,3,3-пентафторпропоксильний, перфторетоксильний, 1,2,2-трифторетоксильний, переважно - 1,1,2,2-тетрафторетоксильний, 2,2,2-трифторетоксильний, трифторметоксильний і більш переважно - дифторметоксильний радикали. "Переважно" у цьому контексті означає, що більше половини атомів водню C₁-C₄-алкоксильних радикалів заміщені на атоми фтору.

C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксильний радикал означає один із вказаних вище C₂-C₄-алкоксильних радикалів, який заміщений одним із вказаних вище C₁-C₄-алкоксильних радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є 2-метоксіетоксильний, 2-етоксіетоксильний й 2-ізопропоксіетоксильний радикали.

C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл означає один із вказаних вище C₂-C₄-алкільних радикалів, який заміщений одним із вказаних вище C₁-C₄-алкоксильних радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є 2-метоксіетильний й 2-ізопропоксіетильний радикали.

C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл означає один із вказаних вище C₁-C₄-алкільних радикалів, що заміщений одним із вказаних вище C₁-C₄-алкоксильних радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є 2-метоксіетильний й 2-ізопропоксіетильний радикали.

C₁-C₂-алкілендіоксильний радикал означає, наприклад, метилендіоксильний [-O-CH₂-O-] й етилендіоксильний [-O-CH₂-CH₂-O-] радикали.

Як повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток можна відзначити, наприклад, диформетилендіоксильний [-O-CF₂-O-] радикал. "Переважно" у цьому контексті означає, що більше половини атомів водню C₁-C₄-алкілендіоксильних радикалів заміщені на атоми фтору.

Феніл-C₁-C₄-алкіл означає один із вказаних вище C₁-C₄-алкільних радикалів, який заміщений фенільним радикалом. Прикладами, які можна відзначити, є фенетильний і бензильний радикали.

C₁-C₄-алкоксикарбоніл означає радикал, який додатково до карбонільної групи містить один із вказаних вище C₁-C₄-алкоксильних радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є метоксикарбонільний й етоксикарбонільний радикали.

C₁-C₄-алкілкарбоніл означає радикал, який додатково до карбонільної групи містить один із вказаних вище C₁-C₄-алкільних радикалів. Прикла-

дом, якому можна відзначити, є ацетильний радикал.

C₁-C₄-алкілен означає алкіленовий радикал, який має лінійний ланцюг, такий як, наприклад, метиленовий (-CH₂-) або, переважно - триметиленовий (-CH₂-CH₂-CH₂-) або тетраметиленовий (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) радикал.

У контексті даного винаходу галоген означає бром й, переважно - хлор і фтор.

Гідрокси-C₂-C₄-алкіл означає один із вказаних вище C₂-C₄-алкільних радикалів, який заміщений гідроксильною групою. Прикладами, які можна відзначити, є 2-гідроксіетильний й 3-гідроксіпропільний радикали.

Гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупа означає один із вказаних вище C₂-C₄-алкоксильних радикалів, який заміщений гідроксильною групою. Прикладами, які можна відзначити, є 2-гідроксіетильний й 3-гідроксіпропільний радикали.

Аміно-C₂-C₄-алкіл означає один із вказаних вище C₂-C₄-алкільних радикалів, який заміщений аміногрупою. Прикладами, які можна відзначити, є 2-аміноетильний й 3-амінопропільний радикали.

Аміно-C₂-C₄-алкоксигрупа означає один із вказаних вище C₂-C₄-алкоксильних радикалів, який заміщений аміногрупою. Прикладами, які можна відзначити, є 2-аміноетоксильний й 3-амінопропоксильний радикали.

Додатково до атома азоту моно- або ди-C₁-C₄-алкіламінові радикали містять один або два із вказаних вище C₁-C₄-алкільних радикалів. Слід відзначити ди-C₁-C₄-алкіламіновий й у даному винаході особливо диметил-, діетил- і діізопропіламіновий.

Моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкіл означає один із вказаних вище C₂-C₄-алкільних радикалів, який заміщений одним із вказаних вище моно- або ди-C₁-C₄-алкіламінових радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є 2-диметиламіноетильний й 3-диметиламінопропільний радикали.

Моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупа означає один із вказаних вище C₂-C₄-алкоксильних радикалів, який заміщений одним із вказаних вище моно- або ди-C₁-C₄-алкіламінових радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є 2-диметиламіноетоксильний й 3-диметиламінопропоксильний радикали.

C₁-C₄-алкілсульфоніл означає сульфонільну групу, до якої приєднаний один із вказаних вище C₁-C₄-алкільних радикалів. Прикладом є метансульфонільний радикал (CH₃SO₂-).

C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупа означає аміногрупу, яка заміщена одним із вказаних вище C₁-C₄-алкілсульфонільних радикалів. Прикладом є метансульфоніламіновий радикал (CH₃SO₂NH-).

Арильні радикали, вказані в даному винаході, включають радикали, які утворюють частину інших груп або радикалів, включаючи фенільний або R711-заміщений фенільний радикали.

Арилоксигрупа означає феноксильну або R711-заміщену феноксильну.

Арил-C₁-C₄-алкоксигрупа означає один із вказаних вище C₁-C₄-алкоксильних радикалів, який заміщений одним із вказаних вище арильних ра-

дикалів. Прикладами, які можна відзначити, є 2-арилетоксильний (наприклад, фенетоксильний) і арилметоксильний (наприклад, бензилоксильний) радикали.

Арилокси-С₂-С₄-алкоксигрупа означає один із вказаних вище С₂-С₄-алкоксильних радикалів, який заміщений одним із вказаних вище арилоксильних радикалів. Прикладом, який можна відзначити є 2-арилоксіетоксильний (наприклад, 2-феноксіетоксильний) радикал.

Арилокси-С₁-С₄-алкіл означає один із вказаних вище С₁-С₄-алкільних радикалів, який заміщений одним із вказаних вище арилоксильних радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є 2-арилоксіетильний (наприклад, 2-феноксіетильний) і арилоксиметильний (наприклад, феноксиметильний) радикали.

Моно- або ди-С₁-С₄-алкіламінокарбонільні радикали додатково до карбонільної групи містять один із вказаних вище моно- або ди-С₁-С₄-алкіламінових радикалів. Прикладами, які можна відзначити, є N-метил-, N,N-диметил-, N-етил-, N-пропіл-, N,N-діетил- і N-ізопропіламінокарбонільний радикали.

С₂-С₄-алкініл означає алкінільний радикал, що має лінійний або розгалужений ланцюг, який містить 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є 2-пропінільний (пропаргільний) і етинільний радикали.

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612 і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту. Приклади Het1 включають, наприклад, піперидин-1-іл, 4-метилпіперидин-1-іл, 4-гідроксипіперидин-1-іл, морфолін-4-іл, піролідін-1-іл, піперазин-1-іл, імідазолідін-1-іл, тіоморфолін-4-іл, гомопіперидин-1-іл, гомопіперазин-1-іл, 4-N-(С₁-С₄-алкіл)-гомопіперазин-1-іл і піперазиніл, заміщений за кільцевим атомом азоту за допомогою R613 [4-N-(R613)-піперазин-1-іл], такий як, наприклад, 4-N-(С₁-С₄-алкіл)-піперазин-1-іл, 4-N-(гідрокси-С₂-С₄-алкіл)-піперазин-1-іл, 4-N-(диметиламіно-С₂-С₄-алкіл)-піперазин-1-іл, 4-N-(3-6С-циклоалкіл)-піперазин-1-іл, 4-N-формілпіперазин-1-іл, 4-N-(піридин-4-іл)-піперазин-1-іл, 4-N-(піримідин-2-іл)-піперазин-1-іл або 4-N-(3-6С-циклоалкілметил)-піперазин-1-іл.

Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний (гетероароматичний) радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і включає, наприклад, але не обмежується тільки ними, фураніл, тіофеніл, піролідін, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, тριαзоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, їх сконденсовані з бензолом аналоги, такі як, наприклад, хіназолініл, хіноксалініл, циннолініл, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензотіофеніл, бензофураніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл і бензімідазоліл, або нафтиридиніл, фталазиніл, імідазопіридиніл,

пуриніл, птеридиніл й імідазопіридазиніл. Більш переважно відзначити моноциклічні 5- - 6-членні радикали, такі як, наприклад, фураніл, тіофеніл, піролідін, піримідиніл і піридиніл, і хінолініл, і індоліл. Особливо переважно відзначити індоліл, хінолініл і піридиніл. Ще більш переважно відзначити хіноліл і піридиніл, особливо хінолін-4-іл й, особливо, піридин-4-іл.

Альтернативно, Het2 означає конденсований біциклічний 9- або 10-членний частково насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який містить бензольне кільце й містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і включає, наприклад, але не обмежується тільки ними, індолініл, ізоіндолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл і 2,3-дигідробензофураніл.

N-(С₁-С₄-алкіл)-піперазиніл означає піперазин-1-ільний радикал, заміщений одним із вказаних вище С₁-С₄-алкільних радикалів за кільцевим атомом азоту, який знаходиться в положенні 4.

Нафтил включає нафталін-1-іл і нафталін-2-іл.

Термін Het2 включає всі свої можливі ізомерні форми, зокрема, свої позиційні ізомери. Так, наприклад, піридиніл або піридил включають піридин-2-іл, піридин-3-іл і піридин-4-іл.

Компоненти, які в даному винаході описані, як заміщені, якщо не вказане інше, можуть бути заміщені в будь-якому можливому положенні.

Так, замісники R1, R2 та/або R3, якщо не вказане інше, можуть бути приєднані в будь-якому положенні бензольного фрагмента піролодигідроізохінолінового кільця.

Всі замісники R71, R72 та/або R73 сполук, запропонованих у даному винаході, можуть бути приєднані в орто-, мета- або пара-положення по відношенню до положення, у якому фенільне кільце зв'язане з пірольним фрагментом піролодигідроізохінолінового кільця, причому у варіанті здійснення даного винаходу слід віддати перевагу приєднанню в мета- або, переважно - у пара-положенні.

Підходящими солями сполук формули I - залежно від заміщення - є всі молекулярні солі з кислотами або всі солі з основами. Можна особливо відзначити фармакологічно переносимі неорганічні й органічні кислоти й основи, що звичайно застосовуються у фармацевтиці. Підходящими є, з одного боку, нерозчинні у воді, а переважно - розчинні у воді молекулярні солі з кислотами, такими як, наприклад, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, D-глюконова кислота, бензойна кислота, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, масляна кислота, сульфосаліцилова кислота, малеїнова кислота, лауринова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, цавлева кислота, виннокам'яна кислота, памоева кислота, стеаринова кислота, толуолсульфонова кислота, металсульфонова кислота, і 3-гідрокси-2-нафтойна кислота, кислоти використовуються при одержанні солей - залежно від того, чи використовується одно- або багатоосновна кислота, і від

того, яка сіль необхідна - у кількісному еквімолярному співвідношенні або в співвідношенні, яке відрізняється від нього.

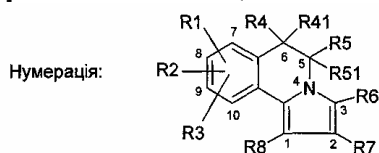
З іншого боку, солі з основами - залежно від заміщення - також є придатними. Як приклади солей з основами відзначаються літєві, натрієві, калієві, кальцієві, алюмінієві, магнієві, титанові, амонієві, меглумінові й гуанідинові солі й у даному винаході при одержанні солей основи також використовуються в кількісному еквімолярному співвідношенні або в співвідношенні, яке відрізняється від нього.

Фармакологічно непереносимі солі, які можна одержати, наприклад, у вигляді виробничих продуктів при одержанні сполук, запропонованих у даному винаході, у промисловому масштабі, перетворюють у фармакологічно переносимі солі за методами, відомими фахівцям в даній галузі техніки.

За інформацією, наявною у фахівців, сполуки, запропоновані в даному винаході, а також їх солі можуть містити, наприклад, при виділенні в кристалічній формі, різні кількості розчинників. Тому в обсяг даного винаходу включені всі сольвати й, зокрема, всі гідрати сполук формули I, а також всі сольвати й, зокрема, всі гідрати солей сполук формули I.

Залежно від заміщення сполуки формули I можуть бути хіральними сполуками, які мають, наприклад, хіральні центри та/або хіральні вісі внаслідок загальмованого обертання навколо ординарних зв'язків. Хіральні вісі можуть бути, зокрема, у тих сполук, запропонованих у даному винаході, у яких R7 означає біциклічне кільце або моноциклічне кільце, заміщене в орто-положенні по відношенню до положення, у якому вказане моноциклічне кільце зв'язане з піроло[2.1-a]ізохіноліновою кільцевою системою. Тому даний винахід включає всі можливі чисті діастереоізомери й чисті енантіомери і їх суміші в будь-якому співвідношенні змішування, включаючи рацемати. Суміші діастереоізомерів можна розділити на індивідуальні ізомери за допомогою хроматографічних методик. Енантіомери можна розділити відомим способом (наприклад, за допомогою хроматографічних методик на хіральних фазах або шляхом дозволу).

Спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 1) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця.



(I)

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 2) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R1 означає C₁-C₄-алкіл, феніл, C₂-C₄-алкініл, ціаногрупу, -CH₂-O-R81, фенілкарбоніл або -C(O)-N(R82)R83, де

R81 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл, R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 3) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, за умови, що R1 відмінний від трифторметоксигрупи,

R2 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 4) об'єктів a, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, c, d й e, у яких R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкіл, гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 5) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R4

означає фтор, хлор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R411, де

R411 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкіл карбоніл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень, фтор або C₁-C₄-алкіл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 означає водень, фтор, хлор або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає фтор, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, циклопропіл, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл або -CH₂-O-R511, де

R511 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₁-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 6) об'єктів а, b, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, d й е, у яких

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, за умови, що R1 відмінний від трифторметоксигрупи, R2 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 7) вказаних об'єктів а, с, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, с, d й е, у яких R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 8) вказаних об'єктів а, с, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, с, d й е, у яких R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає галоген,

R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 9) вказаних об'єктів а, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, d й е, у яких R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 10) вказаних об'єктів а, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, d й е, у яких

R1 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 11) вказаних об'єктів а, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, d й е, у яких

R1 означає галоген або C₁-C₂-алкоксигрупу,

R2 означає водень або C₁-C₂-алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 12) вказаних об'єктів а, с, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, с, d й е, у яких

R1 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R2 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу.

Сполуками, що відповідають субоб'єкту 12, які більш переважно відзначити, є такі, у яких жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 13) вказаних об'єктів а, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, d й е, у яких

R1 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R2 означає водень,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу.

Сполуками, що відповідають субоб'єкту 13, які більш переважно відзначити, є такі, у яких R1 приєднаний у положенні 8 й R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця, або такі, у яких R1 приєднаний у положенні 9 й R3 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 14) вказаних об'єктів а, b, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, d й е, у яких

R1 означає галоген,

R2 означає водень,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

Сполуками, що відповідають субоб'єкту 14, які більш переважно відзначити, є такі, у яких R1 приєднаний у положенні 8 й R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця, або такі, у яких R1 приєднаний у положенні 9 й R3 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 15) вказаних об'єктів а, b, с, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, с, d й е, у яких

R1 означає галоген,

R2 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₂-адкоксигрупу.

Сполуками, що відповідають субоб'єкту 15, які більш переважно відзначити, є такі, у яких жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 16) вказаних об'єктів а, b, с, d й е є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, с, d й е, у яких

R1 означає галоген,

R2 означає галоген,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу.

Сполуками, що відповідають субоб'єкту 16, які більш переважно відзначити, є такі, у яких жоден з

R1, R2 й R3 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 17) вказаних об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R1 означає галоген, нітрогрупу, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 18) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R1 означає хлор або фтор.

Сполуками, що відповідають субоб'єкту 18, які більш переважно відзначити, є такі, у яких R1 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 19) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких

R4 означає C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень або C₁-C₄-алкіл, R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R4 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

або

R4 й R5 спільно утворюють C₃-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 20) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R4 означає C₁-C₄-алкіл, R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень,

R51 означає водень, або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R51 означає водень,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₄-алкіл,

R51 означає C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₃-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 21) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R4 означає C₁-C₄-алкіл, або R41 означає C₁-C₄-алкіл, або

R5 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксикарбоніл, або R51 означає C₁-C₄-алкіл, або

R4 й R5 спільно утворюють C₃-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 22) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких

R5 означає C₁-C₄-алкіл.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 23) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₄-алкіл,

R51 означає водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 24) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил або етил,

R51 означає водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 25) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил,

R51 означає водень.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 26) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R6 означає C₁-C₆-алкіл, або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 27) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 28) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R6 означає метил.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 29) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R6 означає метоксикарбонілетил.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 30) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R7 означає Het2, R74- i/або R75-заміщений Het2 або гідроксидиметилфеніл, де Het2 означає піридиніл або хінолініл,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл.

Сполуками, що відповідають субоб'єкту 30, які більш переважно відзначити, є такі, у яких

R7 означає Het2, R74- i/або R75-заміщений Het2 або 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, де

Het2 означає піридин-4-іл або хінолін-4-іл,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу, R75 означає C₁-C₄-алкіл.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 31) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R7 означає піридин-4-іл.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 32) об'єктів a, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам a, b, c, d й e, у яких R7

означає 2,6-диметилпіридин-4-іл.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 33) об'єктів а, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, c, d й e, у яких R7 означає хінолін-4-іл.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 34) об'єктів а, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, c, d, у яких R8 означає C₁-C₄-алкіл, феніл, C₂-C₄-алкініл, ціаногрупу, -CH₂-O-R81, фенілкарбоніл або -C(O)-N(R82)R83, де

R81 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл або феніл-C₁-C₄-алкіл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 35) об'єктів а, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, c, d, у яких R8 означає феніл, ціаногрупу, фенілкарбоніл або -C(O)-N(R82)R83, де R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або феніл, R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільне кільце.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 36) об'єктів а, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, c, d, у яких R8 означає ціаногрупу.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 37) об'єктів b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам b, c, d й e, у яких R8 означає карбоксил.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 38) об'єктів а, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, c, d, у яких

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл,

R51 означає водень, і

R8 означає ціаногрупу.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 39) об'єктів b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам b, c, d, у яких

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл,

R51 означає водень, і

R8 означає -C(O)-OR9, де R9 означає C₁-C₂-алкіл.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 40) об'єктів а, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, c, d й e, у яких

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл,

R51 означає водень, і

R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 41) об'єктів а, b, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, b, c, d, у яких R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл,

R51 означає водень,

R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил, і

R8 означає ціаногрупу.

Ще одним спеціальним субоб'єктом (субоб'єктом 42) об'єктів а, c, d й e є сполуки формули I, які відповідають об'єктам а, c, d, у яких

R1 означає галоген або C₁-C₂-алкоксигрупу,

R2 означає водень або C₁-C₂-алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл,

R51 означає водень,

R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил, і

R8 означає ціаногрупу.

Спеціальними субоб'єктами, які більш переважно відзначити, є субоб'єкти 11, 12, 15, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 38, 40, 41 й 42.

Спеціальними субоб'єктами, які особливо переважно відзначити, є субоб'єкти 25, 36, 38, 40, 41 й 42.

Спеціальними субоб'єктами, які ще більш переважно відзначити, є субоб'єкти 41 й, особливо, 42.

Сполуками, що відповідають об'єкту а, які більш переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й

R3 означає водень,

R4 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень,

R51 означає водень,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R51 означає водень,

або

R4 й R5 спільно утворюють C₃-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл або C₁-C₄-алкіл, замі-

щений за допомогою R61, де R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73-заміщений феніл, R74- i/або R75-заміщений Het2, або нафтил, де

Het2 означає гетероарильний радикал, вибраний із групи, яка включає фураніл, тіофеніл, піроліл, піридиніл, хіноліл, індоліл, бензотіофеніл і бензофураніл,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, толілсульфоніламіногрупу або арилоксигрупу, де арил означає

R711-заміщений феніл, де R711 означає галоген,

R72 означає C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл,

R8 означає феніл, ціаногрупу, фенілкарбоніл або -C(O)-N(R82)R83, де

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або феніл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл і піперидиніл; за умови, що,

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу або -C(O)-N(R82)R83, де R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або феніл, R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл і піперидиніл; і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Сполуками, що відповідають об'єкту а, які особливо переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

R1 означає хлор, фтор, нітрогрупу, аміногрупу, метил, метоксигрупу, метоксіетоксигрупу або дифторметоксигрупу,

R2 означає водень або метоксигрупу, R3 означає водень або метоксигрупу, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють дифторметилендіоксильний місток й

R3 означає водень,

і жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положення 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця,

R4 означає водень або метил,

R41 означає водень або метил,

R5 означає водень,

R51 означає водень, або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень або метил,

R51 означає водень або метил, або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метоксикарбонілетил,

R51 означає водень, або

R4 й R5 спільно утворюють тетраметиленовий місток (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) і

R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73-заміщений феніл, або нафтил, де

Het2 означає індоліл, піридиніл або хіноліл,

R71 означає гідроксил, хлор, метоксигрупу, диметиламіногрупу або арилоксигрупу, де арил означає R711-заміщений феніл, де R711 означає хлор,

R72 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу,

R73 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу,

R8 означає феніл, ціаногрупу, фенілкарбоніл або -C(O)-N(R82)R83, де

R82 означає водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклогексил,

циклопропіл або феніл,

R83 означає водень або метил, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільний радикал; за умови, що,

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу або -C(O)-N(R82)R83, де

R82 означає водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклогексил, циклопропіл або феніл,

R83 означає водень або метил, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільний радикал;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Сполуками, що відповідають об'єкту b, які більш переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, за умови, що R1 відмінний від трифторметоксигрупи,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й

R3 означає водень,

R4 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень,

R51 означає водень,

або

R4 означає водень,
 R41 означає водень,
 R5 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
 R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
 або
 R4 означає водень,
 R41 означає водень,
 R5 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл,
 R51 означає водень,
 або
 R4 й R5 спільно утворюють C₃-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,
 R6 означає C₁-C₆-алкіл, форміл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де
 R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл,
 R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73-заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, або нафтил, де
 Het2 означає гетероарильний радикал, вибраний із групи, яка включає фураніл, тіофеніл, піроліл, піридиніл, хіноліл, індоліл, бензотіофеніл і бензофураніл,
 R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, толілсульфоніламіногрупу або арилоксигрупу, де арил означає R711-заміщений феніл, де
 R711 означає галоген,
 R72 означає C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,
 R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R74 означає C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,
 R75 означає C₁-C₄-алкіл,
 R8 означає феніл, ціаногрупу, фенілкарбоніл, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де
 R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або феніл, R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або
 R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл і піперидиніл,
 R9 означає C₁-C₄-алкіл; за умови, що,
 якщо R5 й R51 обидва означають водень, то
 R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де
 R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або феніл,
 R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або
 R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл і піперидиніл,
 R9 означає C₁-C₄-алкіл;
 і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.
 Сполуками, що відповідають об'єкту Ь, які особливо переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій
 R1 означає хлор, фтор, нітрогрупу, аміногрупу,

метил, метоксіетоксигрупу або диформетоксигрупу,

R2 означає водень або метоксигрупу,
 R3 означає водень або метоксигрупу, або
 R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють диформетилендіоксильний місток й
 R3 означає водень,
 і жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положення 10 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця,
 R4 означає водень або метил,
 R41 означає водень або метил,
 R5 означає водень,
 R51 означає водень,
 або
 R4 означає водень,
 R41 означає водень,
 R5 означає водень або метил,
 R51 означає водень або метил,
 або
 R4 означає водень,
 R41 означає водень,
 R5 означає метоксикарбоніл,
 R51 означає водень,
 або
 R4 й R5 спільно утворюють тетраметиленовий місток (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) і
 R41 й R51 обидва означають водень,
 R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил,
 R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73- заміщений феніл, або нафтил, де
 Het2 означає індоліл, піридиніл або хіноліл,
 R71 означає гідроксил, хлор, метоксигрупу, диметиламіногрупу або арилоксигрупу, де арил означає R711-заміщений феніл, де R711 означає хлор,
 R72 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу, R73 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу,
 R8 означає феніл, ціаногрупу, фенілкарбоніл, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де
 R82 означає водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклогексил, циклопропіл або феніл,
 R83 означає водень або метил, або
 R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільний радикал, R9 означає метил або етил; за умови, що,
 якщо R5 й R51 обидва означають водень, то
 R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де
 R82 означає водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклогексил, циклопропіл або феніл,
 R83 означає водень або метил, або
 R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільний радикал,
 R9 означає метил або етил;
 і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.
 Сполуками, що відповідають об'єкту с, які більш переважно відзначити, є сполуки формули I,

у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фтор заміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R4 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень,

R51 означає водень,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R51 означає водень,

або

R4 й R5 спільно утворюють C₃-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73- заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, або нафтил, де

Het2 означає гетероарильний радикал, вибраний із групи, яка включає фураніл, тіофеніл, піроліл, піридиніл, хіноліл, індоліл, бензотіофеніл і бензофураніл, R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, толілсульфоніламіногрупу або арилоксигрупу, де арил означає R711 -заміщений феніл, де

R711 означає галоген,

R72 означає C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу, R75 означає C₁-C₄-алкіл,

R8 означає феніл, ціаногрупу, фенілкарбоніл, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або феніл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл і піперидиніл,

R9 означає C₁-C₄-алкіл; за умови, що,

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або феніл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетеро-

циклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл і піперидиніл,

R9 означає C₁-C₄-алкіл;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Сполуками, що відповідають об'єкту с, які особливо переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

R1 означає хлор, фтор, нітрогрупу, аміногрупу, метил, метоксигрупу, метоксіетоксигрупу або дифторметоксигрупу, R2 означає метоксигрупу, R3 означає метоксигрупу,

і жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положення 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця,

R4 означає водень або метил,

R41 означає водень або метил,

R5 означає водень,

R51 означає водень,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень або метил,

R51 означає водень або метил,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метоксикарбоніл,

R51 означає водень,

або

R4 й R5 спільно утворюють тетраметиленовий місток (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) і

R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73- заміщений феніл, або нафтил, де

Het2 означає індоліл, піридиніл або хіноліл,

R71 означає гідроксил, хлор, метоксигрупу, диметиламіногрупу або арилоксигрупу, де арил означає R711-заміщений феніл, де

R711 означає хлор,

R72 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу,

R73 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу,

R8 означає феніл, ціаногрупу, фенілкарбоніл, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R82 означає водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклогексил, циклопропіл або феніл,

R83 означає водень або метил, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільний радикал,

R9 означає метил або етил;

за умови, що,

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де R82 означає водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклогексил, циклопропіл або феніл, R83 означає водень або метил, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільний радикал,

R9 означає метил або етил;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Сполуками, що відповідають об'єкту d, які більш переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень,

R4 означає C₁-C₄-алкіл,

R41 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R5 означає водень,

R51 означає водень,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₄-алкіл,

R51 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R51 означає водень,

або

R4 й R5 спільно утворюють C₃-C₄-алкіленовий місток й R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73- заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, або нафтил, де

Het2 означає гетероарильний радикал, вибраний із групи, яка включає фураніл, тіофеніл, піроліл, піридиніл, хіноліл, індоліл, бензотіофеніл і бензофураніл, R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, толілсульфоніламіногрупу або арилоксигрупу, де арил означає R711-заміщений феніл, де

R711 означає галоген,

R72 означає C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл,

R8 означає феніл, ціаногрупу, фенілкарбоніл, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9,

де

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або феніл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома

азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл і піперидиніл,

R9 означає C₁-C₄-алкіл; за умови, що,

якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, -C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або феніл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний кільцевий радикал, вибраний із групи, яка включає піролідиніл і піперидиніл,

R9 означає C₁-C₄-алкіл;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Сполуками, що відповідають об'єкту d, які особливо переважно відзначити, є сполуки формули I, у якій

R1 означає хлор, фтор, нітрогрупу, аміногрупу, метил, метоксигрупу, метоксіетоксигрупу або дифторметоксигрупу,

R2 означає водень або метоксигрупу,

R3 означає водень або метоксигрупу, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють дифторметилендіоксильний місток й R3 означає водень,

і жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положення 10 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця,

R4 означає метил,

R41 означає водень або метил,

R5 означає водень,

R51 означає водень,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил,

R51 означає водень або метил,

або

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метоксикарбоніл,

R51 означає водень,

або

R4 й R5 спільно утворюють тетраметиленовий місток (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) і

R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73 -заміщений феніл, або нафтил, де

Het2 означає гетероарильний радикал, вибраний із групи, яка включає фураніл, тіофеніл, піроліл, піридиніл, хіноліл, індоліл, бензотіофеніл і бензофураніл, R71 означає гідроксил, хлор, метоксигрупу, диметиламіногрупу або арилоксигрупу, де арил означає R711-заміщений феніл, де R711 означає хлор,

R72 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу,

R73 означає метил, трет-бутил або метоксигрупу,

R8 означає феніл, ціаногрупу, фенілкарбоніл, -

C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R82 означає водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклогексил, циклопропіл або феніл,

R83 означає водень або метил, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільний радикал,

R9 означає метил або етил; за умови, що, якщо R5 й R51 обидва означають водень, то

R8 відмінний від фенілу, фенілкарбонілу, - C(O)-N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R82 означає водень, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклогексил, циклопропіл або феніл,

R83 означає водень або метил, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільний радикал,

R9 означає метил або етил;

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Особливо переважними сполуками, запропонованими в даному винаході, є такі сполуки формули I, які включені - у межах обсягу даного винаходу - в один або, якщо це можливо, то в більшу кількість наступних спеціальних варіантів здійснення:

Спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 1) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R8 означає -C(O)-OR9, де

R9 означає C₁-C₄-алкіл.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 2) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R8 означає ціаногрупу.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 3) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R4 означає водень, і

R41 означає водень.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 4) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R5 означає C₁-C₄-алкіл, ціаногрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл, і

R51 означає водень.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 5) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає ціаногрупу; або, переважно -C₁-C₄-алкіл, такий як, наприклад, C₁-C₂-алкіл, переважно - метил; і

R51 означає C₁-C₄-алкіл, такий як, наприклад, C₁-C₂-алкіл, переважно - метил; або, більш переважно - водень.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 6) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R5 означає C₁-C₄-алкіл, такий як, наприклад, C₁-C₂-алкіл, переважно - метил, і

R51 означає водень.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 7) сполук, запропонованих у даному

винаході, стосується сполук формули I, у якій

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₄-алкіл, такий як, наприклад, C₁-C₂-алкіл, переважно - метил, і

R51 означає водень.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 8) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає ціаногрупу, і

R51 означає водень.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 9) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 10) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій жоден з R1 й R2 не приєднаний у положенні 7 або 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця, і

R3 означає водень.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 11) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій жоден з R1 й R3 не приєднаний у положенні 7 або 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця, і

жоден з R1 й R3 відмінний від водню, і

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 12) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R1 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу або C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, переважно, якщо

R1 означає C₁-C₂-алкоксигрупу, C₁-C₂-алкокси-C₃-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₅-циклоалкоксигрупу або C₃-C₅-циклоалкілметоксигрупу, більш переважно, якщо

R1 означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 13) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R2 означає хлор або, переважно - фтор.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 14) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, переважно - C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 15) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R1 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу або C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу,

R2 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень, і

жоден з R1 й R2 не приєднаний у положенні 7 або 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант

здійснення 16) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₄-алкоксигрупу, таку як, наприклад, C₁-C₂-алкоксигрупу, R2 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₄-алкоксигрупу, таку як, наприклад, C₁-C₂-алкоксигрупу, і R3 означає водень.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 17) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R1 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу або C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу,

R2 означає галоген, і

R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 18) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, які описуються наведеними нижче формулами Ia й Ib.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 19) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R1 означає C₁-C₂-алкоксигрупу, C₁-C₂-алкокси-C₂-C₃-алкоксигрупу, C₃-C₅-циклоалкоксигрупу або C₃-C₅-циклоалкілметоксигрупу,

R2 означає галоген, такий як, наприклад, хлор або фтор,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

і жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 20) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R1 означає C₁-C₂-алкоксигрупу, C₁-C₂-алкокси-C₂-C₃-алкоксигрупу, C₃-C₅-циклоалкоксигрупу або C₃-C₅-циклоалкілметоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає хлор або фтор,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

і жоден з R1 й R3 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 21) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає хлор або фтор, і

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 22) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, які описуються наведеними нижче формулами Ia й Ib, у яких як перша альтернатива,

R1 означає водень,

R2 означає хлор або фтор,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу, або, як друга альтернатива,

R1 означає водень,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу, R3

означає метоксигрупу або етоксигрупу,

або, як третя альтернатива,

R1 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R2 означає хлор або фтор,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

або, як четверта альтернатива,

R1 означає хлор або фтор,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

або, як п'ята альтернатива,

R1 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 23) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R7 означає нафтил (такий як, наприклад, нафталін-1-іл), або R71- і/або R72-і/або R73- заміщений феніл, такий як, наприклад, 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл, 4-метокси-3,5-диметилфеніл, 4-карбоксифеніл, 4-карбамоїлфеніл, 2-метил-4-гідроксифеніл, 4-амінофеніл, 4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл, 4-морфоліносульфоніламінофеніл, 4-метилсульфоніламінофеніл або 2-фтор-3,4-диметоксифеніл.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 24) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій або

R7 означає Het2, де

Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і який необов'язково містить бензольне кільце, або

конденсований біциклічний 9- або 10-членний частково насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який містить бензольне кільце й містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

або

N-оксипіридил; такий як, наприклад, піридил, індоліл, хінолініл або індолініл, наприклад, піридин-4-іл, індол-3-іл, індол-5-іл, хінолін-4-іл, N-оксипіридин-4-іл або індолин-5-іл;

або

R7 означає R74-заміщений Het2, де

Het2 має одне зі значень, визначених вище,

R74 означає C₁-C₄-алкіл, арилсульфоніл, C₁-C₄-алкілсульфоніл або -S(O)₂-N(R712)R713, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає C₁-C₄-алкіл,

R712 означає C₁-C₄-алкіл,

R713 означає C₁-C₄-алкіл, або

R712 й R713 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het3, де

Het3 означає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл або морфолін-4-іл; такий як, наприклад, 1-толілсульфонілпірол-3-іл, 1-толілсульфоніліндол-3-іл, 1-фенілсульфоніліндол-3-іл, 1-метилсульфоніліндол-3-іл, 2-метилпіридин-4-іл, 3-метилпіридин-4-іл, 1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл, 1-морфоліносульфоніліндол-3-іл.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 25) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R7 означає 4-гідрокси-3,5-диметилфеніл.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 26) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R7 означає Het2, де

Het2 означає конденсований біциклічний 9- або 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, який необов'язково містить бензольне кільце, такий як, наприклад, хіноліл або індоліл.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 27) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R6 означає C₁-C₄-алкіл, такий як, наприклад, метил.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 28) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R6 означає C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою C₁-C₄-алкоксикарбонілу, такий як, наприклад, 2-метоксикарбонілетил.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 29) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R1 означає C₁-C₂-алкоксигрупу, C₁-C₂-алкокси-C₂-C₃-алкоксигрупу, C₃-C₅-циклоалкоксигрупу, або C₃-C₅-циклоалкілметоксигрупу,

R2 означає хлор або фтор,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

і жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця,

i

R4 означає водень, R41 означає водень,

R5 означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень,

i

R8 означає ціаногрупу; переважно, якщо

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає хлор або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

i

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень,

i

R8 означає ціаногрупу; більш переважно, якщо

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

i

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил,

R51 означає водень, i

R8 означає ціаногрупу.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 30) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R1 означає C₁-C₂-алкоксигрупу, C₁-C₂-алкокси-C₂-C₃-алкоксигрупу, C₃-C₅-циклоалкоксигрупу, або C₃-C₅-циклоалкілметоксигрупу,

R2 означає водень,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

i жоден з R1 й R2 не приєднаний у положенні 7 або 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця,

i

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень,

i

R8 означає ціаногрупу; переважно, якщо

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R2 означає водень,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає

C₁-C₂-алкоксигрупу,

i

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

R51 означає водень,

i

R8 означає ціаногрупу; більш переважно, якщо R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

R2 означає водень,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

i

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил,

R51 означає водень, i

R8 означає ціаногрупу.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 31) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R1 означає C₁-C₂-алкоксигрупу, C₁-C₂-алкокси-C₂-C₃-алкоксигрупу, C₃-C₅-циклоалкоксигрупу, або C₃-C₅-циклоалкілметоксигрупу,

R2 означає хлор або фтор,

R3 означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

i жоден з R1, R2 й R3 не приєднаний у положенні 10 піроло[2.1-а]ізохінолінового кільця,

i

R4 означає водень, R41 означає водень,

R5 означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногру-

пу,

R51 означає водень,

i

R6 означає C₁-C₂-алкіл або 2-метоксикарбонілетил, i

R8 означає ціаногрупу; переважно, якщо

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає хлор або фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу,

i

R4 означає водень, R41 означає водень,

R5 означає водень, C₁-C₂-алкіл або ціаногрупу,

пу,

R51 означає водень,

i

R6 означає C₁-C₂-алкіл або 2-метоксикарбонілетил,

i

R8 означає ціаногрупу; більш переважно, якщо

R1 приєднаний у положенні 8 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

R2 приєднаний у положенні 7 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає фтор,

R3 приєднаний у положенні 9 піроло[2.1-a]ізохінолінового кільця й означає C₁-C₂-алкоксигрупу, таку як, наприклад, метоксигрупу,

i

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає метил,

R51 означає водень, i

R6 означає метил, i

R8 означає ціаногрупу.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 32) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули Ia, наведеної нижче, у якій

R2 означає метоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R51 означає водень,

i в якій використовуються комбінації від 1.) до 75.) значень замісників R1, R5, R6 й R8, наведені в таблиці X:

Таблиця X:

	R1	R5	R6	R8
1.)	водень	метил	метил	ціаногрупа
2.)	водень	метил	метил	етоксикарбоніл
3.)	водень	метил	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
4.)	водень	метил	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
5.)	водень	водень	метил	ціаногрупа
6.)	водень	водень	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
7.)	фтор	метил	метил	ціаногрупа
8.)	фтор	метил	метил	етоксикарбоніл
9.)	фтор	метил	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
10.)	фтор	метил	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
11.)	фтор	водень	метил	ціаногрупа
12.)	фтор	водень	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
13.)	фтор	водень	метил	етоксикарбоніл
14.)	фтор	водень	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
15.)	водень	ціаногрупа	метил	ціаногрупа
16.)	водень	ціаногрупа	метил	етоксикарбоніл
17.)	водень	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
18.)	водень	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
19.)	фтор	ціаногрупа	метил	ціаногрупа
20.)	фтор	ціаногрупа	метил	етоксикарбоніл
21.)	фтор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
22.)	фтор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
23.)	хлор	метил	метил	ціаногрупа
24.)	хлор	метил	метил	етоксикарбоніл
25.)	хлор	метил	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
26.)	хлор	метил	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
27.)	хлор	водень	метил	ціаногрупа
28.)	хлор	водень	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа

	R1	R5	R6	R8
29.)	хлор	водень	метил	етоксикарбоніл
30.)	хлор	водень	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
31.)	хлор	ціаногрупа	метил	ціаногрупа
32.)	хлор	ціаногрупа	метил	етоксикарбоніл
33.)	хлор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	ціаногрупа
34.)	хлор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	етоксикарбоніл
35.)	водень	метил	метил	метоксикарбоніл
36.)	водень	метил	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
37.)	фтор	метил	метил	метоксикарбоніл
38.)	фтор	метил	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
39.)	фтор	водень	метил	метоксикарбоніл
40.)	фтор	водень	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
41.)	водень	ціаногрупа	метил	метоксикарбоніл
42.)	водень	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
43.)	фтор	ціаногрупа	метил	метоксикарбоніл
44.)	фтор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
45.)	хлор	метил	метил	метоксикарбоніл
46.)	хлор	метил	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
47.)	хлор	водень	метил	метоксикарбоніл
48.)	хлор	водень	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
49.)	хлор	ціаногрупа	метил	метоксикарбоніл
50.)	хлор	ціаногрупа	2-метоксикарбонілетил	метоксикарбоніл
51.)	водень	метил	етил	ціаногрупа
52.)	водень	метил	етил	етоксикарбоніл
53.)	водень	водень	етил	ціаногрупа
54.)	фтор	метил	етил	ціаногрупа
55.)	фтор	метил	етил	етоксикарбоніл
56.)	фтор	водень	етил	ціаногрупа
57.)	фтор	водень	етил	етоксикарбоніл

	R1	R5	R6	R8
58.)	водень	ціаногрупа	етил	ціаногрупа
59.)	водень	ціаногрупа	етил	етоксикарбоніл
60.)	фтор	ціаногрупа	етил	ціаногрупа
61.)	фтор	ціаногрупа	етил	етоксикарбоніл
62.)	хлор	метил	етил	ціаногрупа
63.)	хлор	метил	етил	етоксикарбоніл
64.)	хлор	водень	етил	ціаногрупа
65.)	хлор	водень	етил	етоксикарбоніл
66.)	хлор	ціаногрупа	етил	ціаногрупа
67.)	хлор	ціаногрупа	етил	етоксикарбоніл
68.)	водень	метил	етил	метоксикарбоніл
69.)	фтор	метил	етил	метоксикарбоніл
70.)	фтор	водень	етил	метоксикарбоніл
71.)	водень	ціаногрупа	етил	метоксикарбоніл
72.)	фтор	ціаногрупа	етил	метоксикарбоніл
73.)	хлор	метил	етил	метоксикарбоніл
74.)	хлор	водень	етил	метоксикарбоніл
75.)	хлор	ціаногрупа	етил	метоксикарбоніл

причому комбінації, у яких R8 означає ціаногрупу, є тими, які більш переважно відзначити, і причому ті комбінації, у яких R8 означає ціаногрупу й R5 відмінний від 5 водню, є тими, які ще більш переважно відзначити, і

переважними є комбінації від 1 до 7, 16, 24 й 35, і

більш переважними є комбінації 1, 3, 5, 6 й 7, і особливо переважною є комбінація 7.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 33) сполук, 10 запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

Het2 означає конденсований біциклічний 9- або 10-членний частково насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який містить бензольне кільце й містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

або

N-оксипіридил.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 34) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій R71 означає моно- або ди-С₁-С₄-алкіламінокарбоніл, карбамоїл, тетразоліл або -N(H)S(O)₂-N(R712)R713, де

R712 означає С₁-С₄-алкіл,

R713 означає С₁-С₄-алкіл, або

R712 й R713 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het3, де

Het3 означає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл або морфолін-4-іл.

Інший спеціальний варіант здійснення (варіант здійснення 35) сполук, запропонованих у даному винаході, стосується сполук формули I, у якій

R74 означає феніл-С₁-С₄-алкіл, арилсульфоніл, С₁-С₄-алкілсульфоніл або -S(O)₂-N(R712)R713, де

R712 означає С₁-С₄-алкіл,

R713 означає С₁-С₄-алкіл, або

R712 й R713 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het3, де

Het3 означає піролідін-1-іл, піперидин-1-іл або морфолін-4-іл.

Переважаючий варіант здійснення (варіант здійснення а) варіанта 1 даного винаходу включає сполуки формули I, у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-С₁-С₄-алкіламіногрупу, С₁-С₄-алкіл, гідроксил, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-алкокси-С₂-С₄-алкоксигрупу, С₃-С₇-циклоалкоксигрупу, С₃-С₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену С₁-С₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень, галоген або С₁-С₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або С₁-С₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють С₁-С₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений С₁-С₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють С₁-С₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений С₁-С₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає водень або С₁-С₄-алкіл,

R51 означає водень,

R6 означає С₂-С₆-алкіл, аміногрупу, форміл або С₂-С₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає С₁-С₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, С₁-С₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -N(R611)R612, де

R611 означає водень, С₁-С₄-алкіл, С₃-С₇-циклоалкіл або С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл,

R612 означає водень або С₁-С₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де

R613 означає С₁-С₄-алкіл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл, гідрокси-С₂-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкокси-С₂-С₄-алкіл, аміно-С₂-С₄-алкіл, моно- або ди-С₁-С₄-алкіламіно-С₂-С₄-алкіл, форміл, піридил або піримідиніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73 -заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, нафтил або R76- i/або R77- заміщений нафтил, де Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероариль-

ний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R8 означає ціаногрупу,

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Інший переважний варіант здійснення (варіант здійснення b) варіанта 1 даного винаходу включає сполуки формули I, у якій

R1 означає галоген, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкіл, гідроксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкоксигрупу, C₃-C₇-циклоалкілметоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R3 означає водень або C₁-C₄-алкоксигрупу, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R2 й R3, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одного, спільно утворюють C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень, або

R1 й R2, приєднані до кільцевого бензольного фрагмента в орто-положенні один відносно одно-

го, спільно утворюють повністю або переважно фторзаміщений C₁-C₂-алкілендіоксильний місток й R3 означає водень,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл,

R51 означає водень, або

R4 й R5 спільно утворюють тетраметиленовий місток (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) і

R41 й R51 обидва означають водень,

R6 означає C₁-C₆-алкіл, аміногрупу, форміл або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -N(R611)R612, де

R611 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл або C₃-C₇-циклоалкіл-C₂-C₄-алкіл,

R612 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетероциклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'язково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку, і необов'язково заміщений за допомогою R613 за кільцевим атомом азоту, де R613 означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл, аміно-C₂-C₄-алкіл, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкіл, форміл, піридил або піримідиніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або R73 -заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений Het2, нафтил або R76- i/або R77- заміщений нафтил, де Het2 означає моноциклічний або конденсований біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких вибраний із групи, яка включає азот, кисень і сірку,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу, арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигрупу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, де арил означає феніл або R711-заміщений феніл, де R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,
R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл,
C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил
або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,
R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-
алкоксигрупу,

R8 означає C₁-C₄-алкіл, феніл, C₂-C₄-алкініл,
ціаногрупу, -CH₂-O-R81, фенілкарбоніл, -C(O)-
N(R82)R83 або -C(O)-OR9, де

R81 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-
алкокси-C₂-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкілкарбоніл,

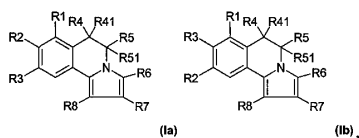
R82 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-
циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, феніл
або феніл-C₁-C₄-алкіл,

R83 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R82 й R83 спільно та із включенням атома
азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетеро-
циклічний кільцевий радикал, вибраний із групи,
яка включає піролідиніл, піперидиніл, морфолініл й
N-(C₁-C₄-алкіл)-піперазиніл,

R9 означає водень або C₁-C₄-алкіл, і солі, сте-
реоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Спеціальний підклас варіанта здійснення b
даного винаходу включає сполуки формул Ia або
Ib



у яких,

як перша альтернатива,

R1 означає водень,

R2 означає хлор або фтор,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
або, як друга альтернатива,

R1 означає водень,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
або, як третя альтернатива,

R1 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
R2 означає хлор або фтор,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
або, як четверта альтернатива,

R1 означає хлор або фтор,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
або, як п'ята альтернатива,

R1 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,
R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає етил або, переважно, метил,

R51 означає водень,

R6 означає метил, етил або метоксикарбоні-
летил,

R7 означає Het2, R74- i/або R75- заміщений
Het2 або гідроксидиметилфеніл, де Het2 означає
піридиніл або хінолініл,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторме-
тил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу,
моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-
алкоксикарбоніл, карбоксил, нітрогрупу, феніл або
фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл.

R8 означає -C(O)-OR9, де

R9 означає C₁-C₄-алкіл,

і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей
цих сполук.

Сполуками, запропонованими у варіантах
здійснення а або b, які більш переважно відзначи-
ти, є сполуки формули I, у якій

R1 означає галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R2 означає водень, галоген або C₁-C₄-
алкоксигрупу,

R3 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає C₁-C₂-алкіл,

R51 означає водень,

R6 означає C₂-C₆-алкіл, аміногрупу, форміл
або C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою R61, де

R61 означає C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил,
C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксил, галоген або -
N(R611)R612, де

R611 означає водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-
циклоалкіл або C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₂-алкіл,

R612 означає водень або C₁-C₄-алкіл, або

R611 й R612 спільно та із включенням атома
азоту, до якого вони приєднані, утворюють ради-
кал Het1, де

Het1 означає 5- - 7-членний насичений гетеро-
циклічний кільцевий радикал, який включає 1 атом
азоту, до якого приєднані R611 й R612, і необов'я-
зково ще один гетероатом, вибраний із групи, яка
включає азот, кисень і сірку, і необов'язково замі-
щений за допомогою R613 за кільцевим атомом
азоту, де R613 означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₇-
циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, гідрокси-
C₂-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл, аміно-C₂-
C₄-алкіл, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-C₄-
алкіл, форміл, піридиніл або піримідиніл,

R7 означає феніл, Het2, R71- i/або R72- i/або
R73- заміщений феніл, R74- i/або R75- заміщений
Het2, нафтил або R76- i/або R77- заміщений наф-
тил, де

Het2 означає моноциклічний або конденсова-
ний біциклічний 5- - 10-членний гетероарильний
радикал, який містить від 1 до 3 гетероатомів, ко-
жний з яких вибраний із групи, яка включає азот,
кисень і сірку,

R71 означає гідроксил, галоген, нітрогрупу, ці-
аногрупу, трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-
алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-
алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупу,
арилсульфоніламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл,
карбоксил, C₁-C₄-алкілтіогрупу, арилокси-C₂-C₄-
алкоксигрупу, арилокси-C₁-C₄-алкіл, арилоксигру-
пу, арил-C₁-C₄-алкоксигрупу, арил, C₁-C₄-алкокси-
C₂-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл,
гідрокси-C₂-C₄-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₄-
алкоксигрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіно-C₂-
C₄-алкоксигрупу, або повністю або переважно
фторзаміщену C₁-C₄-алкоксигрупу, де арил озна-
чає феніл або R711-заміщений феніл, де

R711 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-
алкоксигрупу, нітрогрупу або ціаногрупу,

R72 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-
алкоксигрупу або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R73 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, морфолінову групу, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл або галоген,

R76 означає галоген, гідроксил, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, карбоксил або C₁-C₄-алкоксикарбоніл,

R77 означає C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R8 означає ціаногрупу, і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Сполуками, запропонованими у варіантах здійснення а або б, які особливо переважно відзначити, є сполуки формул Ia або Ib, у яких,

як перша альтернатива,

R1 означає водень,

R2 означає хлор або фтор,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу, або, як друга альтернатива,

R1 означає водень,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

або, як третя альтернатива,

R1 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R2 означає хлор або фтор,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу, або, як четверта альтернатива,

R1 означає хлор або фтор,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу, або, як п'ята альтернатива,

R1 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R2 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R3 означає метоксигрупу або етоксигрупу,

R4 означає водень,

R41 означає водень,

R5 означає етил або, переважно, метил,

R51 означає водень,

R6 означає метил, етил або метоксикарбонілетил,

R7 означає Het2, R74- і/або R75- заміщений Het2 або гідроксидиметилфеніл, де Het2 означає піридиніл або хінолініл,

R74 означає галоген, C₁-C₄-алкіл, трифторметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, моно- або ди-C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, карбоксил, нітрогрупу, феніл або фенілоксигрупу,

R75 означає C₁-C₄-алкіл.

R8 означає ціаногрупу, і солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей цих сполук.

Як типові сполуки, запропоновані у варіанті 1 даного винаходу, можна відзначити будь-яку сполуку, вибрану із групи, яка включає:

1. етиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

2. етиловий ефір 8,9-диметокси-3,5,5-

триметил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

3. етиловий ефір 2-[3-(4-хлорфенокси)-феніл]-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

4. етиловий ефір 2-(3-диметиламінофеніл)-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

5. етиловий ефір (5RS)-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

6. етиловий ефір (5RS)-5-етил-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

7. етиловий ефір (5RS)-2-хлор-5-етил-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

8. етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-10,11-диметокси-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1- α]фенантридин-1-карбонової кислоти

9. етиловий ефір (5RS)-3-етил-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5-метил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

10. етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

11. етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

12. етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-10,11-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти

13. етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-10,11-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти

14. етиловий ефір (4aR,8aR)-10,11-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти

15. етиловий ефір (4aR,8aR)-10,11-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти

16. етиловий ефір (4aR,8aR)-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-10,11-диметокси-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти

17. етиловий ефір (5RS)-5-етил-8,9-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

18. етиловий ефір (5RS)-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-7,8,9-триметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1- α]ізохінолін-1-карбонової кислоти

19. 1-етил-5-метиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5,6-

дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-1,5-дикарбонової кислоти

20. етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3-(2-метоксикарбонілетил)-5-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

21. 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-1-карбонітрил

22. 8,9-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-1-карбонітрил

23. 8,9-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-1-карбонітрил

24. 2-(1H-індол-3-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-1-карбонітрил

25. 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-1 -карбонітрил

26. 8,9-диметокси-3,5-диметил-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-1 -карбонітрил

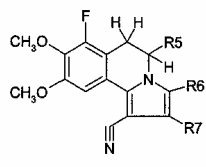
27. метиловий ефір 3-[1-ціано-2-(4-гідрокси-3,5-диметил)-8,9-диметокси-5-метил-5,6-дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-3-іл]-пропіонової кислоти

28. 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1 -a]ізохінолін-1 -карбонітрил

або її сіль, стереоізомер, гідрат або гідрат солі.

Як додаткові типові сполуки, запропоновані у даному винаході, можна відзначити будь-яку сполуку, вибрана із групи, яка включає сполуки, охарактеризовані й перераховані в наведені нижче прикладах від 29 до 69, або її сіль, стереоізомер, гідрат або гідрат солі.

Як типові сполуки, запропонованих у даному винаході, слід переважно відзначити сполуки формули Іс й їх солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей



(Ic),

для яких значення замісників R5, R6 й R7 наведені в представлених нижче таблицях A1, A2, A3 й A4:

Таблиця A1:

Приклад №	R5	R6	R7
70.	-CH ₃	-CH ₃	4-метокси-3,5-диметилфеніл
71.	-CH ₃	-CH ₃	4-карбоксифеніл
72.	-CH ₃	-CH ₃	2-метил-4-гідроксифеніл
73.	-CH ₃	-CH ₃	4-амінофеніл
74.	-CH ₃	-CH ₃	4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл
75.	-CH ₃	-CH ₃	4-морфоліносульфоніламінофеніл
76.	-CH ₃	-CH ₃	4-метилсульфоніламінофеніл
77.	-CH ₃	-CH ₃	піридин-4-іл
78.	-CH ₃	-CH ₃	хінолін-4-іл
79.	-CH ₃	-CH ₃	2-метилпіридин-4-іл
80.	-CH ₃	-CH ₃	3-метилпіридин-4-іл
81.	-CH ₃	-CH ₃	1-толїлсульфонілпірол-3-іл
82.	-CH ₃	-CH ₃	1-фенілсульфоніліндол-3-іл

Приклад №	R5	R6	R7
83.	-CH ₃	-CH ₃	1-метилсульфоніліндол-3-іл
84.	-CH ₃	-CH ₃	1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл
85.	-CH ₃	-CH ₃	1-морфоліносульфоніліндол-3-іл

Таблиця A2:

Приклад №	R5	R6	R7
86.	-CN	-CH ₃	4-гідрокси-3,5-диметилфеніл
87.	-CN	-CH ₃	4-метокси-3,5-диметилфеніл
88.	-CN	-CH ₃	4-карбоксифеніл
89.	-CN	-CH ₃	2-метил-4-гідроксифеніл
90.	-CN	-CH ₃	4-амінофеніл
91.	-CN	-CH ₃	4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл
92.	-CN	-CH ₃	4-морфоліносульфоніламінофеніл
93.	-CN	-CH ₃	4-метилсульфоніламінофеніл
94.	-CN	-CH ₃	піридин-4-іл
95.	-CN	-CH ₃	хінолін-4-іл
96.	-CN	-CH ₃	2-метилпіридин-4-іл
97.	-CN	-CH ₃	3-метилпіридин-4-іл
98.	-CN	-CH ₃	1-толїлсульфонілпірол-3-іл
99.	-CN	-CH ₃	1-толїлсульфоніліндол-3-іл
100.	-CN	-CH ₃	1-фенілсульфоніліндол-3-іл
101.	-CN	-CH ₃	1-метилсульфоніліндол-3-іл
102.	-CN	-CH ₃	1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл
103.	-CN	-CH ₃	1-морфоліносульфоніліндол-3-іл

Таблиця A3:

Приклад №	R5	R6	R7
104.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-гідрокси-3,5-диметилфеніл
105.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-метокси-3,5-диметилфеніл

Приклад №	R5	R6	R7
106.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-карбоксифеніл
107.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	2-метил-4-гідроксифеніл
108.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-амінофеніл
109.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл
110.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-морфоліносульфоніламінофеніл
111.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-метилсульфоніламінофеніл
112.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	піридин-4-іл
113.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	хінолін-4-іл
114.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	2-метилпіридин-4-іл
115.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	3-метилпіридин-4-іл
116.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-толїлсульфонілпірол-3-іл
117.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-толїлсульфоніліндол-3-іл
118.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-фенілсульфоніліндол-3-іл
119.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-метилсульфоніліндол-3-іл
120.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-диметиламіносульфоніліндол-3-іл
121.	-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-морфоліносульфоніліндол-3-іл

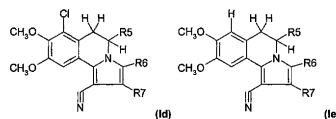
Таблиця A4:

Приклад №	R5	R6	R7
122.	-CN	-CH ₃	4-гідрокси-3,5-диметилфеніл
123.	-CN	-CH ₃	4-метокси-3,5-диметилфеніл
124.	-CN	-CH ₃	4-карбоксифеніл
125.	-CN	-CH ₃	2-метил-4-гідроксифеніл
126.	-CN	-CH ₃	4-амінофеніл
127.	-CN	-CH ₃	4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл
128.	-CN	-CH ₃	4-морфоліносульфоніламінофеніл
129.	-CN	-CH ₃	4-метилсульфоніламінофеніл
130.	-CN	-CH ₃	піридин-4-іл
131.	-CN	-CH ₃	хінолін-4-іл

Приклад №	R5	R6	R7
132.	-CN	-CH ₃	2-метилпіридин-4-іл
133.	-CN	-CH ₃	3-метилпіридин-4-іл
134.	-CN	-CH ₃	1-толїлсульфонілпірол-3-іл
135.	-CN	-CH ₃	1-толїлсульфоніліндол-3-іл
136.	-CN	-CH ₃	1-фенілсульфоніліндол-3-іл
137.	-CN	-CH ₃	1-метилсульфоніліндол-3-іл
138.	-CN	-CH ₃	1-диметиламіносупфоніліндол-3-іл
139.	-CN	-CH ₃	1-морфоліносупфоніліндол-3-іл

а також сполука 30 і сполука 42.

Як типові сполуки, запропонованих у даному винаході, також можна відзначити сполуки формули Іd або Іe й їх солі, стереоізомери, гідрати й гідрати солей



для яких значення замісників R5, R6 й R7 наведені в представлених нижче таблицях B1, B2, B3 й B4:

Таблиця B1:

R5	R6	R7
-CH ₃	-CH ₃	4-гідрокси-3,5-диметилфеніл
-CH ₃	-CH ₃	4-метокси-3,5-диметилфеніл
-CH ₃	-CH ₃	4-карбоксифеніл
-CH ₃	-CH ₃	2-метил-4-гідроксифеніл
-CH ₃	-CH ₃	4-амінофеніл
-CH ₃	-CH ₃	4-(2Н-тетразол-5-іл)-феніл

R5	R6	R7
-CH ₃	-CH ₃	4-морфоліносупфоніламінофеніл
-CH ₃	-CH ₃	4-метилсупфоніламінофеніл
-CH ₃	-CH ₃	піридин-4-іл
-CH ₃	-CH ₃	хінолін-4-іл
-CH ₃	-CH ₃	2-метилпіридин-4-іл
-CH ₃	-CH ₃	3-метилпіридин-4-іл
-CH ₃	-CH ₃	1-толїлсупфонілпірол-3-іл
-CH ₃	-CH ₃	1-фенілсупфоніліндол-3-іл
-CH ₃	-CH ₃	1-метилсупфоніліндол-3-іл
-CH ₃	-CH ₃	1-диметиламіносупфоніліндол-3-іл
-CH ₃	-CH ₃	1-морфоліносупфоніліндол-3-іл

Таблиця B2:

R5	R6	R7
-CN	-CH ₃	4-гідрокси-3,5-диметилфеніл
-CN	-CH ₃	4-метокси-3,5-диметилфеніл
-CN	-CH ₃	4-карбоксифеніл
-CN	-CH ₃	2-метил-4-гідроксифеніл
-CN	-CH ₃	4-амінофеніл
-CN	-CH ₃	4-(2Н-тетразол-5-іл)-феніл
-CN	-CH ₃	4-морфоліносупфоніламінофеніл
-CN	-CH ₃	4-метилсупфоніламінофеніл
-CN	-CH ₃	піридин-4-іл
-CN	-CH ₃	хінолін-4-іл
-CN	-CH ₃	2-метилпіридин-4-іл
-CN	-CH ₃	3-метилпіридин-4-іл
-CN	-CH ₃	1-толїлсупфонілпірол-3-іл
-CN	-CH ₃	1-толїлсупфоніліндол-3-іл
-CN	-CH ₃	1-фенілсупфоніліндол-3-іл

R5	R6	R7
-CN	-CH ₃	1-метилсупфоніліндол-3-іл
-CN	-CH ₃	1-диметиламіносупфоніліндол-3-іл
-CN	-CH ₃	1-морфоліносупфоніліндол-3-іл

Таблиця B3:

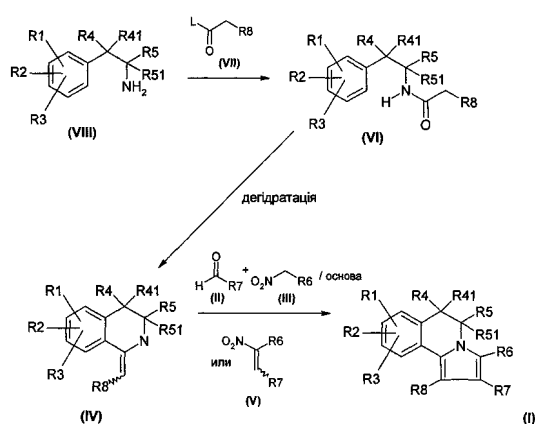
R5	R6	R7
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-гідрокси-3,5-диметилфеніл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-метокси-3,5-диметилфеніл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-карбоксифеніл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	2-метил-4-гідроксифеніл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-амінофеніл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-(2Н-тетразол-5-іл)-феніл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-морфоліносупфоніламінофеніл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	4-метилсупфоніламінофеніл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	піридин-4-іл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	хінолін-4-іл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	2-метилпіридин-4-іл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	3-метилпіридин-4-іл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-толїлсупфонілпірол-3-іл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-толїлсупфоніліндол-3-іл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-фенілсупфоніліндол-3-іл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-метилсупфоніліндол-3-іл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-диметиламіносупфоніліндол-3-іл
-CH ₃	-(CH ₂ CH ₂)C(O)OCH ₃	1-морфоліносупфоніліндол-3-іл

Таблиця B4:

R5	R6	R7
-CN	-CH ₃	4-гідрокси-3,5-диметилфеніл
-CN	-CH ₃	4-метокси-3,5-диметилфеніл

R5	R6	R7
-CN	-CH ₃	4-карбоксифеніл
-CN	-CH ₃	2-метил-4-гідроксифеніл
-CN	-CH ₃	4-амінофеніл
-CN	-CH ₃	4-(2Н-тетразол-5-іл)-феніл
-CN	-CH ₃	4-морфоліносупфоніламінофеніл
-CN	-CH ₃	4-метилсупфоніламінофеніл
-CN	-CH ₃	піридин-4-іл
-CN	-CH ₃	хінолін-4-іл
-CN	-CH ₃	2-метилпіридин-4-іл
-CN	-CH ₃	3-метилпіридин-4-іл
-CN	-CH ₃	1-толїлсупфонілпірол-3-іл
-CN	-CH ₃	1-толїлсупфоніліндол-3-іл
-CN	-CH ₃	1-фенілсупфоніліндол-3-іл
-CN	-CH ₃	1-метилсупфоніліндол-3-іл
-CN	-CH ₃	1-диметиламіносупфоніліндол-3-іл
-CN	-CH ₃	1-морфоліносупфоніліндол-3-іл

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна одержати, наприклад, за відомими у даній галузі техніки методиками або за методиками, описаними і представленими нижче, або розкритими в WO 02/48144, WO 03/014115, WO 03/014116, WO 03/014117 або WO 03/051877, або описаними як приклади в наведених нижче прикладах, або за аналогічними або подібними методами.



Як показано на наведеній вище схемі, на першій стадії реакції сполуки формули VIII, у якій R1, R2, R3, R4, R41, R5 й R51 мають вказані вище значення, вводять у реакцію зі сполуками формули VII, у якій R8 має вказані вище значення й L означає підходящу групу, яка відщеплюється, наприклад, хлор або ацилоксильний радикал (наприклад, радикал $R8-CH_2-C(O)-O$), і в присутності підходящої органічної або неорганічної основи одержують відповідні сполуки формули VI.

Альтернативно, сполуки формули VI також можна одержати зі сполук формули VIII, у якій R1, R2, R3, R4, R41, R5 й R51 мають вказані вище значення, і сполук формули VII, у якій R8 має вказані вище значення й L означає гідроксил, за реакцією з реагентами, які утворюють амідний зв'язок, відомими фахівцями в даній галузі техніки. Типовими реагентами, які утворюють амідний зв'язок, які можна відзначити є, наприклад, карбодііміди (наприклад, дициклогексилкарбодіімід або, переважно, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид), похідні азодикарбонової кислоти (наприклад, діетилазодикарбоксилат), уронієві солі [наприклад, O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронітетрафторборат або O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронігексафторфосфат] й N,N'-карбонілдіімідазол. У контексті даного винаходу переважними реагентами, які утворюють амідний зв'язок, є уронієві солі й, особливо, карбодііміди, переважно 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид.

Вказані реакції проводять в умовах, відомих фахівцями в даній галузі техніки або як приклад описаних у наведені нижче прикладах.

Як показано на наступній стадії, сполуки формули IV, у якій R1, R2, R3, R4, R41, R5, R51 й R8 мають вказані вище значення, можна одержати циклоконденсацією відповідних сполук формули VI. Вказану реакцію циклоконденсації проводять за звичайною методикою, яка сама по собі відома фахівцями в даній галузі техніки або як приклад описана в наведені нижче прикладах, за Бішлером-Напіральським (наприклад, як це описано в роботі J. Chem. Soc, 1956, 4280-4282) у присутності підходящого конденсуючого або дегідратуючого реагенту, такого як, наприклад, фосфорна кислота, пентахлорид фосфору, пентаоксид фосфору або оксихлорид фосфору, у підходящому інертно-

му розчиннику, такому як, наприклад, хлорований вуглеводень, такий як хлороформ, або циклічний вуглеводень, такий як толуол або ксилол, або в іншому інертному розчиннику, такому як, ацетонітрил, або без розчинника, з використанням надлишку конденсуючого реагенту, при зниженій температурі, або при кімнатній температурі, або при підвищеній температурі, або при температурі кипіння використовуюваного розчинника або конденсуючого реагенту.

Сполуки формули IV перетворюють у відповідні сполуки формули I за допомогою сполук формули II, у якій R7 має вказані вище значення, і III, у якій R6 означає C_1-C_6 -алкіл або C_1-C_4 -алкіл, заміщений за допомогою C_1-C_4 -алкоксикарбонілу, або за допомогою сполук формули V, у якій R7 має вказані вище значення й R6 означає C_1-C_6 -алкіл або C_1-C_4 -алкіл, заміщений за допомогою C_1-C_4 -алкоксикарбонілу, необов'язково за допомогою одnoreакторного синтезу й переважно в присутності неорганічної або органічної основи (зокрема, циклічного аміну, наприклад, піперидину).

Вказане перетворення можна провести так, як це відомо фахівцям в даній галузі техніки або описане в наведені нижче прикладах або аналогічним або подібним способом.

Сполуки формул VIII, VII, III й II є в продажу або можуть бути отримані за методиками, відомими фахівцям в даній галузі техніки на основі його/її спеціальної підготовки або та/або з літератури.

Сполуки формули V є відомими або їх можна одержати за реакцією сполук формули II зі сполуками формули III у присутності підходящої органічної або неорганічної основи за звичайною методикою, яка сама по собі відома фахівцям в даній галузі техніки.

Отримані сполуки формули I можна перетворити в інші сполуки формули I за методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки. Точніше, наприклад, зі сполук формули I, у якій а.) R8, R61, R71, R74 або R76 є складноєфірними групами, відповідні кислоти можна одержати кислотним або, переважно, лужним гідролізом; б.) R8 означає складноєфірну групу, відновлені форми, які їй відповідають (наприклад, гідроксиметильний або металний радикали), можна одержати за реакціями селективного відновлення;

в.) R8 означає гідроксиметильну групу, яку можна одержати відповідно до розділу б.), відповідні складноєфірні або прості ефірні похідні $-CH_2-O-R81$ можна одержати за реакціями утворення складних або простих ефірів; г.) R8 означає складноєфірну або карбоксильну групу, відповідні амід можна одержати за реакціями амідування;

д.) R6 означає C_1-C_4 -алкіл, переважно - метил, відповідні галогеновані, переважно - хлоровані групи можна одержати за реакціями галогенування, переважно - за реакцією хлоруючим реагентом, таким як сульфурілхлорид, тіонілхлорид або N-хлорсукцинїмід;

е.) R6 означає C_1-C_4 -алкіл, заміщений галогеном, який можна одержати відповідно до розділу д.), відповідні похідні C_1-C_4 -алкільних радикалів, які містять як замісники C_1-C_4 -алкоксигрупу, гідро-

кисл, галоген або -N(R611)R612, можна одержати за реакціями нуклеофільного заміщення з використанням підходящих нуклеофілів;

е.) R6 означає C₁-C₄-алкіл, заміщений за допомогою гідроксилу, який можна одержати відповідно до розділу е.), відповідні похідні C₁-C₄-алкільних радикалів, заміщені C₁-C₄-алкоксикарбонілом, можна одержати за реакціями окислення й етерифікації при підходящих умовах;

ж.) R6 означає метил, його відповідні окислені форми (наприклад, гідроксиметильний або формільний радикали) можна одержати постадійно або безпосередньо за реакціями селективного окислення (наприклад, за допомогою діоксиду марганцю для одержання формільних радикалів);

з.) R6 означає форміл, який можна одержати відповідно до розділу ж.), відповідні аміновані сполуки можна одержати за реакцією відновного амінування;

и.) R6 означає гідроксиметил, який можна одержати відповідно до розділу ж.), відповідають фторовані сполуки можна одержати за реакцією фторування; і.) R6 означає метил, відповідні аміновані сполуки можна одержати за реакцією нітрування й наступного відновлення отриманих нітросполук.

Методики, вказані в розділах від а.) до і.), переважно використовувати аналогічно до методик, відомих фахівцеві в даній галузі техніки, або так, як це описано як приклади в наведених нижче прикладах.

Крім того, фахівцеві в даній галузі техніки відомо, що, якщо у вихідній або проміжній сполуці є ряд реакційноздатних центрів, то може знадобитися тимчасове блокування одного або більшої кількості реакційноздатних центрів за допомогою захисних груп, щоб забезпечити здійснення реакції тільки за необхідним реакційноздатним центром. Докладний опис застосування великої кількості перевірених захисних груп наведено, наприклад, у роботі "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene and P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.) і в роботі "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)" by P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Виділення й очищення сполук, запропонованих у даному винаході, проводять за методиками, які самі по собі відомі, наприклад, шляхом відгону розчинника у вакуумі й перекристалізації отриманого залишку з підходящого розчинника або шляхом використання звичайних методик очищення, таких як, наприклад, хроматографія на колонці із застосуванням підходящої речовини для насадки.

Солі одержують розчиненням вільних сполук у підходящому розчиннику (наприклад, кетоні, такому як ацетон, метилетилкетон або метилізобутилкетон, простому ефірі, такому як діетиловий ефір, тетрагідрофуран або діоксан, хлорованому вуглеводні, такому як метиленхлорид або хлороформ, або аліфатичному спирті, що має низьку молекулярну масу, такому як етанол або ізопропанол), що містить необхідну кислоту або основу або до якого потім додають необхідну кислоту або основу. Солі одержують фільтруванням, переосадженням, осаждением за допомогою речовини, яка не є

розчинником для отриманої солі, або шляхом випарювання розчинника. Отримані солі шляхом підлугування або підкислення можна перетворити у вільні сполуки, які, у свою чергу, можна перетворити в солі. У такий спосіб фармакологічно непереносимі солі можна перетворити у фармакологічно переносимі солі.

Фахівцеві в даній галузі техніки на основі йогоЛі спеціальної підготовки й на основі тих шляхів синтезу, які представлені й описані в описі даного винаходу, відомо, як підібрати інші можливі шляхи синтезу сполук формули I. Всі ці інші можливі шляхи синтезу також є частиною даного винаходу.

Хоча даний винахід описаний докладно, обсяг даного винаходу не обмежується тільки описаними характеристиками або варіантами здійснення. Як повинно бути очевидно фахівцям у даній галузі техніки, на основі розкриття даного винаходу (наприклад, явного, неявного або специфічного розкриття) без відхилення від суті й обсягу даного винаходу можна виконати модифікації, зміни й поліпшення описаного винаходу.

Наведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу без накладення обмежень. Аналогічним чином, додаткові сполуки формули I, одержання яких явно не описане, також можуть бути отримані за аналогічними методиками або методиками, які самі по собі відомі фахівцеві в даній галузі техніки з використанням звичайних технологічних способів.

У прикладах т. пл. означає температуру плавлення, год означає годину(и), хв - хвилини, МС - мас-спектр, М - молекулярний іон.

Якщо не вказано інше, те, якщо типові сполуки, явно вказані в даному винаході, містять хіральний центр, то для ілюстрації вони описані в даному винаході у вигляді рацемічних сумішей без накладення додаткових обмежень на даний винахід.

Сполуки, вказані в прикладах, а також їх солі й стереоізомери, є переважним об'єктом даного винаходу. Приклади Кінцеві продукти

1. Етиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1-a]ізохінолін-1-карбонової кислоти

Аналогічно до методики, яку описав Meyer в Liebig's Ann. Chem. 1981, 9, 1534-1544, етиловий ефір (6,7-диметокси-3,3-диметил-3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-іліден)-оцтової кислоти (сполука A7) вводять у реакцію з нітроетаном й 4-гідрокси-3,5-диметилбензальдегідом й одержують шукану сполуку.

МС (M+N) = 464,1; т. пл. = 210 - 213°C

Сполуки, вказані в наведених нижче прикладах (прикладах 2-20), можна одержати за аналогією зі сполукою, вказаною в прикладі 1, з використанням підходящої вихідної сполуки, вибраної із групи, яка включає сполуки від A1 до A9. Всі альдегіди є в продажу або можуть бути отримані за аналогією з опублікованими методиками. Якщо замість нітроетану використовують нітропропан або метиловий ефір 4-нітротетрагідро-2H-ізохінолін-1-іліден-оцтової кислоти, то одержують відповідно 3-етил-5,6-дигідропіроло[2,1-a]ізохіноліни й 3-метоксикарбонілетил-5,6-дигідропіроло[2,1-

а)ізохіноліни (наприклад, метилові ефіри 3-(8,9-диметокси-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-3-іл)пропіонової кислоти).

2. Етиловий ефір 8,9-диметокси-3,5,5-триметил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 510,4; т. пл. = 52 - 56°C

3. Етиловий ефір 2-[3-(4-хлорфенокси)-феніл]-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 546,2; т. пл. = 61 - 64°C

4. Етиловий ефір 2-(3-диметиламінофеніл)-8,9-диметокси-3,5,5-триметил-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 463,1; т. пл. = 101 - 102°C

5. Етиловий ефір (5RS)-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 450,2; т. пл. = 158 - 161°C

6. Етиловий ефір (5RS)-5-етил-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 464,1; т. пл. = 164 - 166°C

7. Етиловий ефір (5RS)-2-хлорфеніл-5-етил-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 454,2; т. пл. = 121 - 124°C

8. Етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-10,11-диметокси-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1 -f]фенантридин-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 490,2; т. пл. = 186 - 192°C

9. Етиловий ефір (5RS)-3-етил-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5-метил-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 464,1; т. пл. = 188 - 190°C

10. Етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 496,0; т. пл. = 116 - 118°C

11. Етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 456,1; т. пл. = 184°C

12. Етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-10,11-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 496,1; т. пл. = 189 - 191°C

13. Етиловий ефір (4aRS,8aRS)-цис-10,11-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1 -f]фенантридин-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 497,3; т. пл. = 153 - 157°C

14. Етиловий ефір (4aR,8aR)-10,11-диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1 -f]фенантридин-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 497,3; масло

15. Етиловий ефір (4aR,8aR)-10,11-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1-f]фенантридин-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 496,1; т. пл. = 212 - 216°C

16. Етиловий ефір (4aR,8aR)-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-10,11-диметокси-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексагідропіроло[2,1 -f]фенантридин-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 490,2; т. пл. = 203 - 206°C

17. Етиловий ефір (5RS)-5-етил-8,9-диметокси-3-метил-2-нафталін-1-іл-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 470,1; масло

18. Етиловий ефір (5RS)-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-7,8,9-триметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 480,0; т. пл. = 144°C

19. 1-Етил-5-метиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1,5-дикарбонової кислоти

МС (М+Н) = 494,1; т. пл. = 92 - 97°C

20. Етиловий ефір (5RS)-8,9-диметокси-3-(2-метоксикарбонілетил)-5-метил-2-нафталін-1 -іл-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонової кислоти

МС (М+Н) = 528,1; т. пл. = 56 - 59°C

21. 2-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1-карбонітрил

Аналогічно до методики, описаної в прикладі 1, (6,7-диметокси-3,4-дигідро-2Н-ізохінолін-1-іліден)-ацетонітрил (сполука А8) вводять у реакцію з нітроетаном й 4-гідрокси-3,5-диметилбензальдегідом й одержують 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил у вигляді безбарвної твердої речовини з т. пл. 285 -287°C. У мас-спектрі виявляється молекулярний пік М+Н при 388,5 Да.

Сполуки, вказані в наведені нижче прикладах (№№ 22-28), можна одержати за аналогією зі сполукою, вказаною в прикладі 21, з використанням підходящої вихідної сполуки А8 або А9. Всі альдегіди є в продажу або можуть бути отримані за аналогією з опублікованими методиками. Якщо замість нітроетану використовують нітропропан або метиловий ефір 4-нітротетракарбонової кислоти, то одержують відповідно 3-етил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохіноліни й 3-метоксикарбонілетил-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохіноліни.

22. 8,9-Диметокси-3-метил-2-нафталін-1 -іл-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (М+Н) = 395,2; т. пл. = 226 - 229°C

23. 8,9-Диметокси-3-метил-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1 -а]ізохінолін-1 -карбонітрил

МС (М+Н) = 396,3; т. пл. = 239 - 243°C

24. 2-(1Н-Індо-3-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1 -карбонітрил

МС (М+Н) = 384,3; т. пл. = 304 - 307°C

25. 2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-8,9-

диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 473,1; т. пл. = 250 - 252°C

26. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 360,3; т. пл. = 253 - 254°C

27. Метилловий ефір 3-[1-ціано-2-(4-гідрокси-3,5-диметил)-8,9-диметокси-5-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-3-іл]-пропіонової кислоти

МС (M+H) = 475,2; т. пл. = 208 - 209°C

28. 2-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 403,2; т. пл. = 268 - 270°C

Сполуки, вказані в наведені нижче прикладах (№№ 29-59), можна одержати за аналогією зі сполукою, вказаною в прикладі 21, з використанням підходящої вихідної сполуки, яку можна одержати за методикою, відомою в даній галузі техніки, або аналогічною або подібною методикою, як це описано для сполук А8 або А9. Всі альдегіди є в продажу або можуть бути отримані за аналогією з опублікованими методиками. Якщо замість нітроетану використовують нітропропан або метиловий ефір 4-нітротетрафторної кислоти, то одержують відповідно 3-етил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохіноліни й 3-метоксикарбонілетил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохіноліни.

29. Метилловий ефір 3-(1-ціано-8,9-диметокси-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-пропіонової кислоти

МС (M+H) = 417,9; т. пл. = 191 - 193°C

30. 7-Фтор-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 421,2; т. пл. = 166 - 168°C

31. Метилловий ефір 3-(1-ціано-8,9-диметокси-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-3-іл)-пропіонової кислоти

МС (M+H) = 467,9; т. пл. = 232 - 234°C

32. Метилловий ефір 3-[1-ціано-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-3-іл]-пропіонової кислоти

МС (M+H) = 461,0; т. пл. = 217 - 219°C

33. 8,9-Диметокси-2-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 417,3;

34. 2-(1Н-індол-5-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 384,3;

35. 8,9-Диметокси-2-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 403,3;

36. 2-(1-Бензил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 476,1;

37. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 502,1;

38. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 569,0;

39. 2-(1-Бензолсульфоніл-1Н-індол-3-іл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 537,7;

40. 2-(1-Метансульфоніл-1Н-індол-3-іл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 475,8; т. пл. = 219 - 221°C

41. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-(1-оксипіридин-4-іл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 375,8; т. пл. = 279 - 282°C

42. 7-Фтор-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 587,0;

43. 2-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 386,3;

44. 2-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-5-метил-3-морфолін-4-ілметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

т. пл. = 228-230°C

45. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-(2-метилтридин-4-іл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 374,2; т. пл. = 187 - 189°C

46. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-(4-нітрофеніл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 403,7; т. пл. = 206 - 207°C

47. 4-(1-Ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-бензойна кислота

МС (M+H) = 402,7; т. пл. = 287 - 289°C

48. 2-(4-Амінофеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 374,1; т. пл. = 237 - 239°C

49. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-(3-метилпіридин-4-іл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 374,5; т. пл. = 232 - 233°C

50. 4-(1-Ціано-8-етокси-9-метокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-бензойна кислота

МС (M+H) = 417,2; т. пл. = 274 - 277°C

51. 2-(4-Гідрокси-2-метилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 389,1; т. пл. = 228 - 230°C

52. 4-(1-Ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-бензамід

т.пл. = 228-230°C

53. 8-Етокси-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-9-метокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (M+H) = 417,2; т. пл. = 232 - 234°C

54. Диметиламід 3-(1-ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-

індол-1-сульфонової кислоти

МС (М+Н) = 505,2; т. пл. = 236 - 237°C

55. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-(2-метил-1-оксипіридин-4-іл)-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (М+Н) = 390,1; т. пл. = 265 - 268°C

56. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-[1-(морфолін-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (М+Н) = 574,1; т. пл. = 210 - 212°C

57. 8,9-Диметокси-3,5-диметил-2-[4-(2Н-тетразол-5-іл)-феніл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонітрил

МС (М+Н) = 427,2; т. пл. = 204 - 207°C

58. [4-(1-Ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-феніл]-амід морфолін-4-сульфонової кислоти

МС (М+Н) = 523,1; т. пл. = 223 - 225°C

59. N-[4-(1-Ціано-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-феніл]-метансульфонамід

МС (М+Н) = 452,1; т. пл. = 257 - 259°C

Сполуки, вказані в наведені нижче прикладах (№№ 60-67), можна одержати за аналогією зі сполукою, вказаною в прикладі 1, з використанням підходящої вихідної сполуки, яку можна одержати за методикою, відомою в даній галузі техніки, або аналогічною або подібною методикою, як це описано для сполук від А1 до А9. Всі альдегіди є в продажу або можуть бути отримані за аналогією з опублікованими методиками. Якщо замість нітроетану використовують нітропропан або метиловий ефір 4-нітромасляної кислоти, то одержують відповідно 3-етил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохіноліни й 3-метоксикарбонілетил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохіноліни.

60. Етиловий ефір 5-етил-2-(2-фтор-3,4-диметоксифеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 498,1;

61. Етиловий ефір 7-хлор-8,9-диметокси-3,5-диметил-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 441,3;

62. Етиловий ефір 7-хлор-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 484,0;

63. Етиловий ефір 7,8,9-триметокси-3,5-диметил-2-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 437,3;

64. Етиловий ефір 8,9-диметокси-3-(2-метоксикарбонілетил)-5-метил-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 529,3;

65. Метиловий ефір 2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3,5-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 435,9; т. пл. = 177 - 179°C

66. Метиловий ефір 8,9-диметокси-3,5-

диметил-2-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 584,9; т. пл. = 177 - 179°C

67. Етиловий ефір 5-ціано-2-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-8,9-диметокси-3-метил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 461,0;

68. 4-(8,9-Диметокси-1,3-диметил-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-2-іл)-2,6-диметилфенол

МС (М+Н) = 377,9; т. пл. = 183 - 185°C

Шукану сполуку можна одержати за методами синтезу, аналогічними до описаних у прикладах, наведених у даному винаході.

69. Етиловий ефір 8,9-диметокси-3-(2-метоксикарбонілетил)-5-метил-2-хінолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,1-а]ізохінолін-1-карбонової кислоти

МС (М+Н) = 407,9; т. пл. = 176 - 177°C

Шукану сполуку можна одержати з відповідного складного ефіру, який можна одержати аналогічно до того, як це описано в прикладі 1 у даному винаході, за реакцією омилення, відомою в даній галузі техніки.

Типові сполуки формули Ic, вказані як приклади 70-139 у таблицях від А1 до А4, можна одержати за методиками, аналогічними або подібними до описаних в прикладах.

Типові сполуки формул Id або Ie також можна одержати за методиками, аналогічними або подібними до описаних в прикладах.

Вихідні сполуки

А1 Етиловий ефір (3RS)-(6,7-диметокси-3-метил-3,4-дигідро-2Н-ізохінолін-1-іліден)-оцтової кислоти

Шукану сполуку можна одержати за реакцією Бішлера-Напірального (Ber. 1893, 26, 1903) з використанням етилового ефіру N-{2-[4-метокси-3-(2-метоксіетокси)-феніл]-етил}-напівамиду малонової кислоти (сполука В1) як вихідної речовини.

Вказані нижче похідні 3,4-дигідро-1(2Н)-ізохінолінілідену від А2 до А9, а також інші необхідні явно не описані сполуки можна одержати за аналогічною методикою з використанням підходящої вихідної сполуки від В2 до В8 або підходящої аналогічної сполуки.

А2 Етиловий ефір (3RS)-(3-етил-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2Н-ізохінолін-1-іліден)-оцтової кислоти

А3 Етиловий ефір ((4aR,10bR)-8,9-диметокси-1,3,4,4a,5,10b-гексагідро-2Н-фенантридин-6-іліден)-оцтової кислоти

А4 Етиловий ефір ((4aRS,10bRS)-цис-8,9-диметокси-1,3,4,4a,5,10b-гексагідро-2Н-фенантридин-6-іліден)-оцтової кислоти

А5 Метиловий ефір 1-етоксикарбонілетил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти

А6 Етиловий ефір (3RS)-(5,6,7-триметокси-3-метил-3,4-дигідро-2Н-ізохінолін-1-іліден)-оцтової кислоти

А7 Етиловий ефір (6,7-диметокси-3,3-диметил-3,4-дигідро-2Н-ізохінолін-1-іліден)-оцтової кислоти

Сполука A19 є в продажі.

A8 (6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-іліден)-ацетонітрил

Сполуку A8 можна одержати аналогічно до описаного вище синтезу сполуки A1 з використанням вихідної сполуки B7.

A9 (6,7-диметокси-3-метил-3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-іліден)-ацетонітрил

Сполуку A9 можна одержати аналогічно до описаного вище синтезу сполуки A1 з використанням вихідної сполуки B8.

B1 Етиловий ефір N-[(RS)-2-(3,4-диметоксифеніл)-1-метилетил]-напівамиду малонової кислоти

Шукану сполуку можна одержати за реакцією (RS)-2-(3,4-диметоксифеніл)-1-метилетиламіну (сполука C1) з етилмалоїлхлоридом за аналогією з методиками, описаними в літературі (наприклад, Benovsky et al., *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8475-8478).

За аналогічною методикою можна синтезувати наступні аміді від B2 до B8:

B2 Етиловий ефір N-[(RS)-1-(3,4-диметоксифеніл)-пропіл]-напівамиду малонової кислоти

B3 Етиловий ефір N-[(1R,2R)-2-(3,4-диметоксифеніл)-циклогексил]-напівамиду малонової кислоти

B4 Етиловий ефір N-[(1RS,2RS)-цис-2-(3,4-диметоксифеніл)-циклогексил]-напівамиду малонової кислоти

B5 Метилловий ефір 3-(3,4-диметоксифеніл)-2-(2-етоксикарбонілетаноїламіно)-пропіонової кислоти

B6 Етиловий ефір N-[(RS)-1-метил-2-(2,3,4-триметоксифеніл)-етил]-напівамиду малонової кислоти

B7 2-Ціано-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-ацетамід

Розчин 10,0 г (55,1 ммоль) 2-(3,4-диметоксифеніл)-етиламіну й 9,36 г (82,7 ммоль) етилціаноацетату перемішують при 100°C протягом 15 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури. Осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу. Одержують 9,44 г (38,0 ммоль, 60 %) 2-ціано-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-ацетамід у вигляді бежевої твердої речовини.

MC (M+H) = 249,0, т. пл. = 113-115°C.

B8 2-Ціано-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)-1-метилетил]-ацетамід

Сполуку B8 можна одержати аналогічно до синтезу сполуки B7.

Відповідні вихідні сполуки для одержання сполук від B1 до B8 є в продажу або можуть бути отримані так, як це описано нижче в синтезі сполуки C1, або за аналогічними або подібними методиками, можуть бути отримані за аналогією з опублікованими методиками, наприклад, заміщені 2-фенетиламіни можна одержати виходячи з відповідних бензальдегідів (також див. роботу Shepard et al., *J. Org. Chem.* 1952, 17, 568).

C1 (RS)-2-(3,4-Диметоксифеніл)-1-метилетиламін

Шукану сполуку можна одержати за допомогою послідовності реакцій, яку описали Shepard et al. в *J. Org. Chem.* 1952, 17, 568.

Комерційне застосування

Комерційна застосовність

Внутрішньоклітинні концентрації других месенджерів ц-АМФ (циклоаденозинмонофосфату) і ц-ГМФ (циклогуанозинмонофосфату) регулюються швидкостями і їх синтезом цикл азами, і їх гідролізу фосфодіестеразами. З 11 ізоферментів фосфодіестерази (PDE), які відомі в цей час, PDE10 вперше був описаний в 1999 р. (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 and 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 PDE 10A, a novel human 3', 5'-Cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene.* 1999 Jun 24;234(1):109-17). Відповідно до діючої зараз номенклатури перший ген цієї нової підродини PDE був позначений, як PDE10A, а перший сплайсинговий варіант був позначений, як PDE10A1.

Внаслідок альтернативного сплайсингу існують інші сплайсингові варіанти PDE10A і вони були описані в наступні роки (Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K. Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and cGMP. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 Aug 12;261(3):551-7; Fujishige K, Kotera J, Omori K. Striatum- and testis-specific phosphodiesterase PDE 10A isolation and characterization of a rat PDE10A. *Eur J Biochem.* 1999 Dec;266(3):118-27; Fujishige K, Kotera J, Yuasa K, Omori K. The human phosphodiesterase PDE 10A gene genomic organization and evolutionary relatedness with other PDEs containing GAF domains. *Eur J Biochem.* 2000 Oct;267(19):5943-51). PDE10A була описана, як циклічна нуклеотидфосфодіестераза, яка проявляє властивості ц-АМФ PDE і ц-ГМФ PDE, яка інгібується за допомогою ц-АМФ.

Окремі представники ізоферменту PDE10 характеризуються тим, що вони особливо помітно експресовані в особливих ділянках головного мозку (смугастому тілі, шкаралупі, хвостатому ядрі, мозочку, таламусі) у яєчках, щитовидній залозі, гіпофізі, нирках і плаценті.

Підвищені рівні експресії у різних лініях пухлинних клітин і тканинах, а саме, легень, молочної залози, підшлункової залози, передміхурової залози і яєчниках, показують, що PDE10 може відігравати важливу роль у рості та/або виживанні пухлинної клітини в умовах посиленого продукування ц-АМФ та/або ц-ГМФ.

Підвищені рівні експресії й активності PDE10A також виявлені в яєчках, що свідчить про те, що PDE10A може брати участь у сперматогенезі (Fujishige K et al, *Eur J Biochem.* 1999, 266:1118-27).

Відомо, що деякі інгібітори PDE, а саме, наприклад, інгібітори PDE3 або PDE11 A, підсилюють викликану глюкозою секрецію інсуліну й тому мо-

жуть бути корисні для лікування діабету (див., наприклад, WO 03/077949).

Сполуки, запропоновані в даному винаході, мають різні цінні фармакологічні характеристики, що робить їх комерційно застосовними.

Так, наприклад, сполуки, запропоновані в даному винаході, є інгібіторами PDE.

Крім того, наприклад, сполуки, запропоновані в даному винаході, є активними інгібіторами PDE10, деякі з яких є більш селективними (більш, ніж в 100 разів), ніж інші ізоферменти PDE, внаслідок чого ці селективні сполуки є особливо переважними в контексті даного винаходу. Тому сполуки, запропоновані в даному винаході, можна застосовувати в медицині й ветеринарії як терапевтичні засоби для лікування або профілактики захворювань.

Внаслідок своєї високої й селективної інгібуючої активності по відношенню до PDE10, сполуки, запропоновані в даному винаході, у першому варіанті здійснення даного винаходу можуть бути корисні для лікування порушень центральної нервової системи, особливо неврологічних і психічних порушень, наприклад, вказаних в EP 1250923 й/або, конкретніше, психотичних порушень, тривожних порушень, порушень настрою або приступів депресії, наркотичної залежності, порушень рухливості або порушень, що включають як симптом порушення пізнавальної здатності (наприклад, недоумства, хвороби Паркінсона або хвороби Альцгеймера).

Крім того, сполуки, запропоновані в даному винаході, у другому варіанті здійснення даного винаходу можуть бути корисні для лікування деяких порушень центральної нервової системи, особливо неврологічних і психічних порушень, наприклад, загалом, конкретно або як приклад вказаних в EP 1250923, US 2003/0008806 та/або US 2003/0018047, таких як, наприклад, тривожні або психотичні порушення, порушення рухливості, обсесивно-компульсивні порушення, наркотичні залежності, порушення, які проявляються в недостатності пізнавальної здатності, порушення настрою або приступи депресії, або нейродегенеративні порушення.

У цьому контексті приклади тривожних порушень, які можна лікувати за допомогою сполук, запропонованих у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, панічний розлад, агорафобію, специфічну фобію, соціофобію, обсесивно-компульсивне порушення, посттравматичне стресове порушення, гостре стресове порушення й генералізоване тривожне порушення.

Приклади психотичних порушень, які можна лікувати за допомогою сполук, запропонованих у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, шизофренію (наприклад параноїдного, дизорганізованого, кататонічного, недиференційованого або залишкового типу), шизофреноподібне порушення, шизоафективне порушення (наприклад маревного типу або депресивного типу), маревне порушення, викликане наркотичною залежністю й токсикоманією психотичне порушення (наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, канабісом, кокаїном, галюциногенами,

леткими речовинами, опіоїдами або фенциклідіном), особистісне порушення параноїдного типу й особистісне порушення шизоїдного типу.

Приклади порушень рухливості, які можна лікувати за допомогою сполук, запропонованих у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Паркінсона й синдром втомлених ніг.

Приклади обсесивно-компульсивних порушень, які можна лікувати за допомогою сполук, запропонованих у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Туретта й інші зв'язані з тиком порушення.

Приклади наркотичної залежності, які можна лікувати за допомогою сполук, запропонованих у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, алкогольну, амфетамінову, кокаїнову й опіатну залежність.

Приклади порушень, які проявляються в недостатності пізнавальної здатності, які можна лікувати за допомогою сполук, запропонованих у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Альцгеймера, мультиінфарктне недоумство, алкогільне недоумство й інше зв'язане з наркотиками недоумство, зв'язане із внутрішньочерепними пухлинами або травмами головного мозку недоумство, зв'язане із хворобою Гентінгтона або хворобою Паркінсона недоумство й зв'язане зі СНІД недоумство, білу гарячку, амнестичне порушення, посттравматичне стресове порушення, затримку психічного розвитку, порушення навчання, наприклад, порушення здатності до читання, порушення математичного сприйняття або порушення здатності до письмового вираження думок, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю й вікове погіршення пізнавальної здатності.

Приклади порушень настрою або приступів депресії, які можна лікувати за допомогою сполук, запропонованих у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, великий депресивний приступ слабкого, помірного або важкого типу, маніакальний або змішаний депресивний приступ, гіпоманіакальний депресивний приступ, депресивний приступ з типовими ознаками, депресивний приступ з меланхолійними ознаками, депресивний приступ з кататонічними ознаками, депресивний приступ з постнатальним проявом, депресія після інсульту, велике депресивне порушення, дистимічне порушення, мале депресивне порушення, передменструальне дисфоричне порушення, постпсихотичне депресивне порушення при шизофренії, велике депресивне порушення, накладене на психотичне порушення, таке як маревне порушення або шизофренія, біполярний розлад (наприклад біполярний розлад I, біполярний розлад II), або циклотимічне порушення.

Приклади нейродегенеративних порушень, які можна лікувати за допомогою сполук, запропонованих у даному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Паркінсона, хворобу Гентінгтона, недоумство (наприклад, хворобу Альцгеймера, мультиінфарктне недоумство, зв'язане зі СНІД недоумство, перехідне недоумство Фронта), нейродегенерація, що супроводжує травму головного мозку, нейродегенерація, яка су-

проводжує інсульт, нейродегенерація, яка супроводжує інфаркт головного мозку, нейродегенерація, викликана гіпогікемією, нейродегенерація, яка супроводжує епілептичний напад, нейродегенерація, яка супроводжує отруєння нейротоксином і поєднану атрофію.

Крім того, у контексті даного винаходу сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть бути корисні для лікування захворювань або патологічних станів, які зв'язані з аномальною функцією підкіркових вузлів. Так, аномальна функція підкіркових вузлів може бути пов'язана з порушеннями рухових процесів, апетиту та/або пізнавальних процесів. Типові психоневрологічні патологічні стани, які зв'язані з аномальною функцією підкіркових вузлів, вказані, наприклад, в EP 1250923, US 2003/0008806 та/або US 2003/0018047, такі як, наприклад, психоз, дефіциту уваги з гіперактивністю (СДВГ) і інші споріднені порушення уваги, депресія, obsесивно-компульсивні порушення, включаючи хворобу Туретта й інші зв'язані з тиком порушення, і наркотична залежність і токсикоманія. Деякі неврологічні порушення, включаючи хворобу Паркінсона, синдром втомлених ніг і хворобу Гентінгтона, також можуть бути пов'язані з порушенням функції підкіркових вузлів.

Крім того, у контексті даного винаходу сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть бути корисні для поліпшення пізнавальної здатності, здатності до концентрування, набуття професійних навичок і перебігу гіпермезії, особливо, якщо порушення є симптомом недоумства.

Додатково до цього, сполуки, запропоновані в даному винаході, у третьому варіанті здійснення даного винаходу можуть бути корисні для регулювання фертильності, наприклад, за допомогою зниження сперматогенезу та/або за допомогою зниження рухливості сперматозоїдів.

Додатково до цього, сполуки, запропоновані в даному винаході, у четвертому варіанті здійснення даного винаходу можуть бути корисні для лікування діабету, такого як, наприклад, діабет типу II, наприклад, за допомогою посилення секреції інсуліну, що викликається глюкозою.

Особливий інтерес до сполук, запропонованих у даному винаході, зв'язаний з їх застосуванням при лікуванні шизофренії.

Крім того, особливий інтерес до сполук, запропонованих у даному винаході, зв'язаний з їх застосуванням при лікуванні психотичних порушень.

Крім того, особливий інтерес до сполук, запропонованих у даному винаході, зв'язаний з їх застосуванням при лікуванні наркотичних залежностей.

Даний винахід також стосується способу лікування ссавців, включаючи людей, які страждають від одного із вказаних вище захворювань та/або порушень. Спосіб характеризується тим, що хворому ссавцеві вводять фармакологічно активну й терапевтично ефективну й переносиму кількість однієї або декількох сполук, запропонованих у даному винаході.

Даний винахід також стосується способу лікування ссавців, особливо людей, які страждають

від одного із вказаних вище захворювань та/або порушень, який включає стадію введення вказаному хворому ссавцеві фармацевтично прийнятної композиції, запропонованої в даному винаході.

Даний винахід також стосується сполук, запропонованих у даному винаході, призначених для застосування при лікуванні й профілактиці захворювань, особливо вказаних захворювань та/або порушень.

Даний винахід також стосується застосування сполук, запропонованих у даному винаході, при виготовленні фармацевтичних композицій, які застосовуються для лікування вказаних захворювань і порушень.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, призначених для лікування або профілактики вказаних захворювань та/або порушень, ці фармацевтичні композиції включають одну або декілька сполук, запропонованих у даному винаході.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які включають одну або декілька сполук, запропонованих у даному винаході, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Даний винахід також стосується комбінацій, які включають одну або декілька сполук, запропонованих у даному винаході, і фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, інертні наповнювачі або розчинники, наприклад, призначених для застосування при лікуванні патологічних станів, вказаних вище.

Даний винахід також стосується застосування сполук, запропонованих у даному винаході, для виготовлення фармацевтичних композицій, які можна застосовувати при лікуванні порушень, відповідальних за інгібування PDE, такої як, наприклад, PDE10.

Даний винахід також стосується сполук, запропонованих у даному винаході, які мають здатність інгібувати PDE, особливо PDE10.

Даний винахід також стосується фармацевтичних комбінацій або композицій, запропонованих у даному винаході, які мають здатність інгібувати PDE10.

Даний винахід також стосується застосування фармацевтичної композиції, яка включає одну або декілька сполук, запропонованих у даному винаході, як єдиний активний інгредієнт (інгредієнти) і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, при виготовленні фармацевтичних продуктів, призначених для лікування, полегшення або профілактики, розладів, захворювань, порушень або патологічних станів, відзначених вище.

Крім того, даний винахід також стосується способу регулювання фертильності в ссавця, включаючи людину, який включає введення однієї або декількох сполук, запропонованих у даному винаході, вказаному ссавцеві, який цього потребує.

Додатково до цього, даний винахід також стосується застосування сполук, запропонованих у даному винаході, для інгібування сперматогенезу та/або інгібування рухливості сперматозоїдів у ссавця, включаючи людину.

Додатково до цього, даний винахід також сто-

сується застосування сполук, запропонованих у даному винаході, для регулювання фертильності в ссавця, включаючи людини.

Даний винахід також сується комерційного продукту, який включає звичайний вторинний засіб упаковки, первинний засіб упаковки (наприклад, ампулу або блістерну упаковку), що містить фармацевтичну композицію й при необхідності листок-вкладиш для інформування пацієнта, і фармацевтична композиція виявляє антагоністичний вплив на циклічну нуклеотидфосфодіестеразу типу 10 (PDE10) і приводить до ослаблення симптомів захворювань та/або порушень, які зв'язані із циклічними нуклеотидфосфодіестеразами типу 10, і на вторинному засобі упаковки комерційного продукту і/або на листку-вкладиші для інформування пацієнта містяться дані про придатність фармацевтичної композиції для застосування при профілактиці або лікуванні захворювань та/або порушень, які зв'язані із циклічними нуклеотидфосфодіестеразами типу 10, і фармацевтична композиція включає одну або декілька сполук, запропонованих у даному винаході. В іншому вторинний засіб упаковки, первинний засіб упаковки, що містить фармацевтичну композицію й листок-вкладиш для інформування пацієнта, відповідають тому, що фахівець у даній галузі техніки повинен розглядати як стандарт для лікарських препаратів такого характеру.

Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, одержують способами, з якими знаком фахівець у даній галузі техніки. При використанні у фармацевтичних композиціях сполуки, запропоновані в даному винаході (= активні сполуки), використовуються як такі або, переважно, у комбінації з підходящими фармацевтичними допоміжними речовинами або агентами для приготування композиції, наприклад, у вигляді таблеток, таблеток з покриттям (наприклад, з покриттям із цукру), капсул, таблеток у формі капсул, супозиторіїв, пластирів (наприклад, у вигляді системи для черезшкірного введення лікарських засобів), лейкопластирів, емульсій, суспензій, гелів або розчинів при переважному вмісті активної сполуки, що становить від 0,1 до 95%, і при відповідному виборі допоміжних речовин можна одержати фармацевтичну форму для введення (наприклад, форму уповільненого виділення або ентросолубільну форму), яка точно підходить для активної сполуки або необхідного режиму початку впливу.

Фахівець у даній галузі техніки на основі його/її спеціальної підготовки знайомий з допоміжними речовинами, сполучними, агентами для приготування композицій, носіями, розріджувачами, добавками й інертними наповнювачами, які підходять для використання в необхідних фармацевтичних рецептурах, препаратах і композиціях. Крім розчинників, гелеутворюючих агентів, основ супозиторіїв, допоміжних речовин для таблеток й інших активних носіїв можна використовувати, наприклад, антиоксиданти, диспергуючі речовини, емульгатори, протиспінювальні речовини, речовини, які змінюють смак, консерванти, солубілізатори, барвники або, переважно - речовини, які поліпшують проникність і комплексують

агенти (наприклад, циклодекстрини).

Введення фармацевтичних композицій, запропонованих у даному винаході, можна проводити будь-яким із загальноприйнятих способів введення, які використовуються в даній галузі техніки. Ілюстративні приклади підходящих способів введення включають внутрішньовенну, інгаляційну, пероральну, назальну, парентеральну, місцеву, черезшкірну й ректальну доставку. Переважно є пероральна або внутрішньовенна доставка.

Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, одержують способами, які самі по собі відомі. Для одержання лікарських препаратів сполуки, запропоновані в даному винаході (= активні сполуки), переважно змішувати з підходящими фармацевтичними допоміжними речовинами й потім переробляти в підходящі лікарські композиції. Підходящими лікарськими композиціями, які можна відзначити як приклад, є порошки, емульсії, суспензії, аерозольні форми, масла, мазі, жирові мазі, креми, пасти, гелі й розчини.

Необхідне дозування активних сполук, запропонованих у даному винаході, може змінюватися залежно від способу введення, конкретного патологічного стану, який піддається лікуванню, і необхідного ефекту. Звичайно вказують, що задовільні системні результати забезпечуються при добових дозах, що становлять від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/(кг маси тіла), які звичайно вводять, наприклад, у вигляді розділених доз до 4 разів на добу або у вигляді форми пролонгованої дії.

Оптимальну дозу й спосіб введення активних сполук, які необхідні в кожному випадку, будь-який фахівець у даній галузі техніки може легко визначити на основі його/її спеціальної підготовки.

Залежно від конкретного захворювання, яке необхідно лікувати або попередити, додаткові терапевтично активні агенти, які звичайно вводять для лікування або попередження цього захворювання, можна необов'язково вводити додатково окремо, одночасно, послідовно або в заданому почерговому режимі з компонентами, запропонованими в даному винаході. При використанні в даному винаході додатковими лікарськими засобами, які звичайно вводять для лікування або попередження конкретного захворювання, є ті, для яких відомо, що вони підходять для захворювання, яке піддається лікуванню.

Фахівець у даній галузі техніки на основі його/її спеціальної підготовки обізнаний про повну добову дозу (دوزи) додаткового лікарського засобу (засобів), що спільно вводиться(ються). Така добова доза (دوزи) може змінюватися в широкому діапазоні.

Біологічні дослідження

Методики визначення активності й селективності інгібітора фосфодіестерази відомі фахівцям в даній галузі техніки. З них можна відзначити, наприклад, методики, які описали Thompson et al. (Adv Cycl Nucl Res 10: 69-92, 1979), Giembycz et al. (Br J Pharmacol 118: 1945-1958, 1996) і проксимально-сцинтиляційний аналіз фосфодіестерази (PCA, scintillation proximity assay) фірми Amersham Pharmacia Biotech.

Інгібування активності PDE10A

PDE10A клонують в pCR2.1-Топо (Invitrogen) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції із кДНК головного мозку людини з використанням праймерів OZ 353 (5'-ACCATGTTGACAGATGAAAAAGTGAAGGC -3') і OZ 317 (5'-TCAATCTTCAGATGCAGCTGCC -3'). Відкриту рамку зчитування, яка кодує PDE10A, вирізують за допомогою EcoRV й BamHI і субклонує в SmaI й Bgl II вектора експресії pBP9 (Clontech). Кодований білок являє собою PDE10A1 (GenBank Acc.-# AB020593), обрізану за її N-кінцем по aa 14.

Рекомбінантні бакуловіруси одержують за допомогою гомологічної рекомбінації в клітині комах Sf9. Експресійні плазмиди спільно трансфікують з Bac-N-Blue (Invitrogen) або Baculo-Gold DNA (Pharmingen) з використанням стандартного протоколу (Pharmingen). Кондиціоновані середовища рекомбінантного вірусу, які не містять вірусу дикого типу, вибирають за допомогою методик аналізу бляшкоутворення. Після цього кондиціоновані середовища вірусу, які мають більший титр, готують шляхом трикратної ампліфікації. PDE10A1 експресують у клітині Sf21 шляхом інфікування 2×10^6 клітин/мл за допомогою множинної інфекції від 1 до 10 у безсироватковому середовищі SF900 (Life Technologies, Paisley, UK). Клітини вирощують при 28°C, звичайно протягом 48 год, після чого їх центрифугують із одержанням таблеток протягом 5-10 хв при 1000 g й 4°C. У центрифужних пробірках клітини вирощують при швидкості обертання, що дорівнює 75 обертів/хв. Клітини комах SF21 повторно суспендують у концентрації, що дорівнює приблизно 1×10^7 клітин/мл, в охолоджену льодом (4°C) буфері для гомогенізації (20 mM Tris [Tris = трис(гідроксиметиламінометан)], pH 8,2, що містить наступні добавки: 140 mM NaCl, 3,8 mM KCl, 1 mM EGTO (етиленглікольтетраоцтова кислота), 1 mM MgCl₂, 10 mM β-меркаптоетанолу, 2 mM бензамідину, 0,4 mM пефаблоку, 10мкМ лейпептину, 10 мкМ пепстатину А, 5 мкМ інгібітора трипсину) і дезінтегрують шляхом обробки ультразвуком на льоді. Потім гомогенізатор центрифугують протягом 10 хв при 1000 g (4°C) і до наступного використання (див. нижче) кондиціоноване середовище зберігають при -80°C. Вміст білка визначають методом Бредфорда (BioRad, Munich) з ви-

користанням БСА як стандарту.

Активність PDE10A інгібують вказаними сполуками з використанням модифікованого ПСА фірми Amersham Pharmacia Biotech (див. посібник із застосування "Phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"), проведеного в 96-планшетах для мікротитрування (ПМТ). Досліджуваний об'єм становив 100 мкл й у ньому містилися 20 mM буфер Tris (pH 7,4), 0,1 мг БСА (бичачий сироватковий альбумін)/мл, 5 mM Mg²⁺, 0,5 мкМ ц-АМФ (включаючи [3H]ц-АМФ у кількості приблизно 50000 розпадів/хв), 1 мкл розведення відповідної сполуки в диметилсульфоксиді й кількість рекомбінантної PDE10A1 (1000хг кондиціоноване середовище, див. вище), достатню для того, щоб при вказаних умовах проведення експерименту піддалися перетворенню 15-20% ц-АМФ. Після попередньої інкубації протягом 5 хв при 37°C реакцію запускають шляхом додавання субстрату (ц-АМФ) і аналізовані проби інкубують протягом ще 15 хв; потім реакцію зупиняють шляхом додавання гранул ПАН (поліакрилонітрилат натрію) (50 мкл). Відповідно до інструкцій виробника гранули ПАН попередньо були повторно суспендовані у воді й розведені в співвідношенні 1:3 (об'єм/об'єм) і додані до ізобутилметилксантину (3 мМ). Потім гранули осаджували (>30 хв), ПМТ аналізували за допомогою наявного в продажу вимірювального обладнання й відповідні значення IC₅₀ для інгібування активності PDE10A сполуками визначали за залежностями концентрація - вплив за допомогою нелінійного регресійного аналізу.

Типові значення характеристик інгібування [інгібуюча концентрація у вигляді – logIC₅₀ (моль/л)], отримані для сполук, запропонованих у даному винаході, наведені в представленій нижче таблиці 1, у якій номери відповідають номерам прикладів.

Особливо переважними сполуками, запропонованими в даному винаході, є сполуки, вказані в наведеній нижче таблиці 1.

Таблиця 1: Інгібування активності PDE10A

Сполуки	-log IC ₅₀
5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 18, 20, 21, 23,24,26-35,37-54, 56-62, 64-67	Характеристики інгібування для вказаних прикладів знаходяться у діапазоні від 7,01 до 9,58