



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-58260

21 EXPEDIENTE N°

54 TITULO "DERIVADOS DE PIRIDO [2,1-A] ISOQUINOLINA COMO INHIBIDORES DE DPP-IV"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T P 10 784
Código 231

22 BOGOTA,D C 22 JUN 2004

QF
S

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 04058250 00000000 Folios: 120
Fecha (RDD) 2004-06-22 16:30:22
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NPCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre F HOFFMANN LA ROCHE AG

Dirección 124 Grenzacherstrasse CH
4070 Basilea Suiza

Nacionalidad o Domicilio Basilea Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono 3264270 Fax 8069701

E-mail jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC C ☐NIT ☐C E ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5o

Teléfono 3264270 Fax 8069701

E mail jlcco@lloredacamacho.com

C C ☒NIT ☐C E ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17 159 681

TP 10 784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre GOBBI Luca Claudio LUEBBERS Thomas MATTEI Patrizio
NARQUIZIAN Robert y WYSS Pierre CharlesDirección Rohrhagstrasse 14 CH-4104 Oberwil Suiza Talweg 10a 79540
Loerrach Alemania Doernliweg 33 CH-4125 Riehen Suiza 9 rue de la Gare
F-68870 Barthelemy Francia y Im Hofacker 15 CH-4106 Therwil Suiza

Nacionalidad o Domicilio Alemania Francia y Suiza

PCT (86)

⑤

Solicitud Internacional No PCT/EP02/14685

Fecha 20-12-02

Publicación Internacional No WO 03/055881 A1

Fecha 10-07-03

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE PIRIDO [2.1-A] ISOQUINOLINA COMO INHIBIDORES DE DPP
IV"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61P 3/10, A61K 31/445

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

27 12-01

01130882 2

⑨

Comprobante de Pago No 04-44 512

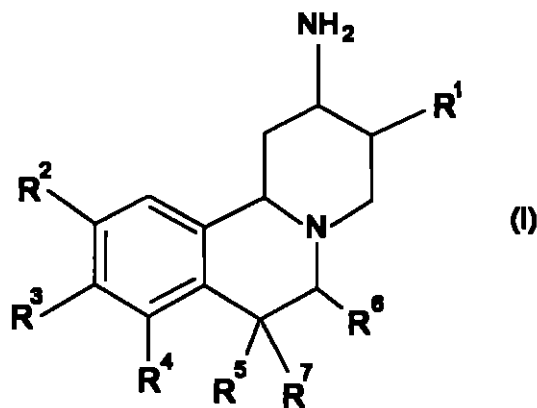
Fecha 03-06-04

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción. Publicación con su traducción. Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

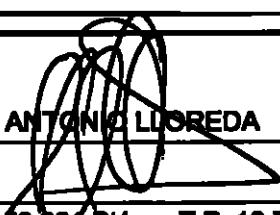
11 FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA 

C C 17 159 684 Bta T P 10 784

2

NºT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 44 512
FECHA JUNIO 3 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04050260 00000000 Folios 120
Fecha (IMP) 2004-06-02 16:30:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
L'OREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	040 00110-6	20067992	03/06/2004	5 090 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422 000 00
		TOTAL	422 000 00

SOM CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

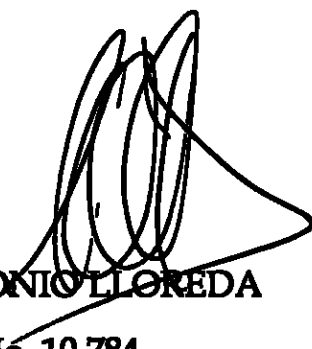
RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

TP No 10 784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

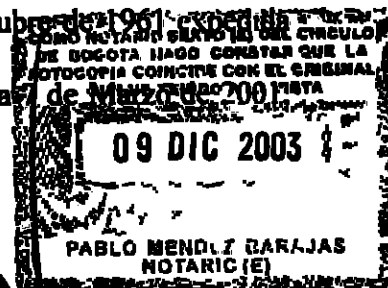
Legalizaciones de un poder otorgado por F Hoffmann-La Roche AG con Certificacion
Notarial escritos simultaneamente en ingles y en español

El poder se encuentra firmado por Dr H -F Czekay y Dr W Spoden como
Administrador Asistente y Mandatario respectivamente, de dicha Compañia

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello
BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No Prot Nota 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida
en Aleman en relación con la firma del señor Beat Burgin de fecha de 11 de Mayo de 2001
firmado por Heidi Fischer



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para
su confrontacion, a la cual me remito

Bogota D C 17 de Abril de 2001

Angela A. Pultrina Ivorra
ANGELA A. PULTRINA IVORRA
Traductora
Resol No 0177 del 15 de mayo de 2001

TRADUCCION OFICIAL No 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia Dado y firmado por los Drs H F Czekay y W Spoden, el 28 de febrero 2001 Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B Bürgin, el 2 de marzo 2001

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1 País Suiza

Este documento público

2 Ha sido firmado por el Lic iur B Bürgin

3 Actuando en calidad de notario público

4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5 en Basel (Basilea)

6 el 7 de marzo 2001

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8 bajo el No 2 129/ 3 585

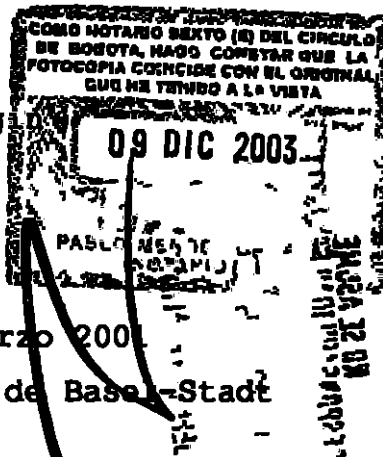
9 Sello

10 Firma

Cancillería de Estado

Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Heidi Fischer



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación

Bogotá, 24 de abril 2001

LUZ ALFONSO DE HERBER
TRADUCCION INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
herber

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

423808
Quirago
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 29 08

OFICINA DE LEGALIZACIONES
SANTIAPE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO (B) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TRUENO A LA VISTA

09 DIA 2003

N

Los abajo firmados

F Hoffmann La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned

F Hoffmann La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland, 6

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO domiciliados en Bogotá Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No 5-83 piso 6° nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas administrativas judiciales o de policía en todos los trámites relativos a la propiedad industrial a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado elevar solicitudes declaraciones reclamos y recursos formular descripciones enmiendas oposiciones y apelaciones instaurar cancelaciones y amparos administrativos abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición pasando los antecedentes a los tribunales quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes pudiendo transar someter a árbitros desistir percibir y apelar con todas las demás facultades que resulten necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

February 28, 2001

Dado y firmado


Dr H F Czekay
Assistant Manager


Dr W Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

for our benefit

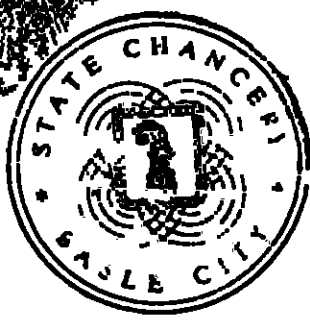
for our benefit

for our benefit

for our benefit



WILL EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí Notario
Público en y por el condado antes citado

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí Notario Público en y por el condado antes citado

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

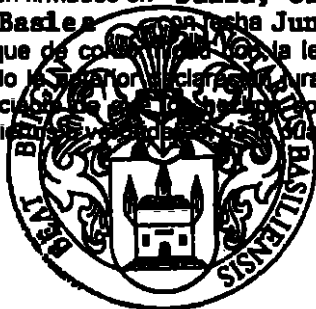
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
~~Estados Unidos de América~~
Ciudad de Basilea (ss)
Condado de

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron
Dr H -F Czekay y Dr W Spoden a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que

Asesores de Gerencia de F Hoffmann La
Roche AG la compañía nombrada en
el documento que antecede una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Suiza
domiciliada en la ciudad de
Basilea
Estado de Suiza
y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder que el sello estampado por él al pie de tal
poder en nombre y en representación de la
expresada Compañía es el sello oficial de ella y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
esta comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea fecha Jun 15/89
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la suscrita declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos y veraces.



Not. Act. N° 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

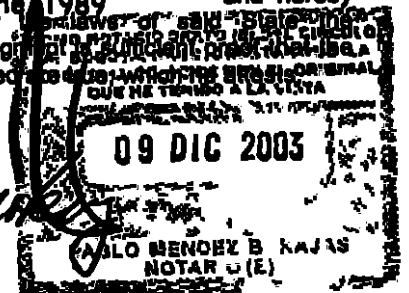
United States of America Switzerland
State of Basle- (ss)
County of

On this 2nd day of March 2001
personally Dr H -F Czekay and Dr W Spoden
came

to me known and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Manager and Holder of they are Assistant
Production of F Hoffmann La
Roche AG

the company named
within a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland
domiciled at the City of Basel, Switzerland
and legally constituted for a
period of tenure not yet expired that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City of Basle under date of
15th day of June 1989 and hereby
certifies that under the laws of said State
foregoing acknowledgment is a true and correct
facts therein contained





(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von:

3 in seiner Eigenschaft als

4. sie ist ~~schon~~ mit der ~~Stempel~~ des (des)

Нес 7 igt

-7 Nãp

5 in Basel (Rate)

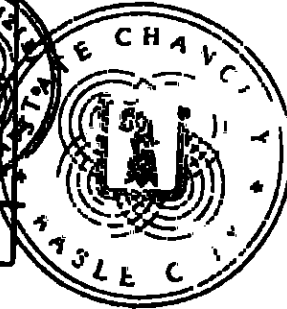
7 durch die Staatkanzlei des Kantons Basel-Stadt

8 unter Nr

9 Siegel/Stempel

10. Unterschrift

Heidi Fierke

~~6~~

Expediente No		04058260	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones			
un sobre q no contiene Información			

Folio 7, Arte Final

Folio 8 Extracto de
Publicacion

Folio 9, Tarjeta Autor

Folio 10 Tarjeta Tematica

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/14685
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D 471/04 A61K 31/445 A61P3/10 // (C07D 471/04 221-00, 221 00) Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados) Dato CHEM ABS Dato BEILSTEIN		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	PATENT ABSTRACT OF JAPAN vol 1999 No 13 30 de Noviembre de 1999 (1999-11 30) & JP 11 230910 A (SHIONOGI & CO LTD) resumen	1 17 27
P,X	W0 02 074042 A (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.) 26 de Septiembre de 2002 (2002-09-26) reivindicaciones 1 12	1 27
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
Categorías especiales de documentos citados: A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) O documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica Z documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 22 de Abril de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 13/05/2003
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel No. (+31 70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl Fax No. (+31 70) 340-3016		Funcionario autorizado Herz, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/14685

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	D J CANNEY ET AL. Derivados de amino- y amido-tetrabenazina Síntesis y evaluación como ligandos potenciales para el transportador monoamino vesicular" NUCL MED BIOL vol. 22 No 4 1995 páginas 527 535 XP002238994 *compuesto de fórmula 4a* todo el documento	1 17 27
X	— CHEMICAL ABSTRACTS vol 108 No 17 25 de Abril de 1988 (1988-04-25) Columbus, Ohio US resumen No 143909n, D SCHERMAN ET AL. "Hidrofobicidad del sitio de enlace tetrabenazina del transportador monoamina de cromafin granular" página 124 XP002238995 resumen & MOL PHARMACOL vol 33 No 1 1988 páginas 72 77	1 17 27
X	— CHEMICAL ABSTRACTS, vol 103 No 5 5 de Agosto de 1985 (1985-08-05) Columbus, Ohio, US resumen No 34404v M F ISAMBERT J P HENRY "Marcado de fotoafinidad de los sitios de enlace tetrabenazina de membranas de cromafin granular" página 243 XP002238996 resumen & BIOCHEMISTRY vol 24 No 14 1985 páginas 3660-3667	1 17 27
X	— CHEMICAL ABSTRACTS vol 78 No 7 19 de Febrero de 1973 (1973-02-19) Columbus Ohio, US resumen No 43232e A BUZAS ET AL. "Síntesis de 2-aminohexahidrobenczo- alquinolizinas" página 466 XP002238997 citado en la solicitud resumen & CHIN THER. vol 7 No 5 1972 páginas 404-407 — —/—	1 27

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/14685

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS vol 54 No 13 10 de Julio de 1960 (1960-07 10) Columbus, Ohio, US resumen No 13128" A. R. BATTERSBY ET AL. "Esteroquímica de ermetina" XP002238998 resumen & CHEM & IND (LONDON) 1957 página 982	1 17 27

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes				Solicitud Internacional No PCT/EP 02/14685			
				28/10/02			
Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
JP	11230910	A	27-08-1999		NINGUNO		
W0	02074042	A	26-09-2002		W0	02074042 A2	26-09-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14685

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/445 A61P3/10 //(C07D471/04 221 00
221 00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol 1999 no 13, 30 November 1999 (1999-11-30) & JP 11 230910 A (SHIONOGI & CO LTD) abstract	1-17,27
P X	WO 02 074042 A (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M B H) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1-12 -/-	1-27

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E⁺ earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O⁺ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P⁺ document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T⁺ later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X⁺ document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y⁺ document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

&⁺ document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 Apr11 2003	13/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 spo nl, Fax (+31-70) 340-8018	Authorized officer Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14685

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D J CANNEY ET AL Amino- and Amido-Tetrabenazine Derivatives Synthesis and Evaluation as Potential Ligands for the Vesicular Monoamine Transporter" NUCL MED BIOL vol 22, no 4, 1995, pages 527-535, XP002238994 * Compound of formula 4a *	1-17 27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol 108 no 17 25 April 1988 (1988-04-25) Columbus, Ohio US, abstract no 143909n, D SCHERMAN ET AL Hydrophobicity of the tetrabenazine-binding site of the chromaffin granule monoamine transporter" page 124 XP002238995 abstract & MOL PHARMACOL, vol 33, no 1 1988, pages 72-77	1-17,27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol 103, no 5 5 August 1985 (1985-08-05) Columbus, Ohio, US abstract no 34404v, M F ISAMBERT, J P HENRY "Photoaffinity labeling of the tetrabenazine binding sites of chromaffin granule membranes" page 243, XP002238996 abstract & BIOCHEMISTRY, vol 24, no 14, 1985, pages 3660-3667	1-17 27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol 78, no 7 19 February 1973 (1973-02-19) Columbus, Ohio, US, abstract no 43232e, A BUZAS ET AL Synthesis of 2-aminohexahydrobenzo[a]quinolizines" page 466, XP002238997 cited in the application abstract & CHIM THER, vol 7, no 5, 1972 pages 404-407, -/-	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14685

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS vol 54 no 13 10 July 1960 (1960-07-10) Columbus, Ohio, US, abstract no 13128a A R BATTERSBY ET AL Stereochemistry of emetine" XP002238998 abstract & CHEM & IND (LONDON), 1957, page 982	1-17 27

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14685

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 11230910	A	27-08-1999	NONE	
WO 02074042	A	26-09-2002	WO 02074042 A2	26-09-2002

5

18

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
10 de Julio de 2003 (10 07 2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/055881 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 471/04,
A61K 31/445 A61P 3/10 // (C07D 471/04 221 00 221 00)

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP02/14685

(22) Fecha de Registro Internacional 20 de Diciembre de 2002
(20 12 2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad
01130882.2 27 de Diciembre 2001 (27 12 2001) EP

(71) Solicitante: F HOFFMANN LA ROCHE AG [CH/CH]
Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: GOBBI, Luca, Claudio Rohrhagstrasse 14
CH-4104 Oberwil (CH) LUEBBERS, Thomas, Talweg
10a, 79540 Loerrach (DE) MATTEI, Patrizio, Doernliweg
33 CH-4125 Riehen (CH) NARQUIZIAN, Robert, 9 rue
de la Gare, F-68870 Barthenheim (FR) WYSS, Pierre,
Charles Im Hofacker 15 CH-4106 Therwil (CH).

(74) Agente: BRODBECK, Michel, Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel (CH)

(81) Estados Designados (nacionales) AE AG AL, AM AT
AU AZ, BA BB BG BR, BY BZ CA, CH CN, CQ CR,
CU CZ, DE DK DM DZ, EC, EE, ES, FI GB, GD GE,
GH GM HR, HU ID IL IN IS JP KE, KG KP KR,
KZ, LC, LK, LR LS LT LU LV MA, MD MG MK,
MN MW MX MZ, NO NZ, OM PH PL, PT RO, RU
SD SE SG SK SL, TJ TM TN TR TT TZ, UA, UG
UZ, VN YU ZA, ZM ZW

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH,
GM KE, LS MW MZ, SD SL, SZ, TZ, UG ZM, ZW),
patente euroasiática (AM AZ, BY KG KZ MD RU TJ
TM) patente europea (AT BE, BG CH CY CZ, DE, DK,
EE, ES FI FR, GB GR IE, IT LU MC, NL, PT SE, SI,
SK, TR) patente OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA, GN
GQ, GW ML, MR, NE, SN TD TG).

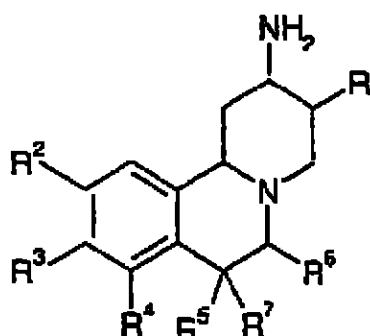
Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— Antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas,
refiérase a Las Notas Guías sobre Códigos y
Abreviaturas que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT

(54) Título "DERIVADOS DE PIRIDO [2,1 A] ISOQUINOLINA COMO INHIBIDORES DE DPP-IV"



(I)

(57) Resumen El presente invención se refiere a
compuestos de fórmula (I) en donde R¹ R² R³ R⁴ R⁵ y
R⁶ son como se ha definido en la descripción y
reivindicaciones y sus sales farmacéuticamente
aceptables Los compuestos son útiles para el
tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están
asociadas con DPP IV tal como diabetes
particularmente diabetes mellitus no dependiente de
insulina y tolerancia de glucosa empeorada.

F Hoffmann
21021
18

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
35, rue de la Harpe, CH-1015, Yverdon, Suisse
P.O. Box 658, CH-1001, Lausanne, Suisse
P.O. Box 88, 2500, Berne, Suisse

(43) International Publication Date
10 July 2003 (10.07.2003) ✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/055881 A1 ✓

(51) International Patent Classification⁷ C07D 471/04
A61K 31/445 A61P 3/10 // (C07D 471/04 221 00,
221-00)

(21) International Application Number PCT/EP02/14685

(22) International Filing Date
20 December 2002 (20.12.2002)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
01130882.2 27 December 2001 (27.12.2001) EP

(71) Applicant F HOFFMANN LA ROCHE AG [CH/CH]
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH)

(72) Inventors GOBBI Luca Claudio Rohrhagstrasse 14,
CH-4104 Oberwil (US) LUEBBERS, Thomas Talweg
10a, 79540 Loerrach (DE) MATTEI Patrizio Doernli-
weg 33 CH-4125 Riehen (CH) NARQUIZIAN Robert
9 rue de la Gare F-68870 Barthenheim (FR) WYSS,
Pierre, Charles Im Hofacker 15 CH-4106 Therwil (CH).

(74) Agent BRODBECK, Michel Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH)

(81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW

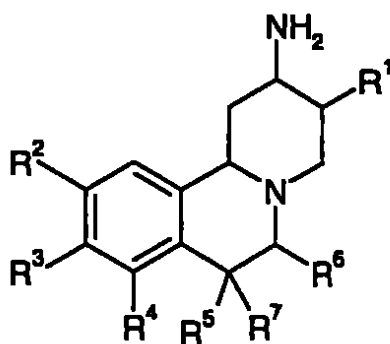
(84) Designated States (*regional*) ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title PYRIDO(2,1-A)ISOQUINOLINE DERIVATIVES AS DPP IV INHIBITORS



(I)

(57) Abstract The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP IV such as diabetes, particularly non-insulin dependent diabetes mellitus, and impaired glucose tolerance.

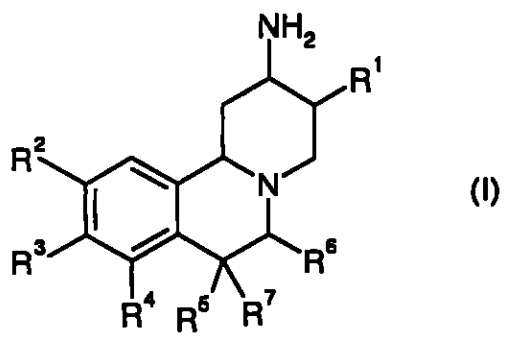
WO 03/055881 A1

1
20

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de fórmula (I)



5

en donde

R¹ es alquilo inferior anilo heteroarilo o alquilo inferior sustituido por cicloalquilo por anilo o por heteroarilo

R² R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno

10 halógeno hidroxilo alquilo inferior alcoxilo inferior o alquenilo inferior en donde alquilo inferior alcoxilo inferior y alquenilo inferior pueden estar sustituidos opcionalmente por alcoxicarbonilo inferior anilo o heterocíclico

15 R⁵ es hidrógeno flúor alquilo inferior o anilo
R⁶ es hidrógeno alquilo inferior o hidroxilo alquilo inferior o
R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros

20 R⁷ es hidrógeno fluor o alquilo inferior
y sus sales farmacéuticamente aceptables con la excepción de dihidrocloruro de *rac* 3beta-isobutil 9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina, y de *rac* 3beta-isobutil 9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro 2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina.

- 2 Compuestos de conformidad con la reivindicación 1 en donde R^1 es alquilo inferior arilo o alquilo inferior sustituido por cicloalquilo o por arilo R^2 R^3 y R^4 son cada uno
 5 independientemente hidrógeno hidroxilo alquilo inferior alcoxilo inferior o alquenilo inferior en donde alquilo inferior alcoxilo inferior y alquenilo inferior pueden estar sustituidos opcionalmente por alcoxicarbonilo inferior arilo o heterociclilo R^5 y R^6 son cada uno independientemente, hidrógeno alquilo inferior arilo o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carboncíclico saturado de cinco o seis miembros.
- 10 3 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en donde R^1 es alquilo inferior fenilo o cicloalquilo alquilo inferior
- 4 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 en donde R^1 es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por cicloalquilo
- 5 Compuestos, de conformidad con la reivindicación 1 en donde R^1 es un radical
 15 heteroarilo elegido entre pirrolo y piridilo
- 6 Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R^2 R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno hidroxilo alcoxilo inferior o alcoxilo inferior sustituido por arilo heterociclilo o alcoxicarbonilo inferior
- 7 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en
 20 donde R^2 R^3 y R^4 son cada uno independientemente, fenilo o fenilo sustituido por di-alquilamino inferior o ciano
- 8 Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R^2 es alcoxilo inferior
- 9 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en
 25 donde R^3 es alcoxilo inferior hidrógeno hidroxilo o alcoxilo inferior sustituido por arilo por heterociclilo o por alcoxicarbonilo inferior
- 10 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde R^3 es alcoxilo inferior hidrógeno o hidroxilo

11 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R⁴ es alcoxilo inferior, hidrógeno o hidroxilo

12 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno o, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado de seis miembros.

13 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, elegidos del grupo constituido por

rac 9,10-dimetoxi-3beta-propil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina

10 *rac* 9,10-dimetoxi-3beta-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina

rac 3beta-ciclopropilmetil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina,

15 *rac* 7beta-butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina

rac 3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina (1,2)

clorhidrato de *rac* 9,10-dimetoxi-3beta-propil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina (1,2)

20 clorhidrato de *rac* 7beta-butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina (1,2)

clorhidrato de *rac* 2beta-amino-3beta-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (1,2)

25 clorhidrato de *rac* 2alfa-amino-3beta-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (1,2)

rac 2beta-amino-3beta-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

rac 2alfa-amino-3beta-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol y

rac 9,10-dimetoxi-3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina.

14. Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,

5. elegidos del grupo constituido por

rac 9,10-dimetoxi-3beta-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina,

rac 7beta-butil-1,11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bBeta-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina,

10. clorhidrato de *rac* 3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina (1,2)

clorhidrato de *rac* 7beta-butil-1,11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bBeta-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina (1,2)

clorhidrato de *rac* 2alfa-amino-3beta-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-

15. a]isoquinolin-9-ol (1,2)

rac 2alfa-amino-3beta-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol y

rac 9,10-dimetoxi-3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina.

15. Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,

20. elegidos del grupo constituido por

rac 9,10-dimetoxi-3beta-pirrol-1-il-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina,

rac 9,10-dimetoxi-3beta-p-tolil-1-il-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-beta-ilamina,

25. *rac* 9,10-dimetoxi-3beta-p-tolil-1-il-1,3,4,6,7,11bAlfa-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina.

clorhidrato de *rac* 9,10-dimetoxi-3beta-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-beta-ilamina (1,2)

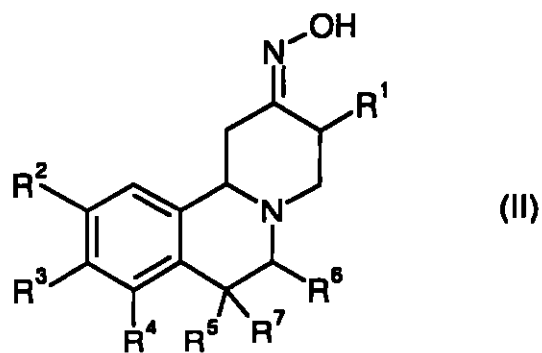
- clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta (3 4-dimetil fenil) 1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H
 pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa-ilamina (1 2)
- clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi-3beta (3 4-metoxi fenil) 1 3 4 6 7 11bBeta-hexahidro 2H
 pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta ilamina (1 2)
- 5 clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi-3beta (3 4-metoxi fenil) 1 3 4 6 7 11bBeta hexahidro-2H
 pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa-ilamina (1 2)
- clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta piridin-1 3 4 6 7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1-
 a]isoquinolin 2beta-ilamina (1 2)
- clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi-3beta piridin 1 3 4 6 7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1
 10 a]isoquinolin 2alfa ilamina (1 2)
- rac*-4-(2beta-aminio 3beta-butil 9 10-dimetoxi 1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1
 a]isoquinolin-7beta il) fenol,
- rac* 3beta-butil-9 10-dimetoxi 6-metil 1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2
 ilamina,
- 15 *rac* 3beta-butil-7beta (4-cloro-fenil) 9 10-dimetoxi-1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1
 a]isoquinolin-2alfa ilamina,
- rac* 3beta butil 7alfa-(4-cloro-fenil) 9 10-dimetoxi 1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H-pirido[2 1
 a]isoquinolin 2alfa ilamina,
- rac* 3beta butil 7beta-(3 4-dimetoxi fenil)-9 10-dimetoxi-1 3 4,6 7 11bBeta-hexahidro 2H
- 20 pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa ilamina,
- rac* 3beta butil 9 10-dimetoxi 7 7-dimetil 1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1
 a]isoquinolin-2alfa ilamina,
- rac* 3beta-butil 9 10-dimetoxi 7 7 dimetil 1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1
 a]isoquinolin 2beta ilamina,
- 25 *rac* 7beta butil 11 12-dimetoxi-2 3 4 4a,beta,6 7 8 9,9aAlfa,13bBeta-decahidro 1H pirido [1 2
 f]fenantridin-8beta ilamina,
- rac* 7beta butil 11 12 dimetoxi 2 3 4 4a,beta 6 7 8 9 9aAlfa 13bBeta-decahidro 1H pirido [1 2-
 f]fenantridin 8beta ilamina,

- rac* 3beta-butyl-7alfa (3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-6alfa-metil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
- rac* 7beta-butyl-11,12-dimetoxi-13b-metil-2,3,4,4a-Beta,6,7,8,9,9a,13b-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina,
- 5 *rac* 9,10-dimetoxi-3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bAlfa-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- rac* 9,10-dimetoxi-3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bAlfa-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- 10 9,10-dimetoxi-3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bAlfa-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bAlfa-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- (6S)-(2-amino-3-butyl-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-6-il)-metanol,
- 15 clorhidrato de *rac*-4-(2beta-amino-3beta-butyl-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7-il)-fenol
- clorhidrato de *rac*-4-(2beta-amino-3beta-butyl-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7-beta-il)-fenol,
-
- 20 clorhidrato de *rac* 3beta-butyl-9,10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
- clorhidrato de *rac* 3beta-butyl-7beta-(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- clorhidrato de *rac* 3beta-butyl-7alfa-(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- 25 clorhidrato de *rac* 3beta-butyl-7beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,

- clorhidrato de *rac* 3alfa-butil 7beta-(3 4-dimetoxi fenil) 9 10-dimetoxi 1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a] isoquinolin-2beta ilamina,
- clorhidrato de *rac* 3beta-butil-7beta (3 4-dimetoxi fenil)-9 10-dimetoxi 1,3 4 6 7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1 a] isoquinolin-2beta ilamina,
- 5 clorhidrato de *rac* 3beta butil 7alfa-(3 4-dimetoxi fenil)-9 10-dimetoxi-1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a] isoquinolin-2alfa ilamina,
- clorhidrato de *rac* 3beta 9 10-dimetoxi 7beta-(4-metoxi-fenil)-1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa-ilamina,
- clorhidrato de *rac* 3beta-butil-9 10-dimetoxi 7beta-(4-metoxi-fenil)-1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta ilamina,
- 10 clorhidrato de *rac* 3beta butil 9 10-dimetoxi-7 7-dimetil 1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa ilamina,
- clorhidrato de *rac* 3beta-butil-9 10-dimetoxi 7 7-dimetil 1 3 4 6 7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta ilamina,
- 15 clorhidrato de *rac* 7beta butil 11 12-dimetoxi 2 3 4 4aBeta,6,7 8,9 9aAlfa,13bBeta-decahidro-1H pirido[1 2 f]fenantridin-8beta ilamina,
- clorhidrato de *rac* 7beta-butil 11 12-dimetoxi-2,3 4 4aBeta, 6,7 8,9 9aAlfa,13bBeta-decahidro 1H pirido[1 2 f]fenantridin 8alfa ilamina, y
- clorhidrato de *rac*-3beta-butil-7alfa-(3 4-dimetoxi-fenil) 9 10-dimetoxi-6alfa-metil
- 20 1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2 ilamina.

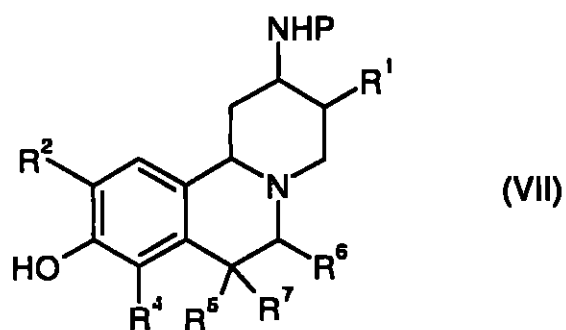
16. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 cuyo procedimiento comprende

- (a) reducir una oxima de fórmula (II)



en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 R^6 y R^7 son como se ha definido en la reivindicación 1
segundo opcionalmente de conversión en una sal farmacéuticamente aceptable respectiva o

5 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 R^6 y R^7 son como se ha definido en la reivindicación 1 y P representa
un grupo protector amino

10 con un alcohol



en donde R es alquilo inferior sustituido por anillo heterocíclico o alcoxicarbonilo inferior

15 en presencia de trifetilfosfina y di t butil azodicarboxilato seguido de desprotección.

17 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15
cuando se preparan con un procedimiento de conformidad con la reivindicación 16.

18 Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable

19 Compuestos de fórmula (I) en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 R^6 y R^7 son como se ha definido en la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como sustancias activas terapéuticas.

20 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para empleo como sustancias activas terapéuticas

21 Compuestos, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para empleo como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV

22 Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV tal como diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia de glucosa empeorada, enfermedad de BowI, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, hipertensión, enfermedades en donde un agente diurético tiene un efecto beneficioso, obesidad, y/o síndrome metabólico cuyo método comprende administrar un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a un ser humano o animal.

23 El empleo de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV

24 El empleo de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia de glucosa empeorada, enfermedad de BowI, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, hipertensión, enfermedades en donde un agente diurético tiene un efecto beneficioso, obesidad, y/o síndrome metabólico

25 El empleo de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV

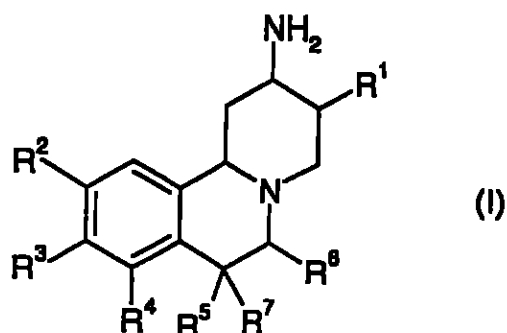
26 El empleo de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia de glucosa empeorada, enfermedad de BowI, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, hipertensión, enfermedades en donde un agente diurético tiene un efecto
5 beneficioso obesidad y/o síndrome metabólico

27 Los nuevos compuestos, procedimientos y métodos, así como el empleo de estos compuestos sustancialmente como se ha descrito anteriormente

p F HOFFMANN LA ROCHE AG

Claims

1 Compounds of formula (I)



wherein

- 5 R^1 is lower alkyl, aryl, heteroaryl or lower alkyl substituted by cycloalkyl, by aryl or by heteroaryl,

R^2 , R^3 and R^4 are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy or lower alkenyl, wherein lower alkyl, lower alkoxy and lower alkenyl may optionally be substituted by lower alkoxycarbonyl, aryl or heterocyclyl

- 10 R^5 is hydrogen, fluorine, lower alkyl or aryl,

R^6 is hydrogen, lower alkyl or hydroxy lower alkyl, or

R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are attached form a five or six membered saturated carbocyclic ring,

R^7 is hydrogen, fluorine or lower alkyl,

- 15 and pharmaceutically acceptable salts thereof; with the exception of *rac*-3 β -Isobutyl-9,10 dimethoxy 1,3,4,6,7,11b β hexahydro 2H pyrido[2,1-a]isoquinolin 2 β ylamine dihydrochloride and *rac*-3 β Isobutyl-9,10 dimethoxy 1,3,4,6,7,11b β hexahydro-2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin-2 α -ylamine dihydrochloride

- 20 2 Compounds according to claim 1, wherein R^1 is lower alkyl, aryl, or lower alkyl substituted by cycloalkyl or by aryl, R^2 , R^3 and R^4 are each independently hydrogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy or lower alkenyl, wherein lower alkyl, lower alkoxy and lower alkenyl may optionally be substituted by lower alkoxycarbonyl, aryl or heterocyclyl, R^5 and R^6 are each independently hydrogen, lower alkyl, aryl or,

together with the carbon atoms to which they are attached form a five or six membered saturated carbocyclic ring

- 3 Compounds according to any of claims 1 or 2, wherein R¹ is lower alkyl, phenyl, or cycloalkyl lower alkyl
- 5 4 Compounds according to any of claims 1 to 3, wherein R¹ is lower alkyl or lower alkyl substituted by cycloalkyl
- 5 Compounds according to claim 1 wherein R¹ is a heteroaryl residue selected from pyrrolyl and pyridinyl
- 6 Compounds according to any of claims 1 to 5, wherein R², R³ and R⁴ are each
10 independently hydrogen, hydroxy, lower alkoxy or lower alkoxy substituted by aryl, heterocyclyl or lower alkoxycarbonyl
- 7 Compounds according to any of claims 1 to 6 wherein R², R³ and R⁴ are each independently lower alkyl substituted by phenyl or by phenyl substituted by di lower alkyl amino or cyano
- 15 8 Compounds according to any of claims 1 to 7 wherein R² is lower alkoxy
- 9 Compounds according to any of claims 1 to 8, wherein R³ is lower alkoxy, hydrogen, hydroxy; or lower alkoxy substituted by aryl, by heterocyclyl or by lower alkoxycarbonyl
- 10 10 Compounds according to any of claims 1 to 9, wherein R³ is lower alkoxy, hydrogen
20 or hydroxy
- 11 Compounds according to any of claims 1 to 10, wherein R⁴ is lower alkoxy, hydrogen or hydroxy
- 12 Compounds according to any of claims 1 to 11 wherein R⁵ and R⁶ are hydrogen or together with the carbon atoms to which they are attached, form a six membered
25 saturated carbocyclic ring
- 13 Compounds according to any of claims 1 to 12 selected from the group consisting of
rac-9,10 dimethoxy 3β-propyl 1,3,4,6,7,11bβ hexahydro 2H pyrido[2,1
a]isoquinolin 2β ylamine,

- rac* 9 10 dimethoxy 3 β (3-methyl butyl) 1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2 1-a]isoquinolin 2 α ylamine,
- rac* 3 β -cyclopropylmethyl 9,10 dimethoxy 1,3,4,6,7,11b β hexahydro 2H pyrido[2 1 a]isoquinolin-2 β ylamine
- 5 *rac* 7 β butyl 11,12 dimethoxy 2 3,4,4a 6,7,8,9,9a,13b β -decahydro 1H pyrido[1 2 f]phenanthridin 8 β ylamine
- rac* 3 β butyl 9 10 dimethoxy 1 3 4,6 7 11b β hexahydro-2H pyrido[2 1 a]isoquinolin-2 α ylamine chlorohydrate (1 2)
- 10 *rac* 9 10 dimethoxy-3 β propyl-1,3,4 6 7 11b β -hexahydro 2H pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 β ylamine chlorohydrate (1 2),
- rac*-7 β butyl 11,12 dimethoxy 2 3,4 4a 6,7 8,9,9a 13b β -decahydro 1H pyrido[1,2 f]phenanthridin 8 β ylamine chlorohydrate (1 2)
- rac* 2 β amino-3 β -butyl 10-methoxy 1 3,4 6 7,11b β -hexahydro 2H pyrido[2,1-a]isoquinolin-9 ol chlorohydrate (1 2),
- 15 *rac* 2 α amino 3 β butyl 10 methoxy 1 3 4 6 7,11b β hexahydro-2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 9 ol chlorohydrate (1 2),
- rac* 2 β amino 3 β -butyl 10 methoxy 1,3 4 6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2 1 a]isoquinolin 9 ol,
- rac* 2 α -amino 3 β -butyl 10 methoxy 1,3,4 6 7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin 9 ol and
- 20 *rac* 9 10-dimethoxy 3 β phenyl 1 3 4 6 7,11b β hexahydro 2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 ylamine
- 14 Compounds according to any of claims 1 to 12, selected from the group consisting of
- 25 *rac*-9,10-dimethoxy 3 β (3-methyl butyl)-1,3,4,6,7,11b β hexahydro 2H pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 α ylamine
- rac* 7 β butyl 11 12 dimethoxy 2 3 4 4a,6 7 8 9 9a 13b β decahydro 1H pyrido[1,2 f]phenanthridin 8 β -ylamine,

- rac*-3 β butyl-9,10 dimethoxy 1,3 4,6,7,11b β hexahydro 2H pyrido[2,1-a]isoquinolin 2 α -ylamine chlorohydrate (1 2)
- rac* 7 β butyl-11 12 dimethoxy-2,3,4 4a,6,7 8,9,9a,13b β decahydro-1H pyrido[1,2-f]phenanthridin 8 β ylamine chlorohydrate (1 2)
- 5 *rac* 2 α amino 3 β -butyl 10 methoxy 1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H pyrido[2,1-a]isoquinolin 9 ol chlorohydrate (1 2),
- rac* 2 α amino 3 β butyl 10 methoxy 1 3 4 6 7 11b β -hexahydro 2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 9 ol and
- 10 *rac* 9,10 dimethoxy 3 β -phenyl 1,3,4,6,7,11b β hexahydro 2H pyrido[2,1 a]isoquinolin-2 ylamine
- 15 Compounds according to any of claims 1 to 12, selected from the group consisting of
- rac* 9 10 Dimethoxy 3 β pyrrol 1 yl 1 3 4 6 7,11b β hexahydro 2H-pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 α -ylamine
- 15 *rac* 9 10-Dimethoxy-3 β *p* tolyl-1,3,4,6 7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 β ylamine
- rac* 9 10 Dimethoxy 3 β -*p* tolyl 1 3,4 6,7 11b α hexahydro-2H pyrido[2,1-a]isoquinolin 2 α ylamine,
- 20 *rac*-9 10 dimethoxy 3 β -(3,4 dimethyl-phenyl) 1 3 4 6,7,11b β hexahydro-2H pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 β ylamine chlorohydrate (1 2),
- rac* 9,10 dimethoxy 3 β (3,4 Dimethyl-phenyl)-1,3 4,6,7,11b β hexahydro-2H pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 α -ylamine chlorohydrate (1 2),
- rac*-9 10 Dimethoxy 3 β -(3 methoxy phenyl)-1 3,4 6 7,11b β hexahydro-2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 β -ylamine chlorohydrate (1 2),
- 25 *rac*-9 10 Dimethoxy 3 β -(3 methoxy phenyl)-1 3,4 6,7,11b β hexahydro-2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin-2 α ylamine chlorohydrate (1 2),
- rac* 9 10-Dimethoxy-3 β pyridin 1 3,4 6 7,11b β hexahydro 2H pyrido[2,1 a]isoquinolin-2 β ylamine chlorohydrate (1 2),

rac-9,10 Dimethoxy 3 β pyridin-1,3 4,6,7,11b β -hexahydro 2H pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 α -ylamine chlorohydrate (1 2)

rac-4-(2 β -Amino-3 β -butyl 9,10 dimethoxy-1,3 4,6,7,11b β -hexahydro 2H pyrido[2,1-a]isoquinolin 7 β -yl)-phenol

5 *rac*-3 β -Butyl-9,10-dimethoxy-6 methyl-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 ylamine,

rac 3 β -Butyl-7 β -(4 chloro-phenyl) 9,10 dimethoxy 1,3,4,6,7 11b β -hexahydro-2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 α -ylamine,

10 *rac*-3 β -Butyl 7 α -(4 chloro phenyl) 9,10 dimethoxy 1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 α -ylamine,

rac-3 β -Butyl-7 β -(3,4-dimethoxy phenyl)-9,10 dimethoxy-1 3,4,6,7,11b β -hexahydro 2H pyrido[2 1-a]isoquinolin-2 α -ylamine,

rac-3 β -Butyl-9 10-dimethoxy 7 7 dimethyl 1,3 4,6,7,11b β -hexahydro 2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 α -ylamine,

15 *rac*-3 β -Butyl 9,10 dimethoxy 7,7 dimethyl 1 3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 β -ylamine

rac 7 β -Butyl 11,12-dimethoxy-2,3,4 4a β ,6,7 8 9,9a α ,13b β -decahydro 1H-pyrido[1 2 f]phenanthridin 8 β -ylamine,

20 *rac*-7 β -Butyl-11,12 dimethoxy-2,3 4,4a β ,6 7,8,9,9a α ,13b β -decahydro 1H-pyrido[1,2 f]phenanthridin 8 α -ylamine,

rac-3 β -Butyl-7 α -(3,4 dimethoxy phenyl)-9,10 dimethoxy 6 α -methyl-1 3 4 6,7 11b β -hexahydro 2H pyrido[2,1-a]isoquinolin 2-ylamine

rac-7 β -Butyl-11,12 dimethoxy-13b methyl 2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a 13b decahydro-1H-pyrido[1 2 f]phenanthridin 8 β -ylamine

25 *rac*-9,10 Dimethoxy 3 α -phenyl 1,3,4 6,7 11b α hexahydro 2H pyrido[2,1-a]isoquinolin 2 α -yl amine,

rac-9 10 Dimethoxy 3 α -phenyl-1,3,4 6 7,11b α -hexahydro 2H pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 β -yl amine

- 9,10-Dimethoxy 3 α -phenyl 1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H pyrido[2 1-a]isoquinolin 2 α -yl amine
- 9 10-Dimethoxy 3 α -phenyl-1,3,4,6,7,11b α -hexahydro-2H pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 β -yl amine,
- 5 9,10-Dimethoxy 3 β -phenyl 1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin 2 β -yl amine,
- 9 10-Dimethoxy 3 β -phenyl 1 3 4,6,7 11b β -hexahydro-2H pyrido[2 1-a]isoquinolin 2 α -yl amine
- 10 (6S)-(2 Amino-3 butyl 9,10-dimethoxy 1,3,4,6 7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin 6-yl)-methanol
- rac*-4 (2 β -Amino 3 β -butyl-9,10-dimethoxy-1,3,4 6 7,11b β -hexahydro 2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin 7 yl) phenol hydrochloride
- rac* 4 (2 β -Amino 3 β -butyl 9,10-dimethoxy 1,3 4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2 1 a]isoquinolin 7 β -yl) phenol hydrochloride,
- 15 *rac*-3 β -Butyl 9,10 dimethoxy 6-methyl 1,3,4,6,7,11b β -hexahydro 2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 ylamine hydrochloride,
- rac* 3 β -Butyl-7 β -(4-chloro phenyl)-9 10 dimethoxy 1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 α -ylamine hydrochloride,
- rac*-3 β -Butyl 7 α -(4 chloro phenyl) 9 10 dimethoxy-1,3 4,6 7,11b β -hexahydro-2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 α -ylamine hydrochloride,
- 20 *rac*-3 β -Butyl 7 β -(3,4 dimethoxy phenyl) 9,10-dimethoxy 1,3,4,6,7,11b β -hexahydro 2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 α -ylamine hydrochloride
- rac*-3 α -Butyl 7 β -(3,4 dimethoxy phenyl)-9,10 dimethoxy 1,3,4,6,7,11b β -hexahydro 2H pyrid o[2 1-a]isoquinolin 2 β -ylamine hydrochloride,
- 25 *rac*-3 β -Butyl 7 β -(3 4 dimethoxy phenyl) 9 10 dimethoxy 1 3,4 6 7,11b β -hexahydro 2H pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 β -ylamine hydrochloride,
- rac* 3 β Butyl 7 α -(3,4 dimethoxy phenyl) 9,10 dimethoxy 1,3 4,6,7,11b β -hexahydro 2H pyrido[2 1 a]isoquinolin 2 α -ylamine hydrochloride,

rac-3 β -Butyl 9,10 dimethoxy 7 β -(4 methoxy-phenyl)-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro 2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 α -ylamine hydrochloride,

rac-3 β -Butyl 9 10 dimethoxy 7 β -(4 methoxy-phenyl)-1 3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin-2 β -ylamine hydrochloride

5 *rac* 3 β -Butyl-9 10 dimethoxy 7,7 dimethyl 1,3 4,6,7 11b β -hexahydro 2H-pyrido[2 1-a]isoquinolin-2 α -ylamine hydrochloride,

rac 3 β -Butyl 9,10 dimethoxy 7,7 dimethyl 1,3 4,6,7,11b β -hexahydro 2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin 2 β -ylamine hydrochloride

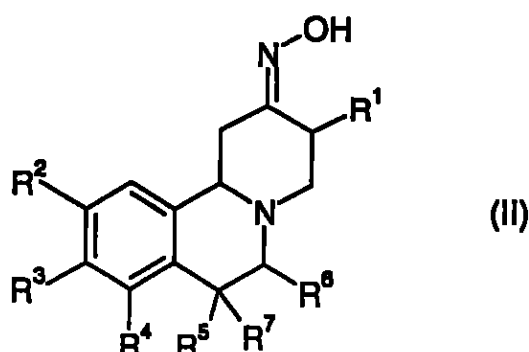
10 *rac* 7 β -Butyl 11,12 dimethoxy 2,3,4,4a β ,6,7,8,9,9a α ,13b β -decahydro 1H-pyrido[1,2-f]phenanthridin 8 β -ylamine hydrochloride,

rac 7 β -Butyl 11,12 dimethoxy 2,3,4 4a β ,6,7,8,9 9a α 13b β -decahydro 1H-pyrido[1 2 f]phenanthridin 8 α -ylamine hydrochloride, and

rac 3 β -Butyl 7 α -(3 4 dimethoxy phenyl) 9 10 dimethoxy-6 α -methyl 1 3 4,6 7 11b β -hexahydro 2H-pyrido[2,1 a]isoquinolin-2-ylamine hydrochloride

15 16 A process for the manufacture of compounds of formula (I) as defined in any of claims 1 to 15 which process comprises

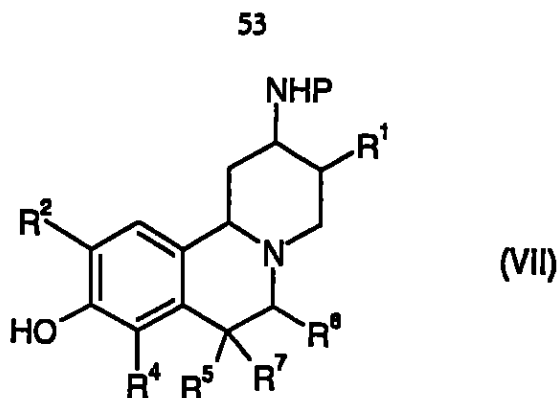
(a) reducing an oxime of formula (II)



wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are as defined in claim 1,

20 optionally followed by conversion into a pharmaceutically acceptable salt thereof, or

(b) reacting a compound of formula (VII)



wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined in claim 1 and P represents an amino protecting group,

with an alcohol

5

R OH

wherein R is lower alkyl substituted by aryl heterocyclyl or lower alkoxy carbonyl,

in the presence of triphenylphosphine and di-*t* butyl azodicarboxylate followed by deprotection

- 10 17 Compounds according to any of claims 1 to 15 when manufactured by a process according to claim 16
- 18 Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 to 15 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.
- 15 19 Compounds of formula (I) wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined in claim 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof for use as therapeutic active substances
- 20 20 Compounds according to any of claims 1 to 15 for use as therapeutic active substances
- 21 21 Compounds according to any of claims 1 to 15 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP IV
- 20 22 A method for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP IV such as diabetes, non insulin dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance Bowel disease, Colitis Ulcerosa Morbus Crohn hypertension, diseases

wherein a diuretic agent has a beneficial effect obesity, and/or metabolic syndrome, which method comprises administering a compound according to any of claims 1 to 15 to a human being or animal

- 23 The use of compounds according to any of claims 1 to 15 for the treatment and/or
5 prophylaxis of diseases which are associated with DPP IV
- 24 The use of compounds according to any of claims 1 to 15 for the treatment and/or
prophylaxis of diabetes non-insulin dependent diabetes mellitus impaired glucose
tolerance Bowl disease Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn hypertension diseases
wherein a diuretic agent has a beneficial effect obesity, and/or metabolic syndrome
- 10 25 The use of compounds according to any of claims 1 to 15 for the preparation of
medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated
with DPP IV
- 26 The use of compounds according to any of claims 1 to 15 for the preparation of
15 medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diabetes non-insulin-
dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, Bowl disease Colitis
Ulcerosa Morbus Crohn hypertension diseases wherein a diuretic agent has a
beneficial effect obesity and/or metabolic syndrome.
- 27 The novel compounds, processes and methods as well as the use of such compounds
substantially as described hereinbefore

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

39

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21021	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/EP 02/14685	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20 12 2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 27 12.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , A61P 25/18, A61P 25/28 C07D471/04 C07D471/04		
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36 2 Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> páginas incluyendo la carátula ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS es decir páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de <u>9</u> páginas		
3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 14 07 2003	Fecha de terminación de este reporte 03.06.2004	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx. 523656 epmu d Fax. +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Herz, C Teléfono No 49 89 2399- 8275	

Forma PCT/IPEA/409 (Portada) (Enero 2004)

44

I Bases del Reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional. (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)

Descripción, Páginas.

1-45 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones No

1 27 recibido el 25 05 2004 con carta de 24 05 2004

- 2 Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

- 3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

- 4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones Nos
☐ los dibujos Hojas

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c))

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

- 6 Observaciones adicionales si son necesarias

III No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio) o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 22-24

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos 22-24 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar)

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique)
Ver hoja separada
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos 1 (parcialmente) 4-41 (parcialmente)

2 Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar

V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1 21 25-27	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1 21 25-27	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1 21 25-27	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

42

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL -HOJA SEPARADA**

Solicitud internacional No PCT/EP 02/14685

1 Las reivindicaciones 22-24 están dirigidas a un método terapéutico practicado en humanos. Bajos los términos de la Regulación 67 1 (iv) PCT la Autondad de Examen Preliminar Internacional no requiere llevar a cabo un examen en dichas reivindicaciones

2 Debido a varias negaciones el objeto reivindicado se considera novedoso con respecto al estado de la técnica tal como está representado por los documentos mencionados en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISER)

Con respecto a la presencia del paso inventivo se hace referencia a los documentos clasificados "X" y "Y" en el ISER en donde el mismo o compuestos similares que poseen actividades inhibitoras DPP-IV han sido divulgadas. Los sustituyentes allí son los mismos o similares a aquellos dados en la presente solicitud

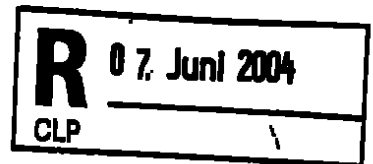
Considerando estos hechos la persona versada en la materia habría esperado las actividades anti-diabéticas sin afectar sus capacidades básicas al modificar la mitad-básica y/o los sustituyentes de los grupos de compuestos reivindicados en le estado de la técnica. Por lo tanto los compuestos reivindicados que solo representan efectos predecibles se consideran obvios

En consecuencia las Reivindicaciones 1 a 21 y 25 a 27 carecen de nivel inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT

3 La reivindicación 27 no es aceptable dado que éste depende de las referencias de la descripción (Art 6 2 (a) PCT)

44

PATENT COOPERATION TREATY



From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

43

To

BRODBECK Michel
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71 1)

Date of mailing
(day/month/year)

03 06 2004

Applicant's or agent's file reference
Case 21021

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 02/14885

International filing date (day/month/year)
20 12 2002

Priority date (day/month/year)
27 12 2001

Applicant
F HOFFMANN LA ROCHE AG

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes if any established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- 3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The applicant's attention is drawn to Article 33(5) which provides that the criteria of novelty inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed inventions is patentable or not (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate for example to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure clarity and support for the claims

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

Brell S
Tel +49 89 2399-7271



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

44

Applicant's or agent's file reference Case 21021	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No PCT/EP 02/14685	International filing date (day/month/year) 20 12 2002	Priority date (day/month/year) 27 12 2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D471/04 C07D471/04		
Applicant F HOFFMANN LA ROCHE AG		
1 This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 4 sheets including this cover sheet ☒ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of 9 sheets		
3 This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 14 07 2003	Date of completion of this report 03 06 2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80299 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx. 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4465	Authorized Officer Herz C Telephone No. +49 89 2399-8275 	

46

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/EP 02/14685

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*):

Description Pages

1-45 as originally filed

Claims Numbers

1 27 received on 25 05 2004 with letter of 24 05 2004

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

- 6 Additional observations if necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application

☒ claims Nos 22 24

because

☒ the said international application or the said claims Nos 22 24 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

see separate sheet

☐ the description claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify)

☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the said claims Nos
- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/ or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1 21 25 27
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1 21 25 27
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 21 25 27
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/EP 02/14685

1 Claims 22-24 are directed to a therapeutic method performed on humans. Under the terms of Rule 67.1 (iv) PCT, the International Preliminary Examination Authority is not required to carry out an examination on such claims.

2 Due to the various disclaimers, the subject matter claimed is considered to be novel vis-à-vis the state of the art as represented by the documents cited in the International Search Report (ISER).

With regard to the presence of an inventive step, reference is made to the documents classified X and Y^a in the ISER wherein the same or similar compounds possessing DPP-IV inhibitory activities have been disclosed. Substituents therein are the same as or similar to those given in the present application.

Taking into account these facts, the man skilled in the art would have to expect the anti-diabetic activities without affecting their basic capabilities when modifying the basic moiety and/or the substituents of the groups of compounds disclosed in the state of the art. Thus, representing only predictable effects, the compounds claimed are considered to be obvious.

Consequently, Claims 1 to 21 and 25 to 27 are lacking an inventive step under Article 33 (3) PCT.

3 Claim 27 is not acceptable since it relies on references to the description (Art. 6.2 (a) PCT).

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

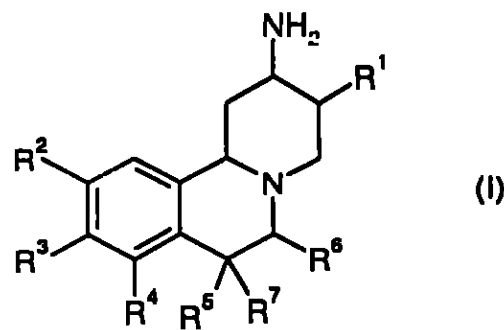
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

**DERIVADOS DE PIRIDO [2,1-A] ISOQUINOLINA COMO
INHIBIDORES DE DPP-IV**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

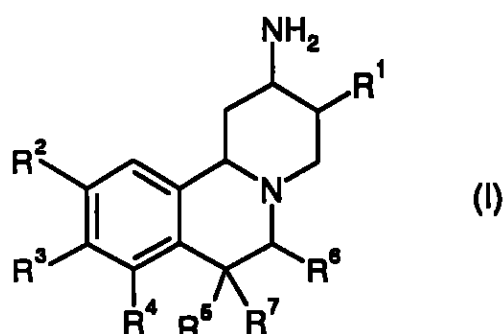
El presente invento se refiere a compuestos de fórmula (I)



- 5 en donde R¹ R² R³ R⁴ R⁵ y R⁶ son como se ha definido en la descripción y reivindicaciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV tal como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina y tolerancia de glucosa empeorada.

DERIVADOS DE PIRIDO [2,1-A] ISOQUINOLINA COMO INHIBIDORES DE DPP-IV

El presente invento se refiere a nuevos derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina, su
5 preparación y su empleo como medicamentos. En particular el invento se refiere a compuestos de
la fórmula (I)



10

en donde

R¹ es alquilo inferior arilo, heteroarilo o alquilo inferior sustituido por cicloalquilo, por arilo o por
heteroarilo

R² R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno halógeno, hidroxilo alquilo inferior
15 alcoxilo inferior o alquénilo inferior en donde alquilo inferior alcoxilo inferior y alquénilo inferior
pueden estar sustituidos por alcoxicarbonilo inferior arilo o heterociclilo

sustituidos opcionalmente por

20

R⁵ es hidrógeno flúor alquilo inferior o arilo

R⁶ es hidrógeno alquilo inferior o hidroxi-alquilo inferior o

R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico
saturado de cinco o seis miembros

R⁷ es hidrógeno flúor o alquilo inferior y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La enzima dipeptidil peptidasa IV (EC.3.4.14.5 abreviado a continuación como DPP
5 IV) está implicada en la regulación de actividades de varias hormonas. En particular DPP-IV es
degradante de forma eficiente y rápidamente de glucagon como péptido 1 (GLP 1) que es uno de
los estimuladores más potentes de producción y secreción de insulina. La inhibición DPP IV
potenciaría el efecto de GLP 1 endógeno y conduciría a mayores concentraciones de insulina en el
plasma. En pacientes que sufren de tolerancia de glucosa empeorada y diabetes mellitus tipo 2
10 mayor concentración de insulina en plasma moderaría la hiperglicemia peligrosa y por tanto
reduciría el riesgo de daño del tejido. Por consiguiente, los inhibidores de DPP-IV han sido
sugeridos como candidatos a fármacos para el tratamiento de tolerancia de glucosa empeorada y
diabetes mellitus tipo 2 (por ejemplo Vilhauer WO98/19998). Sin describir cualquier uso médico
Buzas et al. Lab. Chim. Org. V Fac. Sci. Orleans, Fr. Chim. Ther. (1992) 7(5) 404-7 describe
15 síntesis de los compuestos de los ejemplos 41 y 42 siguientes.

Hemos encontrado nuevos inhibidores de DPP IV que reducen de forma muy eficiente
los niveles de glucosa. Por consiguiente los compuestos del presente invento son útiles para el
tratamiento y/o profilaxis de diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependientes de
insulina, y/o tolerancia de glucosa empeorada, así como otras condiciones en donde la amplificación
- de acción de un péptido normalmente inactivada por DPP IV proporciona un beneficio terapéutico.
20 Sorprendentemente los compuestos de la presente invento pueden utilizarse también en el
tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de BowI, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidad y/o
síndrome metabólico. Además, los compuestos del presente invento pueden utilizarse como
agentes diuréticos y para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión. Inesperadamente los
25 compuestos del presente invento exhiben propiedades terapéuticas y farmacológicas mejoradas
comparado con otros inhibidores de DPP IV conocidos en el arte, tal como por ejemplo en
contexto con farmacocinéticas y biodisponibilidad.

A menos que se indique de otro modo se exponen las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir el invento.

En esta descripción el término "inferior" se utiliza para significar un grupo construido por uno a seis, de preferencia uno a cuatro átomos de carbono.

- 5 El término "halógeno" se refiere a fluor, cloro, bromo e yodo, de preferencia a cloro.
- El término "alquilo" solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarbónico alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a veinte átomos de carbono, de preferencia uno a dieciséis átomos de carbono, más preferentemente uno a diez átomos de carbono.

- 10 El término "alquilo inferior" solo o en combinación con otros grupos, se refiere a una radical de alquilo monovalente de cadena ramificada lineal de uno a seis átomos de carbono, de preferencia uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares.

- El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente de tres a seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica adicionalmente por radicales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, prefiriéndose ciclopropilo.
- 15

- El término "alcoxilo" se refiere al grupo R-O-, en donde R es alquilo. El término "alcoxilo inferior" se refiere al grupo R-O- en donde R es alquilo inferior. Ejemplos de grupos de alcoxilo inferior son, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo y hexiloxilo, prefiriéndose especialmente metoxilo.
- 20

El término "alcoxycarbonilo inferior" se refiere al grupo R-O-C(O)- en donde R es alquilo inferior.

- El término "heterociclilo" se refiere a un radical N heterocíclico aromático o saturado pentagonal o hexagonal, que puede contener opcionalmente, un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional, tal como imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, morfolino, piperacino, piperidino o pirrolidino, de preferencia piridilo, tiazolilo o morfolino. Estos anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente, mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente, por
- 25

alquilo inferior alcoxilo inferior halo ciano azido amino di-alquilamino inferior o hidroxilo El sustituyente preferible es alquilo inferior prefiriéndose metilo

El término arilo se refiere a un radical aromático monovalente mono- o policarbo-clico tal como fenilo o naftilo de preferencia fenilo que puede estar opcionalmente mono- di- o tri sustituido, independientemente, por alquilo inferior alcoxilo inferior halo, ciano azido amino di alquilo inferior amino o hidroxilo

El término heteroarilo se refiere a un radical cíclico monovalente aromático insaturado pentagonal o hexagonal que contiene uno a tres, de preferencia uno o dos, heteroátomos elegidos, independientemente, entre nitrógeno azufre y oxígeno prefiriéndose nitrógeno Ejemplos de radicales heteroarilo son pirrolilo piridinilo y pirimidinilo prefiriéndose pirrolilo y pirimilo Estos radicales heteroarilo pueden estar mono di- o tri-sustituidos, independientemente, por halógeno amino perfluoro-alquilo inferior alquilo inferior o alcoxilo inferior El término sales farmacéuticamente aceptables abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos tal como ácido clorhídrico ácido bromhídrico ácido nítrico ácido sulfúrico ácido fosfórico ácido cítrico ácido fórmico, ácido maleico ácido acético ácido fumárico ácido succínico ácido tartárico ácido metansulfónico ácido salicílico ácido p-toluensulfónico y similares, que no son tóxicos para organismos vivos. Sales preferidas con ácidos son formatos, maleatos, citratos clorhidratos, bromhidratos y sales de ácido metansulfónico prefiriéndose especialmente los clorhidratos.

En una modalidad el presente invento se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes en donde R^1 es alquilo inferior arilo o alquilo inferior sustituido por cicloalquilo o por arilo R^2 R^3 y R^4 son cada uno independientemente, hidrógeno hidroxilo, alquilo inferior alcoxilo inferior o alquenilo inferior en donde alquilo inferior alcoxilo inferior y alquenilo inferior pueden estar sustituidos opcionalmente por alcoxicarbonilo inferior arilo o hetero-cíclico R^5 y R^6 son cada uno independientemente, hidrógeno alquilo inferior arilo o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad el presente invento se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, en donde R^1 es alquilo inferior fenilo o cicloalquilo alquilo inferior R^2 R^3 y R^4 son cada uno independientemente, hidrógeno, hidroxilo alcoxilo inferior o alcoxilo inferior sustituido por anilo heterociclilo o alcoxycarbonilo inferior. Los radicales anilo preferibles en R^2 R^3 y R^4 son fenilo o fenilo sustituido por di alquil amino inferior o ciano. Radicales de heterociclilo preferibles en R^2 R^3 y R^4 son morfolino piridilo tiazolilo o tiazolilo sustituido por alquilo inferior. De preferencia radicales de alcoxycarbonilo inferior preferibles en R^2 R^3 y R^4 son etoxycarbonilmetoxilo.

En otra modalidad preferible el presente invento se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, en donde R^1 es alquilo inferior fenilo fenilo sustituido por alquilo inferior o por alcoxilo inferior o R^1 es heteroarilo tal como pirrolilo y piridinilo o cicloalquilo alquilo inferior. R^2 R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidroxilo alcoxilo inferior o alcoxilo inferior sustituido por anilo hetero-ciclilo o por alcoxycarbonilo inferior. R^5 es hidrógeno alquilo inferior o fenilo mono o di-sustituido por alquilo inferior alcoxilo inferior o halógeno. R^6 es hidrógeno alquilo inferior o hidroxi-alquilo inferior o R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros y R^7 es hidrógeno o alquilo inferior.

En una modalidad el radical R^1 es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por cicloalquilo de preferencia ciclopropilo. Radicales de alquilo inferior R^1 preferibles son n propilo n-butilo isobutilo 3-metilbutilo y 2-etilbutilo siendo los mas preferidos n propilo n-butilo y 3-metilbutilo. Alquilo inferior preferible sustituido por cicloalquilo es ciclopropilmetilo.

En otra modalidad, R^1 es anilo de preferencia fenilo. Radicales anilo R^1 pueden estar mono di- o tri sustituidos, independientemente, por alquilo inferior alcoxilo inferior o hidroxilo de preferencia por alquilo inferior o alcoxilo inferior. De preferencia, los radicales anilo R^1 están sin sustituir.

En todavía otra modalidad R^1 es un radical heteroarilo elegido entre piridinilo pirimidinilo y pirrolilo. Radicales heteroarilo R^1 preferidos son piridinilo o pirrolilo. Los citados radicales heteroarilo R^1 pueden estar mono, di- o tri-sustituidos, independientemente, por alquilo

inferior alcoxilo inferior o hidroxilo de preferencia por alquilo inferior o alcoxilo inferior De preferencia los radicales heteroarilo R^1 están sin sustituir

R^1 más preferidos son alquilo inferior de preferencia n butilo o fenilo no sustituido

En una modalidad preferible el radical R^2 es alcoxilo inferior de preferencia metoxilo hidrógeno o hidroxilo El radical R^2 más preferible es metoxilo

En otra modalidad preferible el radical R^3 es alcoxilo inferior prefinéndose metoxilo etoxilo propoxilo n butoxilo e isobutoxilo hidrógeno hidroxilo o alcoxilo inferior de preferencia metoxilo o etoxilo sustituido por arilo por heterociclilo o por alcoxycarbonilo inferior Sustituyentes de arilo preferibles en R^3 son fenilo no sustituido o fenilo mono-sustituido por di alquil amino inferior prefinéndose dimetil-amino, o por ciano Sustituyentes arilo más preferibles en R^3 es fenilo no sustituido

Radicales más preferibles R^3 son alcoxilo inferior de preferencia metoxilo hidrógeno o hidroxilo El radical R^3 mas preferido es metoxilo o hidroxilo, prefinéndose especialmente metoxilo

En otra modalidad preferible el radical R^4 es alcoxilo inferior de preferencia metoxilo hidrógeno o hidroxilo El radical R^4 más preferible es hidrógeno

En una modalidad R^5 es hidrógeno alquilo inferior prefinéndose metilo o arilo Radicales arilo preferibles R^5 son fenilo no sustituido o fenilo mono- di- o tri-sustituido, independientemente por alquilo inferior alcoxilo inferior o halógeno El radical arilo R^5 más preferible es fenilo no sustituido

En otra modalidad, R^6 es hidrógeno alquilo inferior prefinéndose metilo, o hidroxilo alquilo inferior prefinéndose 2 hidrox-etilo R^6 es, de preferencia, hidrógeno

En todavia otra modalidad, R^5 y R^6 son hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de seis miembros.

En una modalidad, R^7 es hidrógeno, en otra modalidad R^7 es alquilo inferior de preferencia metilo

Los compuestos de fórmula (I) representan una modalidad preferida del presente invento y las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) representan también, individualmente una modalidad preferida del presente invento

- Los compuestos preferidos de fórmula general (I) son los elegidos del grupo
- 5 constituido por
 - rac* 9 10-dimetoxi-3beta-propil-1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2 1 a]isoquinolin-2beta-ilamina,
 - rac* 9 10-dimetoxi 3beta (3 metil butil)-1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta ilamina,
 - 10 *rac* 3beta-ciklopropilmetil 9 10-dimetoxi-1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2beta-ilamina,
 - rac* 7beta butil-11 12-dimetoxi-2,3 4 4a,6,7 8 9,9a,13bBeta-decahidro-1H pirido[1,2-f]fenantridin 8beta-ilamina,
 - clorhidrato de *rac* 3beta-butil-9 10-dimetoxi 1,3 4,5,6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1
 - 15 a]isoquinolin 2alfa-ilamina (1 2)
 - clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi-3beta propil-1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta-ilamina (1 2)
 - clorhidrato de *rac* 7beta butil 11 12-dimetoxi-2,3 4,4a,6,7 8 9,9a,13bBeta-decahidro-1H pirido[1 2 f]fenantridin-8beta-ilamina (1 2)
 - 20 clorhidrato de *rac* 2beta-amino-3beta-butil-10-metoxi-1 3 4,6, 7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin-9-ol (1 2)
 - clorhidrato de *rac* 2alfa-amino-3beta-butil 10-metoxi-1,3 4 6, 7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin 9-ol (1 2)
 - rac* 2beta amino 3beta-butil 10-metoxi-1,3 4 6, 7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin
 - 25 9-ol,
 - rac* 2alfa amino 3beta butil-10-metoxi-1,3 4 6, 7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,
 - rac* 9 10-dimetoxi 3beta-fenil 1 3 4,6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ilamina,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos preferidos de la fórmula general (I) son aquellos elegidos del grupo constituido por

- 5 *rac* 9 10-dimetoxi 3beta-pirrol 1 il 1 3 4,6,7 11bBeta hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- rac* 9 10-dimetoxi-3beta p-tolil 1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- rac*-9 10-dimetoxi-3beta-p-tolil-1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- 10 clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta-(3 4-dimetil fenil) 1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta-ilamina (1 2)
- clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta (3,4-dimetil-fenil) 1,3 4,6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa-ilamina (1 2)
- clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta-(3metoxi-fenil)-1 3 4 6, 7 11bBeta-hexahidro-2H
- 15 pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta-ilamina (1 2)
- clorhidrato de *rac*-9 10-dimetoxi 3beta-(3metoxi-fenil)-1,3 4 6, 7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1-a]isoquinolin 2alfa-ilamina (1 2)
- clorhidrato de *rac* 9,10-dimetoxi 3beta-piridin-1 3 4 6 7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2,1 a]isoquinolin-2beta-ilamina (1 2)
- 20 clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta piridin-1,3 4 6, 7 11bBeta hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa-ilamina (1 2),
- rac*-4-(2beta-amino 3beta butil 9 10-dimetoxi-1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin 7beta il) fenol,
- rac* 3beta butil-9 10-dimetoxi-6-metil 1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H-pirido[2 1-a]isoquinolin 2
- 25 ilamina,
- rac* 3beta butil 7beta-(4-cloro-fenil)-9 10-dimetoxi-1,3 4,6,7 11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2 1 a]isoquinolin-2 ilamina,

- rac* 3beta butil 7alfa-(4-cloro fenil)-9 10-dimetoxi-1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pindo[2 1 a]isoquinolin 2alfa-ilamina,
- rac* 3beta butil 7beta-(3 4-dimetoxi-fenil) 9 10-dimetoxi 1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro-2H pindo[2 1-a]isoquinolin 2alfa ilamina,
- 5 *rac* 3beta butil 9 10-dimetoxi-7 7-dimetil-1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pindo[2,1 a]isoquinolin 2alfa-ilamina,
- rac* 3beta-butil-9 10-dimetoxi-7 7-dimetil-1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pindo[2 1 a]isoquinolin-2beta ilamina,
- rac* 3beta butil 11 12-dimetoxi 2,3 4 4aBeta,6,7 8 9,9aAlfa, 13bBeta-decahidro-1H pindo[1 2 f]fenantridin 8beta-ilamina,
- 10 *rac* 3beta butil-11 12-dimetoxi 2 3 4 4aBeta,6,7 8,9,9aAlfa, 13bBeta-decahidro-1H pindo[1,2-f]fenantridin-8alfa ilamina,
- rac* 3beta butil 7alfa (3 4-dimetoxi fenil)-9 10-dimetoxi Galfa metil 1 3 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pindo[2 1-a]isoquinolin 2-ilamina,
- 15 *rac* 7beta-butil 11 12-dimetoxi 13b-metil 2,3 4 4 aBeta,6 7 8,9,9a,13b-decahidro-1H pindo[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina,
- rac* 9 10-dimetoxi 3alfa-fenil 1,3 4 6,7 11bAlfa-hexahidro 2H pindo[2 1-a]isoquinolin 2alfa-ilamina,
- rac* 9 10-dimetoxi-3alfa-fenil-1 3 4 6,7 11bAlfa hexahidro 2H pindo[2 1 a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- 20 *rac* 9 10-dimetoxi 3alfa-fenil-1 3 4 6,7 11bAlfa-hexahidro-2H pindo[2 1 a]isoquinolin-2alfa ilamina,
- 9 10-dimetoxi-3alfa fenil 1,3 4 6,7 11bAlfa hexahidro 2H pindo[2,1 a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- rac* 9 10-dimetoxi 3beta fenil-1 3 4 6 7 11bBeta-hexahidro-2H pindo[2 1 a]isoquinolin 2beta ilamina,
- 25 *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-fenil 1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pindo[2,1-a]isoquinolin 2alfa-ilamina,
- (6S)-(2 amino 3 butil-9,10-dimetoxi 1,3 4,5,7 11b-hexahidro-2H pindo[2 1 a]isoquinolin-6-il) metanol,

- cloridrato de *rac*-4-(2beta-amino-3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-7-il)-fenol,
- cloridrato de *rac*-4-(2beta-amino-3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-7beta-il)-fenol,
- 5 cloridrato de *rac*-3beta-butil-9,10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
- cloridrato de *rac*-3beta-butil-7beta-(4-cloro-fenil)-(9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- cloridrato de *rac*-3beta-butil-7alfa-(4-cloro-fenil)-(9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- 10 cloridrato de *rac*-3beta-butil-7beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-(9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- cloridrato de *rac*-3alfa-butil-7beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-(9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- 15 cloridrato de *rac*-3beta-butil-7beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-(9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- cloridrato de *rac*-3beta-butil-7alfa-(3,4-dimetoxi-fenil)-(9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- cloridrato de *rac*-3beta-butil-9,10-dimetoxi-7beta-(4-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- 20 cloridrato de *rac*-3beta-butil-9,10-dimetoxi-7beta-(4-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- cloridrato de *rac*-3beta-butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina,
- 25 cloridrato de *rac*-3beta-butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina,
- cloridrato de *rac*-7beta-butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4aBeta,6,7,8,9,9aAlfa,13bBeta-decahidro-1H pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina,

clorhidrato de *rac* 7beta-butil 11 12-dimetoxi-2 3 4 4a,6,7 8,9,9aAlfa,13bBeta-decahidro-1H pirido[1,2 f]fenantridin-8alfa ilamina,

clorhidrato de *rac* 3beta-butil-7alfa-(3 4-dimetoxi fenil) 9 10-dimetoxi-6alfa-metil 1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2 ilamina,

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos preferidos de la fórmula general (I) son aquellos elegidos del grupo constituido por

rac 9 10-dimetoxi-3beta-(3-metil-butil)-1,2 4,6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1-a]isoquinolin-2alfa ilamina,

10 *rac* 7beta-butil-11 12-dimetoxi 2 3 4 4a,6,7,8,9,9a,13bBeta-decahidro 1H pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina,

clorhidrato de *rac* 3beta-butil-9 10-dimetoxi 1,3 4 6,7,11bBeta-hexahidro 2H pirido[2,1 a]isoquinolin 2,alf-ilamina (1 2)

clorhidrato de *rac* 7beta-butil 11 12-dimetoxi 2,3 4 4a,6,7 8,9,9a,13bBeta-decahidro-1H pirido[1 2 f]fenantridin 8beta-ilamina (1 2)

clorhidrato de *rac* 2alfa-amino-3beta-butil 10-metoxi 1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-9-ol (1 2)

rac 2alfa amino 3beta butil-10-metoxi-1,3 4 6,7, 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1 a]isoquinolin-9-ol y

20 *rac* 9 10-dimetoxi 3beta fenil-1,3 4,5 7 11bBeta hexahidro-2H-pirido[2 1 a]isoquinolin 2 ilamina, y sus sales farmacéuticamente aceptables

Compuestos especialmente preferidos de fórmula general (I) son aquellos elegidos del grupo constituido por

rac 9 10-dimetoxi 3beta-fenil-1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1 a]isoquinolin 2 ilamina,

25 *rac* 9 10-dimetoxi 3alfa fenil-1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2,1 a]isoquinolin-2alfa ilamina,

rac-9 10-dimetoxi 3alfa fenil-1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2,1 a]isoquinolin-2beta-ilamina,

cc

9 10-dimetoxi 3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il amina,
 9 10-dimetoxi 3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-il amina,
 9 10-dimetoxi 3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-il amina
 y

- 5 9 10-dimetoxi-3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il amina,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos más preferidos de la fórmula general (I) son aquellos elegidos del grupo constituido por

- 9 10-dimetoxi 3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bAlfa-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il amina,
 10 9 10-dimetoxi 3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bAlfa-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-il amina,
 9 10-dimetoxi-3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il amina,
 y
 9 10-dimetoxi 3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il amina,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

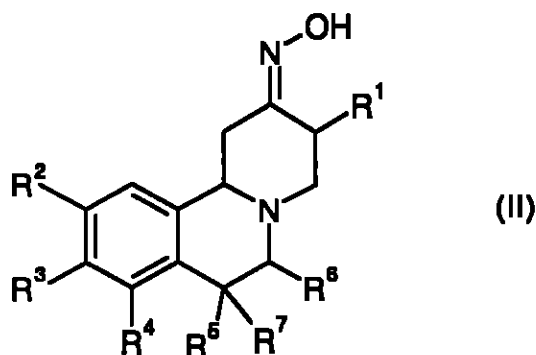
- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o mas átomos de carbono asimétricos y pueden hallarse en forma de enantiómeros ópticamente puros o como racematos. El invento abarca todas estas formas.

- Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) de este invento pueden derivarse a grupos funcionales para proporcionar derivados que son aptos para reconversión al
 20 compuesto parente en vivo

El presente invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes, cuyo procedimiento comprende reducir una oxima de fórmula (II)

25

-13-



en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 R^6 y R^7 son como se ha definido antes,

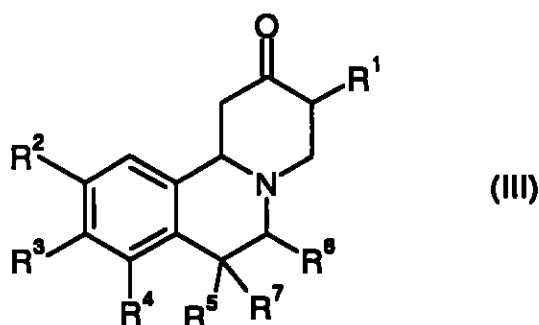
seguido opcionalmente de conversión en una sal respectiva farmacéuticamente aceptable.

- 5 La hidrogenación de la oxima de fórmula II anterior puede llevarse a cabo de conformidad con métodos conocidos en el arte. Por ejemplo la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador tal como níquel Raney platino o paladio en un disolvente inerte, tal como etanol a una temperatura entre alrededor de 20°C y 80°C.

- 10 Los grupos hidroxilo en los compuestos de fórmula II pueden estar presentes en forma protegida, por ejemplo como un éter bencílico. Estos grupos protectores pueden separarse de conformidad con procedimientos conocidos en el arte, por ejemplo en el caso de éter bencílico con hidrogenación catalítica.

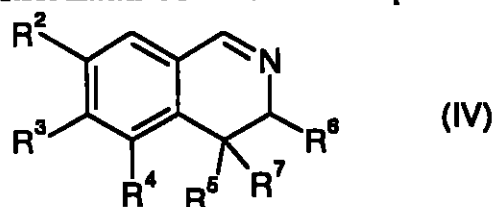
- 15 Las oximas de fórmula II son conocidas en el arte o pueden prepararse a partir de cetonas de la fórmula III por métodos conocidos en el arte y como se ejemplifica o de modo análogo

Los compuestos de fórmula (III)



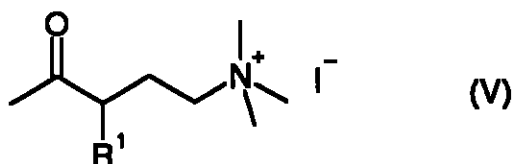
en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 R^6 y R^7 son como se ha definido antes,

pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



en donde R² R³ R⁴ R⁵ R⁶ y R⁷ son como se ha definido antes,

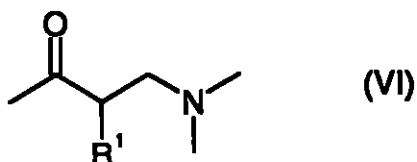
5 con un compuesto de la fórmula (V)



en donde R¹ es como se ha definido antes,

o un compuesto de fórmula (VI)

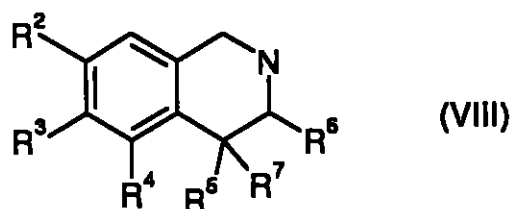
10



en donde R¹ es como se ha definido antes.

Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos en el arte o pueden prepararse mediante oxidación de compuestos de fórmula (VIII)

15

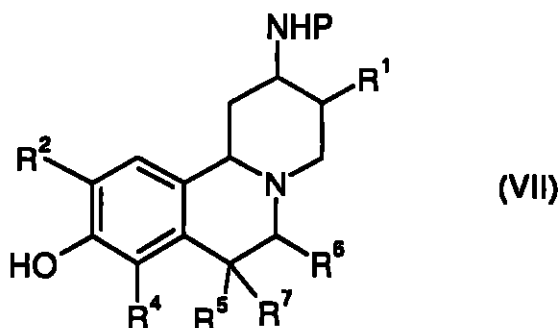


en donde R² R³ R⁴ R⁵ R⁶ y R⁷ son como se ha definido antes,

de conformidad con métodos conocidos en el arte y como se ejemplifica o de modo análogo

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (VII)

20



en donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 R^6 y R^7 son como se ha definido antes y P representa un grupo protector amino

pueden hacerse reaccionar con un alcohol

5



en donde R es alquilo inferior sustituido por arilo, heterociclilo o alcoxicarbonilo inferior

en presencia de trietilfosfina y di-*t*-butil azodicarboxilato seguido de desprotección

10

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (III) en donde R^1 es arilo o heteroarilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se ha definido antes y R^1 es hidrógeno ($R^1 = H$) con un halogenuro de arilo respectivamente un halogenuro de heteroarilo



15

en donde R es arilo o heteroarilo y X es cloruro, bromuro, yoduro o triflato

en presencia de un catalizador de paladio como acetato de paladio o complejo de tetrakis(trifenilfosfina) paladio un ligando como tri-*t*-butilfosfina u otras fosfinas, y una base como *tert*-butoxido sódico en un disolvente inerte como tetrahidrofurano a temperatura moderada de 20 a 100°C (en analogía a los métodos descritos en J.M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S.L. Buchwald, J

20

Am. Chem. Soc. 2000 122 1360-1370 y M. Kawatsura and J.F. Hartwig J. Am. Chem. Soc. 1999 121 1473-1478)

Grupos protectores amino preferidos son *t*-butil-oxycarbonilo (Boc), benzyloxycarbonilo (Z) y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) siendo especialmente preferido *t*-butiloxycarbonilo (Boc). La desprotección puede llevarse a cabo con métodos conocidos en el arte.

El invento se refiere también a compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes, cuando se preparan de conformidad con un procedimiento como se ha definido antes.

Como se ha descrito antes los compuestos de fórmula (I) del presente invento pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV tal como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a glucosa empeorada, enfermedad de Bowl, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico de preferencia diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia de glucosa empeorada. Además los compuestos del presente invento pueden utilizarse como agentes diuréticos o para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión.

10 El invento se refiere por tanto a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido antes y un vehículo y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente el invento se refiere a compuestos como se ha definido antes para uso como sustancias terapéuticas activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV tal como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a glucosa empeorada, enfermedad de Bowl, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico de preferencia para uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a glucosa empeorada. Además el invento se refiere a compuestos como se ha definido antes para uso como agentes diuréticos o para empleo como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión.

En otra modalidad el invento se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV tal como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a glucosa empeorada, enfermedad de Bowl, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico de preferencia para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a glucosa empeorada, cuyo método comprende administrar un compuesto como se ha definido antes a un ser humano o animal. Además el invento se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis como se ha definido

antes en donde la enfermedad es hipertensión o en donde el agente diurético tiene un efecto beneficioso

El invento se refiere también al uso de compuestos como se ha definido antes para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV tal como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a glucosa empeorada, enfermedad de Bowl, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico de preferencia para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a glucosa empeorada. Además el invento se refiere al empleo como se ha definido antes, en donde la enfermedad es hipertensión o al empleo como agente diurético.

Además el invento se refiere al empleo de compuestos como se ha definido antes para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP IV tal como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a glucosa empeorada, enfermedad de Bowl, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidad y/o síndrome metabólico de preferencia para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a glucosa empeorada. Estos medicamentos comprenden un compuesto como se ha definido antes. Además el invento se refiere al empleo como se ha definido antes, en donde la enfermedad es hipertensión o al empleo para la preparación de agentes diuréticos.

En contexto con los métodos y empleos definidos antes las enfermedades que siguen se refieren a una modalidad preferida: diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a glucosa empeorada, obesidad, y/o síndrome metabólico de preferencia diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a glucosa empeorada.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por métodos dados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o con métodos análogos. Por el experto en el arte se conocen condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales. Los materiales de partida se encuentran en el comercio o pueden prepararse con métodos análogos a los métodos dados a continuación o en los ejemplos o con métodos conocidos en el arte.

Las pruebas que siguen se llevaron a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I

La actividad de inhibidores de DPP IV se prueban con DPP IV humana natural a partir de existencias de plasma humano o con DPP IV humano recombinante. Se reúne plasma de citrato humano de diferentes donadores, se filtra a través de una membrana de 0.2 micras bajo condiciones estériles y partes alícuotas de 1 ml se congelan de impacto y se guardan a -120°C hasta que se utilizan. En el ensayo de DPP IV colorimétrico se utiliza como una fuente enzimática 5 a 10 μl de plasma humano y en el ensayo fluorométrico 10 μl de plasma humano en un volumen de ensayo total de 100 μl . El CDNA de la secuencia de DPP IV humano de aminoácido 31 a 766, limitado para el N terminus y el dominio de transmembrana, se clona en pichia pastoris. Se expresa la DPP IV humana y purifica a partir del medio de cultivo utilizando cromatografía de columna convencional que incluye exclusión de tamaño y cromatografía de anión y catión. La pureza de la preparación de enzima final de anal Coomassie SDS PAGE es $> 95\%$. En el ensayo de DPP IV colorimétrico se utiliza como una fuente enzimática 20 ng rec. h DPP IV y en el ensayo fluorométrico 2 ng rec-h DPP IV en un volumen de ensayo total de 100 μl .

En el ensayo fluorogénico se utiliza como un sustrato Ala-Pro-7-amido-4-trifluorometilcumarina (Calbiochem No. 125510). Se guarda una solución de stock 20 mM en DMF/ H_2O al 10% a 20°C hasta el empleo. En determinaciones de IC_{50} se utiliza una concentración de sustrato final de 50 μM . En ensayos para determinar parámetros cinéticos como K_m , V_{max} , K_i , la concentración de sustrato varía entre 10 μM y 500 μM .

En el ensayo colorimétrico se utiliza como un sustrato H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115). Una solución stock de 10 mM en MeOH/ H_2O al 10% se guarda a 20°C hasta que se utiliza. En las determinaciones de IC_{50} se utiliza una concentración de sustrato final de 200 μM . En ensayos para determinar parámetros cinéticos como K_m , V_{max} , K_i , la concentración de sustrato varía entre 100 μM y 2000 μM .

Se detecta fluorescencia en un Espectrómetro de Luminiscencia Perkin Elmer LS 50B a una excitación de longitud de onda de 400 nm y una emisión de longitud de onda de 505 nm

continuamente cada 15 segundos durante 10 a 30 minutos. Las constantes de ratio inicial se calculan mediante la mejor regresión lineal del acceso

La absorción de pNA liberado del sustrato colorimétrico se detecta en un Packard SpectraCount a 405 nM de forma continua cada 2 minutos durante 30 a 120 minutos. Se calculan las constantes del ratio inicial mediante la mejor regresión lineal del acceso

Los ensayos de la actividad de DPP IV se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos a 37°C en un volumen de ensayo total de 100 µl. El tampón de ensayo está constituido por 50 mM de Tris/HCl pH 7.8 y contiene 0.1 mg/ml de BSA y 100 mM de NaCl. Los compuestos de prueba se disuelven en 100% de DMSO diluidos hasta la concentración deseada en 10% de DMSO/H₂O. La concentración de DMSO en el ensayo es del 1% (v/v). A esta concentración la inactivación enzimática mediante DMSO es <5%. Los compuestos están con precubación (10 minutos a 37°C) y sin esta con la enzima. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con aplicación de sustrato seguido de mezclado inmediato.

Las determinaciones de IC₅₀ de los compuestos de prueba se calculan mediante la mejor regresión del acceso no lineal de la inhibición de DPP IV de por lo menos 5 concentraciones de compuesto diferentes. Los parámetros cinéticos de la reacción enzimática se calculan en por lo menos 5 concentraciones de sustrato diferentes y en por lo menos 5 concentraciones de compuesto de prueba diferentes.

Los compuestos preferidos del presente invento exhiben valores IC₅₀ de 1 µM a 10 µM, más preferentemente de 1 a 100 nM, como se muestra en la tabla que sigue.

Ejemplo	IC ₅₀ [µM]
5	0,57
17	0,14
20	0,52
36	0,16
39	0.62

43b	0,34
44	0,22

Los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos para administración enteral, parenteral o tópica. Estos pueden administrarse, por ejemplo peroralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente por ejemplo en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceite. Se prefiere la administración oral.

- 10 La producción de los preparados farmacéuticos puede efectuarse en forma que resulte familiar a cualquier experto en el arte de la química. Los compuestos descritos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, forma de administración galénica junto con materiales de vehículo sólidos o líquidos, atóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y si se desea, coadyuvantes farmacéuticos usuales.

- Los materiales de vehículo apropiados no son sólo materiales de vehículo inorgánicos, sino también materiales de vehículo orgánicos. Así pues por ejemplo lactosa, almidón de maíz o sus derivados talco ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales de vehículo para comprimidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales de vehículo apropiados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas y políoles semi-sólidos y líquidos (sin embargo dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede no requerirse vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda). Materiales de vehículo apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo agua, políoles, sucrosa, azúcar de inversión y similares. Los materiales de vehículo apropiados para soluciones de inyección son, por ejemplo agua, alcoholes, políoles, glicerol y aceites vegetales. Materiales de vehículo apropiados para supositorios son, por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras,

grasas y polímeros semi líquidos o líquidos. Materiales de vehículo apropiados para preparados tópicos son glicéridos, glicéridos semi sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

5 Entran en consideración como coadyuvantes farmacéuticos los estabilizantes usuales, conservantes, agentes humectantes y emulgentes, agentes mejoradores de consistencia, agentes mejoradores de sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes de enmascarado y antioxidantes.

10 La dosis de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad que ha de controlarse, la edad y el estado individual del paciente y la forma de administración y evidentemente se ajustará las exigencias individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos entra en consideración una dosis diaria de alrededor de 1 a 1000 mg, especialmente alrededor de 1 a 100 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso el compuesto puede administrarse en una o varias unidades de dosificación diaria, por ejemplo en 1 a 3 unidades de dosificación.

15 Los preparados farmacéuticos contienen convenientemente, alrededor de 1 500 mg, de preferencia 1 100 mg de un compuesto de fórmula I.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el presente invento con mayor detalle. Sin embargo, estos no deben considerarse en modo alguno limitativos de su alcance.

Ejemplos

20 Abreviaciones

MS = espectrometría de masa, ISP = pulverización de iones (ión positivo) corresponde a ESI (electropulverización, ión positivo) p.e. = punto de ebullición, p.f. = punto de fusión, ac. = acuoso, t.a. = temperatura ambiente.

25 Ejemplo 1

rac 3beta-butil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-1beta-ilamina y *rac* 3beta-butil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina

- (i) Se trata una solución de 6,8 g de 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina en 70 ml de etanol con 11,4 g de yoduro de (2-acetilhexil)trimetilamonio y se calienta bajo reflujo durante 1 hora y media. Se enfría la mezcla de la reacción y se trata con una solución de 6,8 g de hidróxido potásico en 70 ml de agua. Se evapora el etanol y se extrae la solución acuosa tres veces con 80 ml de diclorometano. Se secan las soluciones orgánicas combinadas sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan. Se purifica el residuo rojo sólido mediante cromatografía (gel de sílice hexano/acetato de etilo 4:1) y se cristaliza en éter isopropílico. Se obtienen 7,0 g de rac-3β-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, p.f. = 117°C.
- (ii) Una solución de 5,5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 50 ml de agua y 20 ml de etanol se vuelve alcalina (pH 9) con 7,27 ml de solución de hidróxido sódico N y se adiciona una solución de 3,35 g de rac-3β-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona en 50 ml de etanol. Se agita la mezcla de la reacción durante 45 minutos a 45°C, se semiconcentra y luego se enfría hasta 0°C. Se filtra el producto precipitado y se lava con etanol/agua (1:1) subsiguientemente con agua. Se obtienen 3,26 g de rac-3β-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona p.f. = 143-145°C.
- (iii) Una suspensión de 1,5 g de oxima de rac-3β-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona en 40 ml de etanol y 40 ml de agua se trata con 1,25 g de una aleación de níquel-aluminio y se adiciona a gotas 4,935 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 32%. Se agita la mezcla a fondo durante cuatro horas a temperatura ambiente, luego se filtra y se lava con etanol/agua (1:1). Se extrae el filtrado dos veces con diclorometano y se lavan las soluciones orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se purifica el residuo sólido mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano/hidróxido amónico al 25% (0-16%)). Se obtiene (a) 0,38 g de rac-3β-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina como una resina, EM (ISP) 319,4 (M+H)⁺ y (b) 0,45 g de rac-3β-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina como una resina, EM (ISP) 319,4 (M+H)⁺.

Ejemplos 2-18

De modo análogo al Ejemplo 1 se preparan los compuestos siguientes

- 2 *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-propil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro
 5 2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina como una resina
 EM (ISP) 305,3 (M+H)⁺
- 3 *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-propil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro
 2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina como una resina
 10 EM (ISP) 305,3 (M+H)⁺
- 4 *rac*-9 10-dimetoxi-3beta-(3-metil-butil-1,3,4,6,7,11bBeta-
 hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina como una
 resina, EM (ISP) 333,3 (M+H)⁺
 15
- 5 *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-(3-metil-butil-1,3,4,6,7,11bBeta-
 hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina como una
 resina, EM (ISP) 333,3 (M+H)⁺
- 20 6. *rac* 3beta-(3-etil-butil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-
 hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina como una
 resina, EM (ISP) 347,5 (M+H)⁺
- 7 *rac* 3beta-(3-etil-butil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-
 25 hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina como una
 resina, EM (ISP) 347,5 (M+H)⁺
- 8 *rac* 3beta-ciclopropilmetil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-

hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina como una resina, EM (ISP) 317,3 (M+H)⁺

9 *rac* 3beta-ciclopropilmetil 9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-
5 hexahidro 2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina como una resina, EM (ISP) 317,3 (M+H)⁺

10 *rac* 3beta-butil-9 metoxi 1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro 2H pirido-[2,1-a]isoquinolin 2alfa ilamina como una
10 resina, EM (ISP) 347,5 (M+H)⁺

11 *rac* 3beta-butil 1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1
a] isoquinolin 2alfa ilamina como un aceite EM (ISP) 359,2
(M+H)⁺

15

12 *rac* 3beta-butil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro 2H pirido[2,1
a] isoquinolin 2alfa-ilamina como un aceite, EM (ISP) 359,2
(M+H)⁺

20 13 *rac* 3beta-butil-8,9-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H
pirido[2,1-a] isoquinolin 2beta-ilamina como una resina, EM
(ISP) 319,5 (M+H)⁺

14 *rac* 3beta-butil-8,9-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H
25 pirido[2,1-a] isoquinolin 2alfa ilamina, EM (ISP) 319,5
(M+H)⁺

15 *rac* 2beta-amino 3beta-butil-9 metoxi 1,3,4,6,7,11bBeta-

hexahidro 2H pirido[2.1 a] isoquinolin-10-ol como un aceite,
EM (ISP) 305.3 (M+H)⁺

16 *rac* 2alfa-amino-3beta-butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-
5 hexahidro-2H pirido[2.1 a] isoquinolin-10-ol,
EM (ISP) 305.3 (M+H)⁺

17 *rac* 7beta-butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bBeta-
decahidro-1H pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina en for-
10 ma de un sólido EM (ISP) 373.5 (M+H)⁺

18 *rac*-7beta-butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bBeta-
decahidro-1H pirido[1,2-f]fenantridin-8alfa-ilamina en for-
ma de un sólido EM (ISP) 373.5 (M+H)⁺

15 Los eductos utilizados en los ejemplos 1-18 (compuestos de las fórmulas II y III) que
no se han descrito antes pueden prepararse de conformidad con los procedimientos descritos a
continuación o de modo análogo.

Derivados de oxima (compuestos de fórmula II)

Los compuestos que siguen se preparan de modo análogo al procedimiento utilizado
20 para la preparación de oxima de *rac* 3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-pirido[2.1 a]isoquinolin-2-ona descrito antes en el ejemplo 1

oxima de *rac* 9,10-dimetoxi-3-beta-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro pirido[2.1
a]isoquinolin-2-ona, EM (ISP) 347.4 (M+H)⁺

25 oxima de *rac* 3beta-(2-etil-butil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-pirido[2,1
a]isoquinolin-2-ona, EM (ISP) 361.3 (M+H)⁺

75

oxima de *rac* 3beta-ciclopropilmetil 9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, p.f = 156-158°C.

5 oxima de *rac* 3beta-butil 9 metoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, p.f = 155-159°C.

oxima de *rac* 7beta-butil 1,3,4,6,7,13bBeta-hexahidro pirido[1,2-a]isoquinolin-2-ona, p.f = 140-144°C.

10 oxima de *rac* 3beta-butil 8,9-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, p.f = 148-150°C.

oxima de *rac* 3beta-butil 10-hidroxi 9 metoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, p.f = 118-120°C.

15 oxima de *rac*-7 butil-11,12-dimetoxi-1,2,3,4,4a,6,7,9,9a,13b-decahidro pirido[1,2-f]fenantridin-8-ona, p.f = 122-125°C.

Derivados de cetona (compuestos de fórmula III)

20 De modo análogo al procedimiento utilizado para la preparación de *rac* 3beta-butil-9,10-dimetoxi 1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona descrita antes en el ejemplo 1 se preparan los compuestos siguientes

rac 3beta-butil 1,3,4,6,7,11 bBeta hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, p.f = 95°C.

25 *rac* 3beta-butil-8,9-dimetoxi 1,3,4,6,7,11 bBeta-hexahidro pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, p.f = 89-91°C.

77

76

rac 3beta butil 10-hidroxi-9 metoxi-1,3,4,6,7,11 bBeta-hexahidro pirido[2,1-a]isoquinolin 2-ona,
p.f = 136°C.

5 *rac* 7butil 11 12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13bBeta-decahidro 1H pirido[1,2-f]fenantridin-8-ona,
p.f = 157°C.

rac 3beta-ciclopropilmetil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro pirido[2,1-a]isoquinolin 2-ona.

10 A una solución de 3 g de 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi isoquinolina en 10 ml de etanol se adicionan 2,45 g de 3 [(dimetilamino)metil]-4-ciclopropil 2-butanona y se agita la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se separan por filtración los sólidos, se lava con agua y recristaliza en hexano. Se obtienen 2,6 g de *rac* 3beta-ciclopropilmetil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro pirido[2,1-a]isoquinolin 2-ona, punto de fusión = 99-101°C.

15 El educto utilizado antes, *rac* 3-ciclopropilmetil-4-dimetilamino-butan-2-ona (compuesto de fórmula VI) puede prepararse con el procedimiento descrito a continuación o de modo análogo.

(i) Se adiciona a gotas con agitación y a temperatura ambiente 36,2 g de 3-oxo-butarato de etilo a una solución de 7 g de sodio en 160 ml de etanol. Luego se adicionan 45,1 g de (bromometil)ciclopropano y se calienta la mezcla bajo reflujo durante dos horas. Se deja enfriar la mezcla de la reacción hasta temperatura ambiente, luego se vierte en 500 ml de agua y se extrae tres veces con éter dietílico. Después de secado sobre sulfato sódico anhidro se evapora el disolvente y se destila el residuo. Se obtienen 38,9 g de 2-acetil-ciclopropilpropionato de etilo, p.e. = 35-36°C/0,3 mbar.

25 (ii) Una solución de 3,9 g de hidróxido potásico en 30 ml de agua se adiciona a temperatura ambiente a una solución de 11,6 g de 2-acetil-ciclopropilpropionato de etilo. Después de agitación durante cuatro horas a temperatura ambiente se neutraliza la mezcla con aproximadamente 5,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y a

78

continuación se adicionan 5.16 g de dimetilamina-clorhidrato y 4.82 ml de solución de formaldehído al 36,5%. Luego se adiciona dentro de una hora con agitación a temperatura ambiente 5.24 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agita la mezcla durante 18 horas a la misma temperatura y se extrae dos veces con éter dietílico. Después de secado sobre sulfato sódico anhidro se evapora el disolvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano-metano/hidróxido amónico al 25% (0-10%)) y a continuación se destila (Kugelrohr). Se obtienen 2.9 g *rac*-3-ciclopropilmetil-4-dimetilamino butan-2-ona, p.e. = 95°C/11 mbar.

10 Ejemplo 19

A una solución de 380 mg de *rac*-3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(1H)-beta-ilamina en 40 ml de etanol se adicionan 2 ml de una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol. Se agita la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y se separan por filtración los sólidos. Se obtienen 381 mg de clorhidrato de *rac*-3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(1H)-beta-ilamina (1,2) EM (ISP) 319.5 (M+H)⁺.

Ejemplos 20-42

20 De modo análogo al ejemplo 19 se preparan los compuestos siguientes:

20. clorhidrato de *rac*-3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(1H)-beta-ilamina (1,2) MS (ISP) 319.5 (M+H)⁺.

25 21. clorhidrato de *rac*-9,10-dimetoxi-3beta-propil-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(1H)-beta-ilamina (1,2) p.f. = 282-288°C, MS (ISP) 305.4 (M+H)⁺.

78

- 22 clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta-propil 1,3 4 6 7 11b-
Beta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2alfa-ilamina
(1 2) p.f = 270-275 °C dec. MS (ISP) 305 3 (M+H)⁺
- 5 23 clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta (3-metil butil)
1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1-a]isoquinolin
2beta ilamina (1 2) en forma de un sólido MS (ISP) 333,3
(M+H)⁺
- 10 24 clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-(3-metil butil)
1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-
2alfa ilamina (1 2) en forma de un sólido MS (ISP) 333 4
(M+H)⁺
- 15 25 clorhidrato de *rac* 3beta-(2-etil-butil) 9 10-dimetoxi
1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1-a]isoquinolin
2beta ilamina (1 2) en forma de un sólido MS (ISP) 347,5
(M+H)⁺
- 20 26. clorhidrato de *rac* 3beta-(2-etil butil)-9 10-dimetoxi-
1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-
2alfa ilamina (1 2) en forma de un sólido MS (ISP) 347 4
(M+H)⁺
- 25 27 clorhidrato de *rac* 3beta-ciclopropilmetil-9 10-dimetoxi-
1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin
2beta ilamina (1 2) en forma de un sólido EM (ISP)
317 3 (M+H)

80

- 28 clorhidrato de *rac* 3beta-ciclopropilmetil 9 10-dimetoxi
1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro-2H pirido[2 1-a]isoquinolin
2alfa ilamina (1 2) p.f = 197 210°C EM (ISP)
5 317 3 (M+H)⁺
- 29 clorhidrato de *rac* 3beta-butil 9 metoxi-1 3 4 6 7 11bBeta
hexahidro-2H pirido[2 1]isoquinolin 2alfa-ilamina (1 2)
p.f = 197 210°C EM (ISP) 289 3 (M+H)⁺
- 10 30 clorhidrato de *rac* 3beta-butil-1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro
2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta ilamina (1 2) en forma de
un sólido 1 M (ISP) 259 3 (M+H)⁺
- 15 31 clorhidrato de *rac* 3beta-butil-1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro
2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa ilamina (1 2) en forma de
un sólido EM (ISP) 259,2 (M+H)⁺
- 32 clorhidrato de *rac* 3beta-butil 8 9-dimetoxi 1 3 4 6 7 11b
20 beta hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2beta-ilamina
(1 2) p.f = 116-120°C, EM (ISP) 319 5 (M+H)⁺
- 33 clorhidrato de *rac* 3beta-butil-8 9-dimetoxi-1,3 4 6,7 11b-
beta hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-alfa-ilamina
25 (1 2) p.f = 260-265°C, EM (ISP) 319 5 (M+H)⁺
- 34 clorhidrato de *rac* 2beta-amino-3beta-butil 9-metoxi-1,3 4
6,7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-10-ol

(1 2) p.f. = 295-299°C, EM (ISP) 305.4 (M+H)⁺

35 clorhidrato de *rac* 2alfa-amino 3beta-butil-9-metoxi-1,3,4,

6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-10-ol

5 (1 2) p.f. = 322-324°C, EM (ISP) 305.4 (M+H)⁺

36 clorhidrato de *rac* 7beta-butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,

8,9,9a,13bBeta-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-

ilamina (1 2) p.f. = 225-233°C, EM (ISP) 373.4 (M+H)⁺

10

37 clorhidrato de *rac* 7beta-butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,

8,9,9a,13bBeta-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8alfa-

ilamina (1 2) p.f. = 215-222°C, EM (ISP) 373.5 (M+H)⁺

15 38 clorhidrato de *rac* 2alfa-amino 3beta-butil-10-metoxi-1,3,4,

6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol

(1 2) p.f. = 230-237°C, EM (ISP) 305.5 (M+H)⁺

39 clorhidrato de *rac* 2alfa-amino 3beta-butil-10-metoxi-1,3,4,

20 6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol

(1 2) p.f. = 230-250°C, EM (ISP) 305.5 (M+H)⁺

40 clorhidrato de *rac* 3beta-butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina (1 2)

25 LM (ISP) 289.3 (M+H)

41 clorhidrato de *rac* 3beta-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,

7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-

ilamina (1 2) EM (ISP 319 4 (M+H)⁺

42 clorhidrato de *rac* 3beta-isobutil 9 10-dimetoxi 1,3 4,6,

7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2alfa

5 ilamina (1 2) EM (ISP 319 4 (M+H)⁺

Ejemplo 43

Una solución de 500 mg de oxima de *rac* 9 benzoiloxi-3beta-butil 10-metoxi-
 10 1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona en 60 ml de etanol se trata con 1 g de
 una aleación de níquel-aluminio y se agita a fondo durante 18 horas a temperatura ambiente. Se
 separa por filtración el catalizador se lava con etanol/agua (1 1) y se evapora el filtrado. Se purifica
 el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano-metanol/hidróxido amónico al 25%
 (0-12%). Se obtuvo (a) 0.08 g de *rac* 2beta-amino 3beta-butil-10-metoxi 1,3 4,6,7 11bBeta-
 15 hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin 9-ol en forma de un sólido EM (ISP) 305 4 (M+H)⁺ y (b)
 0.24 g de *rac* 2alfa-amino 3beta-butil 10-metoxi-1,3 4,6,7 11bBeta hexahidro 2H pirido[2 1
 a]isoquinolin 9-ol en forma de un sólido EM (ISP) 305 4 (M+H)⁺

Los eductos utilizados en el ejemplo 43 se preparan de modo análogo a la preparación
 de oxima de *rac* 3beta-butil 9 10-dimetoxi 1,3 4,6,7 11bBeta hexahidro pirido[2 1 a]isoquinolin 2-
 20 ona y *rac* 3beta-butil 9 10-dimetoxi 1,3 4,6,7 11bBeta hexahidro pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona
 como se ha descrito en el ejemplo 1.

oxima de *rac* 9 benzoiloxi 3beta-butil 10-metoxi 1,3 4,6,7 11bBeta hexahidro-pirido[2 1
 a]isoquinolin 2ona, p.f = 148-149°C.

rac 9 benzoiloxi 3beta-butil 10-metoxi-1,3 4,6,7 11bBeta hexahidro pirido[2 1-a]isoquinolin 2-ona,
 25 p.f = 118-119°C.

Ejemplos 44 y 45

De modo análogo al ejemplo 1 se prepararon los compuestos siguientes

44 *rac* 9 10-dimetoxi 3beta fenil 1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro

2H pirido[2 1 a]isoquinolin-2 ilamina, EM (ISP) 339 4

5 (M+H)⁺

45 *rac* 2alfa-amino 3beta-butil-9 metoxi 1,3,4 6,7 11bBeta hexa-

hidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin 8-ol en forma de una resi-

na, EM (ISP) 305 4 (M+H)⁺

10 Los eductos utilizados en los ejemplos 44 y 45 (compuestos de fórmulas II y III) que no se han descrito antes pueden prepararse de conformidad con los procedimientos descrito a continuación o de modo análogo

Derivados de oxima (compuestos de fórmula II)

15 Se prepara el compuesto que sigue de modo análogo al procedimiento para la preparación de oxima de *rac* 3beta butil-9 10-dimetoxi-1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona descrito en el ejemplo 1 anterior

oxima de *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-fenil 1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro pirido[2 1 a]isoquinolin-2 ona, p.f = 232 234°C.

20

Derivados de cetona (compuestos de fórmula III)

Los compuestos que siguen se preparan de modo análogo al procedimiento para la preparación de *rac* 3beta butil 9 10-dimetoxi-1 3 4 6 7 11bBeta-hexahidro-pirido [2 1 a]isoquinolin 2-ona descrito

25 en el ejemplo 1 anterior

rac 9 10-dimetoxi 3beta fenil 1,3 4 6 7 11bBeta hexahidro-pirido[2 1 a]isoquinolin-2 ona, p.f = 232 234°C.

3beta-butil-8-hidroxi-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, p.f. = 232-234°C.

5 Ejemplo 46

Una mezcla de 4.82 g de *rac*-3beta-butil-9-metoxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina en 23 ml de una solución de HBr al 48% acuosa se agita 7 horas bajo reflujo. Se enfría la mezcla hasta 0°C y se adiciona una solución de NH₄OH al 20% acuosa hasta alcanzar un pH = 9 seguido de NaCl hasta saturación. Se extrae el producto con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente para obtener 4.80 g de *rac*-2alfa-amino-3beta-butil-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol en forma de un sólido. EM (TSP) 275.4 (M+H)⁺

15 Ejemplo 47

Clorhidrato de *rac*-3beta-butil-9-fenetilo-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina (1.2)

(i) A una solución de 4.50 g de *rac*-2alfa-amino-3beta-butil-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol en 36 ml de DMF anhidro se adiciona Et₃N (12.78 ml) y di-*t*-butil dicarbonato (4.44 g). Después de 3 horas de agitación se adiciona agua (180 ml) y se extrae el producto con 3 porciones de éter. Se secan las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente para obtener el producto crudo que se purifica mediante cromatografía (gel de sílice hexano/acetato de etilo 3:1 a acetato de etilo puro). Se obtienen 3.92 g de *rac*-(3beta-butil-9-hidroxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il)-carbámico en forma de un sólido. punto de fusión = 105°C.

(ii) Se prepara una mezcla de 100 mg de éster *ter*-butílico del ácido *rac*-(3beta-butil-9-hidroxi-1,3,4,5,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il)-

- carbámico alcohol fenílico (35 μ l) y trietilfosfina sobre una resina de poliestireno (222 mg ~3 mmol de trietilfosfina/g de resina) en diclorometano (2.6 ml) y se adiciona di-*t*-butil azodicarboxilato. Se sacude la mezcla durante 18 horas. luego se separa por filtración el polímero y se lava con diclorometano y se adiciona ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 2 horas de agitación se neutraliza el ácido mediante adición de solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . Se seca la fase orgánica (MgSO_4) y se evapora el disolvente. Se aísla el producto como su diclorhidrato mediante precipitación de una solución de HCl 1,5 M en acetato de etilo. Se obtienen 83 mg de diclorhidrato de *rac*-3beta-butil-9-fenilo-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido-[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina (1,2) en forma de un sólido. EM (IPS) 379,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplos 48-59

De modo análogo al ejemplo 47 pueden prepararse los siguientes compuestos.

48. clorhidrato de *rac*-3beta-butil-9-etoxi-1,3,4,5,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido-[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina (1,2) en forma de un sólido. EM (ISP) 303,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
49. clorhidrato de *rac*-3beta-butil-9-propoxi-1,3,4,5,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido-[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina (1,2) en forma de un sólido. EM (ISP) 317,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
50. clorhidrato de *rac*-9-butoxi-3beta-butil-1,3,4,5,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido-[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina (1,2) en forma de un sólido. EM (ISP) 331,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
51. clorhidrato de *rac*-3beta-butil-9-isobutoxi-1,3,4,5,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido-[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina (1,2) en forma de un sólido. EM (ISP) 317,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

85

(1 2) en forma de un sólido EM (ISP) 331 4 (M+H)⁺

52 clorhidrato de *rac* 9 benciloxi 3beta butil-1,3 4,5 6,7

11b-Beta hexahidro 2H pirido[2 1-a]isoquinolin 2alfa-

5 lamina (1 2) en forma de un sólido EM (ISP) 365 4 (M+H)⁺

53 clorhidrato de *rac* 3beta-butyl-9 [2 (4-dimetilamino-fenil)

etoxi] 1 3 4 6 7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1-a]isoqui-

nolin 2alfa-lamina (1 2) en forma de un sólido EM

10 (ISP) 422,5 (M+H)⁺

54 clorhidrato de *rac*-4-[2-(2alfa-amino-3beta butil 1,3 4

6,7 11bBeta hexahidro-2H pirido[2 1-a]isoquinolin 9-iloxi)-

etil] benzonitrilo (1 2) en forma de un sólido EM (ISP)

15 404 6 (M+H)⁺

55 clorhidrato de *rac* 3beta-butyl 9-[2-(4-metil tiazol-5 il)

-etoxi] 1 3 4 6 7 11bBeta hexahidro-2H pirido[2 1 a]iso-

quinolin 2alfa lamina (1 2) en forma de un sólido EM

20 (ISP) 400 6 (M+H)⁺

56 clorhidrato de *rac* 3beta-butyl-9-(piridin-3-il-metoxi)

1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin-

2alfa-lamina (1 2) en forma de un sólido EM (ISP)

25 366 4 (M+H)⁺

57 clorhidrato de *rac* 3beta-butyl 9-(piridin-2 ilmetoxi)

1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]isoquinolin

87

2alfa ilamina en forma de un sólido EM (ISP) 366,3 (M+H)⁺

58 clorhidrato de éster etílico del ácido *rac*-(2alfa

amino 3beta butil 1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pindo

- 5 [2 1 a]isoquinolin 9 iloxi)-acético (1 2) en forma de un sólido EM (ISP) 361 4 (M+H)⁺

59 clorhidrato de *rac*-3beta-butyl-9-(2 morfolin-4-il-etoxi)

1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pindo[2 1 a]isoquinolin

- 10 2alfa ilamina (1 2) en forma de un sólido EM (ISP) 388 4 (M+H)⁺

Ejemplo 60

- 15 *rac* 9 10-dimetoxi 3beta pirrol 1 il 1,3 4 6 7 11 bBeta hexahidro-2H-pindo[2 1 a]isoquinolin-2alfa-ilamina

(i) Ester etílico del ácido 2-amino 9 10-dimetoxi-1 6 7 11b-tetrahidro-4H pindo[2 1 a]isoquinolin-3-carboxílico

- 20 Una solución de éster etílico del ácido 3-(1-etoxi-carbonilmetil-6 7-dimetoxi-3 4-dihidro 1H isoquinolin 2 il) propiónico (Helv Chim. Acta 1958 41 119 17 1 g, 45 0 mmol) en ciclohexano (340 ml) se trató con etilato sódico (9 67 g, 135 mmol) y se calentó en un baño de aceite, y se separó el etanol formado durante la reacción mediante destilación durante 30 minutos, mientras se adicionaba más ciclohexano para mantener el volumen de reacción constante. Después de
- 25 enfriamiento se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético y se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano/agua 1 1 y se llevó hasta pH 10 con solución concentrada de hidróxido amónico. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se disolvió el residuo en metanol (270 ml) y se adicionó acetato amónico (42,3 g, 548 mmol). Después de agitación a t.a.

durante 90 minutos se evaporó la mezcla de la reacción y se repartió el residuo entre diclorometano y solución de hidróxido sódico acuosa 1M. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) se evaporó y cromatografió (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 97,5 2,5 0,25) lo que dio el compuesto del título (9,90 g, 66%) Sólido amarillo claro LM (ISP) 333,2 (M+H)

- 5 (ii) Ester etílico del ácido rac-3alfa ter butoxicarbonilamino 9 10-dimetoxi 1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta-carboxílico

Se adicionó ácido trifluoroacético (18 ml) a 0°C a una solución de éster etílico del ácido 2 amino 9 10-dimetoxi 1 6 7 11b-tetrahydro-4H pirido[2 1 a]isoquinolin 3-carboxílico (1 00 g, 3 01 mmol) en tetrahydrofurano(9 ml) luego después de 30 minutos se trató la solución homogénea con borohidruro sódico (237 mg, 6 02 mmol) y se agitó durante otros 45 minutos. Se vertió la mezcla de la reacción sobre solución de hidróxido sódico acuosa 2M y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evaporó. Se disolvió el residuo en diclorometano (10 ml), se adicionó di ter butil-dicarbonato (711 mg, 3 19 mmol) se agitó la solución a t.a. durante 16 horas luego se evaporó. La cromatografía del residuo (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 97,5 2,5 0,25) produjo el compuesto del título (1 14 g, 87%) Sólido amarillo claro EM (ISP) 435 4 (M+H)⁺

10

15

- (iii) Ester bencilico del ácido rac-(2alfa ter butoxicarbonilamino 9 10-dimetoxi 1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pirido [2 1 a]isoquinolin-3beta il)-carbámico

Una solución de éster etílico del ácido rac-2alfa ter butoxicarbonilamino 9 10-dimetoxi-1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-2H pirido[2 1 a]isoquinolin-3beta-carboxílico (1 00 g, 2,30 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se trató con solución de hidróxido sódico acuosa 1M (2,30 ml, 2 30 mmol) y se agitó la mezcla resultante a t.a. Después de 16 horas se adicionó otra porción de solución de hidróxido sódico acuosa 1M (0 23 ml, 0 23 mmol) y se prosiguió la agitación durante 4 horas. Luego se evaporó el disolvente, se suspendió el residuo dos veces en tolueno (50 ml) y se concentró para separar azeotrópicamente el agua residual. Se suspendió el residuo en tolueno (20 ml) y se trató con difeniltosforil azida (669 mg, 2 30 mmol) y trietilamina (234 mg, 2,30 mmol). Se agitó la mezcla de la reacción a t.a. durante 30 minutos, luego se calentó a 80°C durante 45 minutos, luego se adicionó alcohol bencilico (374 mg, 3 47 mmol) y se calentó la mezcla de la reacción a 100°C durante 72 horas. Después de enfriamiento y reparto entre diclorometano y agua, se lavó la fase

20

25

orgánica con salmuera se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La cromatografía del residuo (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 95:5:0,25) produjo el compuesto del título (278 mg, 24%). Sólido blanco EM (ISP) 512,5 ($M+H$)⁺

- (iv) Éster ter butilico del ácido *rac* (3b-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il)-carbámico

Una solución de éster bencilico del ácido *rac* (2alfa ter butoxicarbomilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-3beta-il)-carbámico (275 mg, 0,558 mmol) en ácido acético (10 ml) se hidrogenó a t.a. y presión atmosférica en presencia de paladio (10% sobre carbón activado 15 mg). Después de 30 minutos se evaporó el disolvente, se trató el residuo con tolueno (20 ml), se concentró la suspensión y se secó el residuo en vacío para dar el compuesto del título (247 mg, pureza de alrededor del 85%) que se utilizó directamente en la etapa siguiente. Sólido amarillo claro EM (ISP) 378,4 ($M+H$)⁺

- (v) Éster ter butilico del ácido *rac* (9,10-dimetoxi-3beta-pirrol-1-il-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il)-carbámico
- 15 Se adicionó 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (41 mg, 0,30 mmol) a una solución de éster ter butilico del ácido *rac* (3beta-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il)-carbámico (120 mg, 0,27 mmol/pureza del 85%) en ácido acético (1,2 ml, 21 mmol) y piridina (0,76 ml, 9,5 mmol). Se calentó la solución homogénea a 100°C durante 105 min, luego se evaporó y se cromatografió el residuo (SiO_2 , heptano/acetato de etilo de gradiente) para dar el compuesto del título (87 mg, 75%). Sólido blanco EM (ISP) 428,3 ($M+H$)⁺

- (vi) *rac* 9,10-dimetoxi-3beta-pirrol-1-il-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-ilamina

Se disolvió éster ter butilico del ácido *rac*-(9,10-dimetoxi-3beta-pirrol-1-il-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il)-carbámico (86 mg, 0,20 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano 1 ml) se agitó a t.a. durante 1 hora y se evaporó. La cromatografía del residuo (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 95:5:0,25) produjo el compuesto del título (58 mg, 88%). Sólido blanco EM (ISP) 328,3 ($M+H$)⁺

Ejemplos 61 y 62

De modo análogo al ejemplo 1 se prepararon los compuestos siguientes

61 *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-p-tolil 1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro

- 5 2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta-ilamina en forma de un polvo amarillo EM (ISP) 353,3 (M+H)⁺

62 *rac* 9 10-dimetoxi-3beta p-tolil 1,3 4 6 7 11bBeta-hexahidro

2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa-ilamina en forma de un polvo amarillo EM (ISP) 353,3 (M+H)⁺

- 10 Los eductos utilizados en los ejemplos 61 y 62 (compuestos de fórmulas II, III y VI) que no se han descrito antes pueden prepararse de conformidad con los procedimientos descritos a continuación o de modo análogo

Derivado de oxima (compuesto de fórmula II)

De modo análogo al procedimiento para la preparación de oxima de *rac* 3beta butil-

- 15 9 10-dimetoxi 1,3 4 6 7 11bBeta hexa-hidro-pirido[2 1 a]isoquinolin-2-ona descrita en el ejemplo 1 anterior se prepara el compuesto siguiente

oxima de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta p-tolil 1,3 4 6 7 11bBeta-hexa-hidro pirido[2 1-a]isoquinolin 2-ona en forma de un polvo amarillento EM (ISP) 367,2 (M+H)⁺

Derivado de cetona (compuesto de fórmula III)

- 20 De modo análogo al procedimiento para la preparación de *rac* 3beta-butil-9 10-dimetoxi-1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona descrita en el ejemplo 1 anterior se prepara el compuesto siguiente

rac-9 10-dimetoxi-3beta p-tolil 1,3 4 6,7 11b-hexahidro pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona en forma de un polvo destefido EM

- 25 (ISP) 352,3 (M+H)⁺

Derivado de yoduro amónico (compuesto de fórmula V)

Una mezcla de 4-metilfenilacetona (3 01 g) paraformaldehido (0 489 g) y clorhidrato de dimetilamina (1 49 g) en MeOH (2 ml) se agita bajo reflujo durante 3 horas. Se diluye la mezcla de

la reacción con 20 ml de agua y se extrae el producto con dos porciones de éter. Después de la adición de solución de NaOH acuosa 1 M se extrae la fase acuosa con dos porciones más de éter. Se secan las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente para obtener 4-dimetilamino-3-p-tolil butan-2-ona (compuesto de fórmula VI) en forma de un líquido amarillento.

- 5 EM (ISP) 206,2 (M+H)⁺ Se disuelve 4-dimetilamino-3-p-tolil butan-2-ona en AcOEt (17 ml) y se adiciona yodometano (1.46). Después de 1 hora se recoge por filtración el sólido formado se lava con AcOEt y se seca sobre vacío. Se obtienen 2.61 g de trimetil-(3-oxo-2-p-tolil-butil) amonio en forma de un sólido desecado EM (ISP) 220,3 M⁺

Ejemplos 63 y 64

- 10 (i) 21.5 mg de acetato de paladio, 276 mg de ter-butoxido sódico y 23 mg de tri-terbutilfosfina se disponen en un matraz, que se evapora y carga con argón tres veces. Se adicionan 2 ml de tetrahydrofurano bajo argón. A esta solución se adicionan 177 mg de 4-bromoxileno y 250 mg de rac-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo[a]quinolizina-2-ona (D. Beke, C. Szallay, Chem. Ber. 95, 2132 (1962) disuelto en 1 ml de tetrahydrofurano. Se agita la reacción a
- 15 temperatura ambiente bajo argón durante la noche. Se diluye la reacción cruda con éter dietílico se lava con agua y solución saturada de cloruro sódico acuosa. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico se filtra y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna (gel de sílice, éter dietílico) para dar 92.0 mg de rac-9,10-dimetoxi-3beta-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona en forma de un sólido
- 20 amarillo claro. ¹H RMN (CDCl_3) δ = 7.16-6.90 (m, 3 H), 6.64 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.93-3.71 (m, 8 H, 2 MeO + 2H), 3.36 (m, 1H), 3.17-2.6 (m, 7 H), 2.4-2.2 (m, 6 H, 2 Ar-CH₃). EM (ISP) 366.2 (M+H)⁺
- (ii) A una suspensión amarilla de 86 mg de rac-9,10-dimetoxi-3beta-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona en 4 ml de etanol se adicionó 21.2 mg
- 25 de acetato sódico y 18.0 mg de clorhidrato de hidroxilamina. Se agita la mezcla de la reacción durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se adicionan 4 ml de agua y 150 mg de aleación de níquel-aluminio. Se adiciona a gotas 0.7 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 32%. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se filtra y se extrae la solución tres veces

con diclorometano. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía (gel de sílice diclorometano/metanol(amoniaco acuoso saturado 97/3/0.3). Se obtienen dos productos. Estos se disuelven independientemente en diclorometano y se adiciona solución de ácido clorhídrico etéreo saturada hasta que precipita un sólido

63 clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-(3,4-dimetil-fenil)
1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro 2H pindo[2,1 a]isoquinolin
2beta ilamina (1,2)

Se obtienen 14,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. Se eluye este producto primero durante cromatografía. ¹H RMN (CDCl₃) delta = 7,17-6,95 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,85 (s, 3H, MeO), 3,84 (s, 3H, MeO), 3,6-2,2 (m, 17H), 2,0-1,8 (m, 1H). EM (ISP) 367,3 (M+H)⁺

64 clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta-(3,4-dimetil fenil)
1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro 2H pindo[2,1 a]isoquinolin

2alfa ilamina (1,2)

Se obtienen 39,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. Este producto se eluye segundo durante la cromatografía. ¹H RMN (CDCl₃) delta = 7,15-6,99 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,85 (s, 3H, Ar-CH₃), 3,83 (s, 3H, MeO), 3,4-2,9 (m, 5H), 2,7-2,2 (m, 12H). EM (ISP) 367,3 (M+H)⁺

20 Ejemplos 65-68

De modo análogo a los ejemplos 63 y 64 se preparan los compuestos siguientes

65 clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-(3 metoxi-fenil)
1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro 2H pindo[2,1 a]isoquinolin
2beta ilamina (1,2)

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Este producto se eluye primero durante la cromatografía. ¹H RMN (CDCl₃) delta = 7,29-7,24 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,94-3,82 (m, 10H, 3 MeO + 1H), 3,60-2,36 (m, 10H), 2,00-1,95 (m, 1H). EM (ISP) 369,3 (M+H)⁺

66. clorhidrato de *rac* 9,10-dimetoxi 3beta (3 metoxi-fenil)-

1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro 2H pindo[2 1 a]isoquinolin 2-alfa-iamina (1 2)

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Este producto se eluye segundo durante la cromatografía. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 7.30-7.24 (m, 1H) 6.89 6.79 (m, 3 H) 6.75 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 3.85-3.82 (m, 6 H 2 MeO) 3.82 (m, 4 H, 1 Meo + 1 H) 3.4-2.2 (m, 11H). EM (ISP) 369.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

67. clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta-piridin-1,3 4 6,7 11

bBeta-hexahidro-2H pindo[2 1 a]isoquinolin-2beta-iamina (1 2)

Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Este producto se eluye primero durante la cromatografía. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8.60-8.57 (m, 1H) 7.68-7.63 (m, 1 H) 7.27 7.15 (m, 2H) 6.71 (s, 1H) 6.60 (s, 1H) 3.85 3.84 (m, 7 H, 2 MeO) 3.8-3.0 (m, 7 H) 2.8-2.6 (m, 1H) 2.45 2.39 (m, 1H) 2.1,92 (m, 1H). EM (ISP) 340.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

68. clorhidrato de *rac* 9 10-dimetoxi-3beta-piridin-1 3 4 6 7

11bBeta-hexahidro 2H pindo[2 1 a]isoquinolin-2alfa-iamina

15 (1 2)

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. Este producto se eluye segundo durante la cromatografía. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8.63 8.61 (m, 1H) 7.68 7.62 (m, 1H) 7.26-7.16 (m, 2H) 6.75 (s, 1 H) 6.60 (s, 1H) 3.87 3.80 (m, 7H) 3.5 2.5 (m, 11H). EM (ISP) 340.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 De modo análogo al procedimiento utilizado para la preparación de *rac* 9 10-dimetoxi 3beta (3 4-dimetil fenil)-1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro-2H pindo[2 1-a]isoquinolin 2-ona descrita antes en los ejemplos 63 y 64 se preparan los compuestos siguientes

rac 9 10-dimetoxi-3beta (3-metoxi fenil)-1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro-2H pindo[2 1-a]isoquinolin-2-ona obtenida como un sólido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 7.43 6.56 (m, 5H) 3.95 3.72 (m, 11 H 3 MeO + 2 H) 3.45 3.40 (m, 1H) 3.2 2.6 (m, 8 H). EM (ISP) 368.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

25 *rac* 9 10-dimetoxi 3beta-piridin 2 il 1,3 4 6,7 11beta hexahidro 2H pindo[2 1-a]isoquinolin-2-ona obtenida como un sólido naranja. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8.38 8.35 (m, 1 H) 7.72 7.67 (m,

1H)) 7.07, 6.96 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.93-3.75 (m, 8H, 2 MeO + 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 7H). EM (ISP) 339.3 (M+H)⁺

Ejemplos 69-81

De modo análogo al ejemplo 1 se prepararon los compuestos siguientes

- 5 69 *rac*-4-(2beta-amino-3beta-butyl-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7beta-il)-fenol,
EM (ISP) 411.5 (M+H)⁺
- 70 *rac*-3beta-butyl-9,10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina, EM (ISP)
10 333.4 (M+H)⁺
- 71 *rac*-3beta-butyl-7beta-(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 429.6 (M+H)⁺
- 72 *rac*-3beta-butyl-7-alfa-(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 429.6 (M+H)⁺
- 15 73 *rac*-3beta-butyl-7beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 455.6 (M+H)⁺
- 20 74 *rac*-3beta-butyl-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 347.5 (M+H)⁺
- 75 *rac*-3beta-butyl-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11b-Beta-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-ilamina, EM (ISP) 347.5 (M+H)⁺
- 25 76 *rac*-7beta-butyl-1,1,12-dimetoxi-2,3,4,4a-Beta,6,7,8,9,9a-Alfa,13b-Beta-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridin-8beta-ilamina, EM (ISP) 373.5 (M+H)⁺

- 77 *rac* 7beta butil 11 12 dimetoxi 2 3 4 4aBeta, 6,7 8 9,9aAlfa,
13bBeta-decahidro 1H pirido[1 2 f]fenantridin-8alfa ilamina,
EM (ISP) 373,5 (M+H)⁺
- 78 *rac* 3beta butil 7alfa (3 4-dimetoxi fenil)-9 10-dimetoxi-
5 6alfa-metil 1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro 2H pirido[2 1 a]
isoquinolin 2 ilamina, EM (ISP) 411,5 (M+H)⁺
- 79 *rac* 7beta butil 11 12-dimetoxi 13b-metil-2 3 4 4aBeta,
6,7 8 9 9a,13b-decahidro-1H pirido[1,2 f]fenantridin 8beta-
ilamina, EM (ISP) 387,4 (M+H)⁺
- 10 80 *rac* 9 10-dimetoxi 3alfa-fenil 1 3 4 6,7 11bAlfa-hexahidro
2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2alfa ilamina, EM (ISP) 339,3
(m+H)⁺
- 81 *rac* 9 10-dimetoxi 3alfa fenil 1 3 4 6,7 11bAlfa hexahidro
2H pirido[2 1 a]isoquinolin 2beta ilamina, EM (ISP) 339,4
15 (m+H)⁺

Derivados de oxima (Compuesto de fórmula II)

De modo análogo al procedimiento utilizado para la preparación de *rac* 3beta-butil-9 10-dimetoxi-1 3 4 6 7 11bBeta hexahidro pirido[2 1-a]isoquinolin-2-ona descrita antes en el ejemplo 1 se preparan los compuestos siguientes:

- 20 oxima de *rac* 3alfa butil-9 10-dimetoxi 7alfa (4-metoxi-fenil)-1 3 4 6,7 11bAlfa-hexahidro
pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona, EM
(ISP) 439,5 (M+H)⁺
- oxima de *rac* 7beta butil 11 12-dimetoxi-2 3 4 4aBeta, 6 7 8, 9,9aAlfa,13bBeta-decahidro 1H
pirido[1 2 f]fenantridin-8-ona, EM (ISP) 439,5 (M+H)⁺
- 25 oxima de *rac* 3 butil 7 (3 4-dimetoxi-fenil) 9 10-dimetoxi-6-metil-1 3 4,6,7 11b-hexahidro
pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona, EM (ISP) 483,5 (M+H)⁺

Derivados de cetona (Compuestos de fórmula III)

De modo análogo al procedimiento utilizado para la preparación de *rac* 3beta-butil 9 10-dimetoxi 1 3 4 6,7 11bBeta hexahidro-pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona descrita antes en el ejemplo 1 se preparan los compuestos siguientes

- rac* 3beta butil-7beta (4-hidroxi fenil) 9 10-dimetoxi-1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro pirido[2 1 a]isoquinolin 2 ona, LM
(ISP) 410,5 (M+H)⁺
- rac* 3beta butil 9 10-dimetoxi 6-metil-1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro-pirido[2 1 a]isoquinolin-2-ona, EM (ISP) 332,5 (M+H)⁺
- rac* 3beta-butil 7beta (4-cloro fenil) 9 10-dimetoxi 1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro pirido[2 1 a]isoquinolin-2 ona, EM
(ISP) 458,5 (M+H)⁺
- rac* 3beta-butil-7beta (3 4-dimetoxi-fenil)-9 10-dimetoxi-1 3 4,6,7 11bBeta-hexahidro-pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona, EM
(ISP) 454,5 (M+H)⁺
- rac* 3beta butil 9 10-dimetoxi-7beta-(4-metoxi-fenil) 1 3 4 6,7 11bBeta-hexahidro pirido[2,1 a]isoquinolin-2-ona, EM
(ISP) 424,5 (M+H)⁺
- rac* 3beta butil 9 10-dimetoxi 7 7-dimetil 1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro-pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona, EM (ISP) 346,5 (M+H)⁺
- rac* 7 butil 11 12-dimetoxi 1 2 3 4 4a,6 7,9,9a,-decahidro pirido[1 2-f]fenantridin 8 ona, EM (ISP) 372,5 (M+H)⁺
- rac* 3beta-butil-7alfa (3 4-dimetoxi fenil)-9 10-dimetoxi 6alfa metil 1,3 4 6,7 11bBeta-hexahidro pirido[2 1 a]isoquinolin 2-ona, EM (ISP) 467,5 (M+H)⁺
- rac* 7beta butil 11 12-dimetoxi-13b-metil 2 3 4 4abeta,6 7 8,9 9a,13b-decahidro 1H pirido[1 2 f]fenantridin-8-ona, EM (ISP) 386,5 (M+H)⁺

Síntesis de dihidroisoquinolinas (compuestos de fórmula IV)

De modo análogo a N-Sotomayor E.Dominguez y E.Lete. Tetrahedron, 51 12721 (1995)

rac 6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolina

Se trata una solución de 10 g de 1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-isoquinolina en 10 ml de etanol con 2.3 g de yodo y 0.49 g de acetato sódico y se calienta bajo reflujo durante 1 hora. Se enfria la mezcla de la reacción y se adicionan 30 ml de una solución de
 5 niosulfato sódico al 10%. Luego se diluye la mezcla con agua y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavan los extractos orgánicos combinados con salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Se purifica el residuo espumoso mediante cromatografía (SiO_2 , diclorometano 1% de amoníaco en metanol, 0-12%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0.72 g). EM (ISP) 220.4 (M+H)⁺

10 *rac*-4-(4-cloro-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolina, EM (ISP) 302.3 (M+H)⁺

rac-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolina, LM (ISP) 328.4 (M+H)⁺

rac 6,7-dimetoxi-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-isoquinolina, EM (ISP) 298.4 (M+H)⁺

rac-4alfa-(3,4-dimetoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-3alfa-metil-3,4-dihidro-isoquinolina, EM (ISP) 342.3 (M+H)⁺

15 *rac* 8,9-dimetoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridina, EM (ISP) 250.4 (M+H)⁺

Ejemplos 82-85

Se obtuvieron las siguientes aminas enantiopuras a partir de las cetonas enantiopuras de modo análogo al ejemplo 1.

82 9,10-dimetoxi-3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bAlfa-hexahidro-2H

20 pirido[2,1-a]isoquinolin-2alfa-il amina, EM (ISP) 339.3 (M+H)⁺

83 9,10-dimetoxi-3alfa-fenil-1,3,4,6,7,11bAlfa-hexahidro-2H

pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-il amina, EM (ISP) 339.3 (M+H)⁺

25 84 9,10-dimetoxi-3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H

pirido[2,1-a]isoquinolin-2beta-il amina, EM (ISP) 339.3 (M+H)⁺

85 9,10-dimetoxi-3beta-fenil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H

97

pindo[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-il amina, EM (ISP) 339,3

(M+H)⁺

Derivados de cetona (compuestos de fórmula III)

- 5 Mediante separación quiral de la mezcla racémica correspondiente *rac* 9,10-dimetoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pindo[2,1-a]isoquinolin-2-ona, utilizando Chracel OD (20 µm, 25 cm x 5 cm) eluyéndose con Heptan/EtOH/DEA (80/20/0.01 a 80 ml/min) se obtuvo (-/trans)-9,10-dimetoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pindo[2,1-a]isoquinolin-2-ona $[\alpha]_D^{20} = -46,3$ (c 0,28 CHCl₃, λ = 436 nm) y (+/trans)-9,10-dimetoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pindo[2,1-a]isoquinolin-2-ona $[\alpha]_D^{20} = +44,8$ (c 0,28 CHCl₃, λ = 436 nm)
- 10

Ejemplo 86

A partir de (6S)-3-butil-6-hidroxi-metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pindo[2,1-a]isoquinolin-2-ona, de modo análogo al ejemplo 1 se obtuvo (6S)-(2-amino-3-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-6-il) metanol.

- 15 (6S)-3-butil-6-hidroxi-metil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pindo[2,1-a]isoquinolin-2-ona
- (i) Se trata una solución de 1,4 g (S)-6,7-dimetoxi-3-ter-butildimetoxisiloximetil-3,4-dihidroisoquinolina (Y. Haraguchi, Kozuma, S. Yanaguchi, R. Tetrahedron Asymmetry 1996, 7, 443) en 8,5 ml de metanol con 1,37 g de yoduro de (2-acetilhexil)trimetilamonio y se calienta bajo reflujo durante 4 horas. Después de este tiempo se adicionan otros 0,7 g de yoduro de (2-acetilhexil)trimetilamonio y se agita la mezcla de la reacción bajo reflujo durante otras 20 horas. Se enfría la mezcla de la reacción y se trata con una solución de 0,76 g de hidróxido potásico en 70 ml de agua. Se evapora el etanol y se extrae la solución acuosa tres veces con 15 ml de diclorometano.
- 20

- Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan. Se purifica el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 0-100%) para dar 1,95 g de (6S)-3-butil-3-hidroxi-6-ter-butildimetoxisiloximetil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pindo[2,1-a]isoquinolin-2-ona en forma de una mezcla de diastémeros, EM (ISP) 462,5 (M+H)⁺
- 25

99

(ii) A una solución de 0.40 g de (6S)-3-butil-3-hidroxi-6-ter-butildimetoxisiloximetil 9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona en 13 ml de THF a 0°C se adicionó lentamente una solución de 1.78 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF). Se agitó la mezcla de la reacción durante 2 horas manteniendo la temperatura entre 0-5°C. Se vertió la
 5 mezcla de la reacción en agua enfriada por hielo (49 ml) y luego se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. Luego se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 0-70%) para dar 0.30 g de (6S)-3-butil-6-hidroximetil 9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, EM (ISP) 348.3 (M+H)⁺

10 Ejemplos 87-102

De modo análogo al ejemplo 19 se prepararon los compuestos siguientes.

87 clorhidrato de *rac*-4-(2beta-amino-3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7-ilo)-fenol, EM (ISP) 411.5 (M+H)⁺

15 88 clorhidrato de *rac*-4-(2beta-amino-3beta-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7-beta-ilo)-fenol, EM (ISP) 411.4 (M+H)⁺

89 clorhidrato de *rac*-3beta-butil-9,10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ila-
 20 nina, EM (ISP) 333.4 (M+H)⁺

90 clorhidrato de *rac*-3beta-butil-7beta-(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 429.6 (M+H)⁺

91 clorhidrato de *rac*-3beta-butil-7alfa-(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 429.6 (M+H)⁺

92 clorhidrato de *rac*-3beta-butil-7beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta hexahidro-2H-pirido

- [2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 455,6 (M+H)⁺
- 93 cloridrato de *rac* 3-alfa-butil-7-beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-
9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido
- [2,1-a]isoquinolin-2-beta-ilamina, EM (ISP) 455,6 (M+H)⁺
- 5 94 cloridrato de *rac* 3-beta-butil-7-beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-
9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido
- [2,1-a]isoquinolin-2-beta-ilamina, EM (ISP) 455,6 (M+H)⁺
- 95 cloridrato de *rac* 3-beta-butil-7-alfa-(3,4-dimetoxi-fenil)-
9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido
- 10 [2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 455,6 (M+H)⁺
- 96 cloridrato de *rac* 3-beta-butil-9,10-dimetoxi-7-beta-(4-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido [2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 425,5 (M+H)⁺
- 97 cloridrato de *rac* 3-beta-butil-9,10-dimetoxi-7-beta-(4-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido [2,1-a]isoquinolin-2-beta-ilamina, EM (ISP) 425,5 (M+H)⁺
- 15 98 cloridrato de *rac* 3-beta-butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido [2,1-a]isoquinolin-2-alfa-ilamina, EM (ISP) 347,5 (M+H)⁺
- 20 99 cloridrato de *rac* 3-beta-butil-9,10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7,11bBeta-hexahidro-2H-pirido [2,1-a]isoquinolin-2-beta-ilamina, EM (ISP) 347,5 (M+H)⁺
- 100 cloridrato de *rac* 7-beta-butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4aBeta-6,7,8,9,9aAlfa,13bBeta-decahidro-1H-pirido [1,2-f]fenantridin-8-beta-ilamina, EM (ISP) 373,5 (M+H)⁺
- 25 101 cloridrato de *rac* 7-beta-butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4aBeta-6,7,8,9,9aAlfa,13bBeta-decahidro-1H-pirido [1,2-f]fenantridin-8-alfa-ilamina, EM (ISP) 373,5 (M+H)⁺

102 clorhidrato de *rac* 3beta-butil-7alfa (3 4-dimetoxi-fenil)-
 9 10-dimetoxi-6alfa-metil 1,3 4 6,7 11bBeta hexahidro-
 2H pirido[2 1 -i]isoquinolin 2 ilamina, EM (ISP) 411 5
 (M+H)⁺

5 Ejemplos galenicos

Ejemplo A

En forma convencional pueden fabricarse comprimidos recubiertos de película
 conteniendo los siguientes ingredientes

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
	<u>Núcleo</u>		
	Compuesto de fórmula (I)	10.0 mg	200.0 mg
	Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
	Lactosa hidra	60,0 mg	70,0 mg
15	Povidone K30	12,5 mg	15.0 mg
	Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17.0 mg
	Estearato de magnesio	1.5 mg	4,5 mg
	(peso del núcleo)	120.0 mg	350.0 mg
	<u>Recubrimiento de película</u>		
20	Hidroxipropil metil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
	Poliethylenglicol 6000	0.8 mg	1.6 mg
	Talco	1,3 mg	2.6 mg
	Oxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1.6 mg
	Dióxido de titanio	0.8 mg	1.6 mg

25 Se tamiza el ingrediente activo mezcla con celulosa microcristalina y se granula la
 mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con glicolato de
 almidón sódico y estearato de magnesio y se comprime para proporcionar núcleos de 120.0 350 mg

respectivamente. Los núcleos se laca con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento de película antes citado

Ejemplo B

De forma convencional pueden fabricarse cápsulas con los siguientes ingredientes

5

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25.0 mg
Lactosa	150.0 mg
Almidón de maíz	20.0 mg
Talco	5.0 mg

10

Se tamizan los componentes y se mezclan y envasan en cápsulas de tamaño 2

Ejemplo C

Soluciones de inyección pueden tener la siguiente composición

Compuesto de fórmula (I)	3.0 mg
Poli(etilenglicol) 400	150.0 mg
Ácido acético	c.suficiente hasta pH 5.0
Agua para soluciones de inyección	hasta 1.0 ml

15

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de Poli(etilenglicol) 400 y agua para inyección (parte). Se ajusta el pH hasta 5.0 mediante ácido acético. Se ajusta el volumen hasta 1.0 ml con la adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales utilizando un medio apropiado y esterilizado

20

Ejemplo D

Pueden fabricarse en forma convencional cápsulas de gelatina blanda conteniendo los ingredientes siguientes

25 **Contenidos de la cápsula**

Compuesto de fórmula (I)	5.0 mg
Cera amarilla	8.0 mg
Aceite de soja hidrogenado	8.0 mg

	Aceites de plantas parcialmente hidrogenados	34.0 mg
	Aceite de soja	110.0 mg
	Peso del contenido de la cápsula	165.0 mg
	Cápsula de gelatina	
5	Gelatina	75.0 mg
	Glicerol 85%	32.0 mg
	Kanion 83	8.0 mg (materia seca)
	Dióxido de titanio	0.4 mg
	Oxido de hierro amarillo	1.1 mg

10 Se disuelve el ingrediente activo en una fusión caliente de los otros ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda llenadas de conformidad con los procedimientos usuales.

Ejemplo E

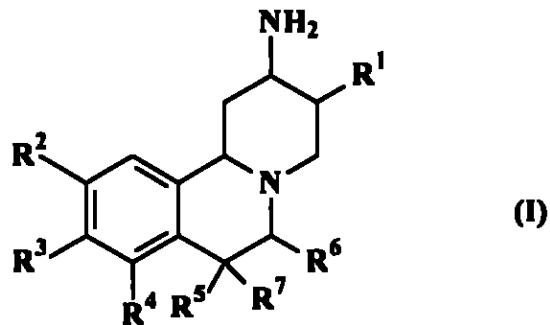
De forma convencional pueden fabricarse saquitos con los siguientes ingredientes

15	Compuesto de fórmula (I)	50.0 mg
	Lactosa, polvo fino	1015.0 mg
	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	14.0 mg
	Polivinilpirrolidona K 30	10.0 mg
20	Estearato de magnesio	10.0 mg
	Aditivos saborizantes	1.0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se envasa en saquitos.

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de fórmula (I)



5

donde

R^1 es un alquilo inferior, arilo, heteroarilo o alquilo inferior sustituido por cicloalquilo, por arilo o por heteroarilo;

10

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alqueno inferior donde el alquilo inferior, alcoxi inferior y el alqueno inferior pueden opcionalmente ser sustituidos por alcoxicarbonilo inferior, arilo o heterociclilo.

15

R^5 es hidrógeno, fluor, alquilo inferior o arilo

R^6 es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior o

R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros,

20

R^7 es hidrógeno, fluor o alquilo inferior

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con excepción de

diclorhidrato de rac-3β-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina

25

diclorhidrato de rac-3β-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina,

3-isobutí-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7 11b-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
 didorhidrato de /ao-3β-metil-9 10-dimetoxi-1,3,4 6 7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a]
 isoquinolin-2β-ilamina,
 didorhidrato de /ao-3β-metil-9 10-dimetoxi-1,3,4 6 7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a]
 5 isoquinolin-2α-ilamina y
 3-etil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7 11b-hexahidro-2H-pindo[2 1-a]isoquinolin-2-ilamina

2 Compuestos de conformidad con la reivindicación 1 donde R¹ es
 alquilo inferior ario o alquilo inferior sustituido por cicloalquilo o por ario; R² R³ y R⁴ son cada
 10 uno independientemente hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquénilo inferior
 donde el alquilo inferior, el alcoxi inferior y el alquénilo inferior pueden opcionalmente ser
 sustituidos por alcoxcarbonilo inferior, ario o heterociclo; R⁵ y R⁶ son cada uno
 independientemente hidrógeno, alquilo inferior, ario o, junto con los átomos de carbono a los
 cuales ellos están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros,

15

3. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1 o 2, donde R¹ es alquilo
 inferior, fenilo o cicloalquil-alquilo inferior

4. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicación 1 a 3, donde
 20 R¹ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por cicloalquilo.

5. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ es un residuo
 heteroarilo seleccionado de piróli y piridinilo.

6. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
 25 donde R² R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxí, alcoxi inferior o alcoxi
 inferior sustituido por ario, heterociclo o alcoxcarbonilo inferior

7. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
 donde R² R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo inferior sustituido por fenilo o por
 30 fenilo sustituido por di-alquilamino inferior o ciano.

8. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R^2 es alcoxil inferior

9. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^3 es alcoxil inferior, hidrógeno, hidroxil, o alcoxil inferior sustituido por anillo, por heterocíclico o por alcoxycarbonilo inferior

10. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde R^3 es alcoxil inferior, hidrógeno o hidroxil

10

11. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde R^4 es alcoxil inferior, hidrógeno o hidroxil.

12. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde R^5 y R^6 son hidrógeno o, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado de seis miembros.

15

13. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 seleccionados del grupo que comprende:

20

rac-9,10-dimetoxi-3 β -propil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina

rac-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-butil)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina

25

rac-3 β -ciclopropimetil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina,

rac-7 β -butil-11,12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9^a,13b β -decahidro-1H-pindo[1,2-f] fenantridin-8 β -ilamina

clorhidrato de *rac*-3 β -butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2 α -ilamina (1:2),

30

clorhidrato de *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -propil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2 β -ilamina (1:2),

clorhidrato de *rac*-7β-butil-11 12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a 13β-decahidro-1H-pindo[1,2-f] fenantridin-8β-ilamina (12),

clorhidrato de *rac*-2β-amino-3β-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a] isoquinolin-9-ol (12),

5 clorhidrato de *rac*-2α-amino-3β-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a] isoquinolin-9-ol (12),

rac-2β-amino-3β-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a] isoquinolin-9-ol

rac-2α-amino-3β-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a] isoquinolin-9-ol y

rac-9 10-dimetoxi-3β-fenil-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a] isoquinolin-2-ilamina

10

14. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 seleccionados del grupo que comprende

rac-9 10-dimetoxi-3β-(3-metil-butil)-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a] isoquinolin-2α-ilamina

15 *rac*-7β-butil-11 12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a 13β-decahidro-1H-pindo[1,2-f] fenantridin-8β-ilamina

clorhidrato de *rac*-3β-butil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[1,2-a]isoquinolin-2α-ilamina (12),

20 clorhidrato de *rac*-7β-butil-11 12-dimetoxi-2,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13β-decahidro-1H-pindo[1,2-f] fenantridin-8β-ilamina (12),

clorhidrato de *rac*-2α-amino-3β-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a] isoquinolin-9-ol (12),

rac-2α-amino-3β-butil-10-metoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a] isoquinolin-9-ol y

rac-9 10-dimetoxi-3β-fenil-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2 1-a] isoquinolin-2-ilamina

25

15. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionados del grupo que comprende:

rac-9 10-Dimetoxi-3β-pirrol-1-il-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2α-ilamina,

30 *rac*-9 10-Dimetoxi-3β-p-tolil-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2β-ilamina

rac-9 10-Dimetoxi-3β-p-tolil-1,3,4,6,7 11bα-hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2α-ilamina

- cloridrato de *rac*-9 10-dimetoxi-3β-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]
isoquinolin-2β-ilamina (12),
cloridrato de *rac*-9 10-dimetoxi-3β-(3,4-Dimetil-fenil)-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]
isoquinolin-2α-ilamina (12),
5 cloridrato de *rac*-9 10-Dimetoxi-3β-(3-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]
isoquinolin-2β-ilamina (12),
cloridrato de *rac*-9 10-Dimetoxi-3β-(3-metoxi-fenil)-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]
isoquinolin-2α-ilamina (12),
cloridrato de *rac*-9 10-Dimetoxi-3β-pindil-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]
10 isoquinolin-2β-ilamina (12),
cloridrato de *rac*-9 10-Dimetoxi-3β-pindil-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]
isoquinolin-2α-ilamina (12),
rac-4-(2β-Amino-3β-butil-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-
7β-il)-fendol
15 *rac*-3β-Butil-9 10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2-
ilamina
rac-3β-Butil-7β-(4-cloro-fenil)-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]
isoquinolin-2α-ilamina,
rac-3β-Butil-7α-(4-cloro-fenil)-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]
20 isoquinolin-2α-ilamina,
rac-3β-Butil-7β-(3,4-dimetoxi-fenil)-9 10-dimetoxi-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]
isoquinolin-2α-ilamina,
rac-3β-Butil-9 10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2α-
ilamina,
25 *rac*-3β-Butil-9 10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7 11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a] isoquinolin-2β-
ilamina
rac-7β-Butil-11 12-dimetoxi-2,3,4,4aβ6,7,8,9,9aα13bβ-decahidro-1H-pindo[1,2-f] fenantridin-8β-
ilamina
rac-7β-Butil-11 12-dimetoxi-2,3,4,4aβ6,7,8,9,9aα13bβ-decahidro-1H-pindo[1,2-f] fenantridin-8α-
30 ilamina,

- rac*-3β-Butil-7α-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-6α-metil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina
- rac*-7β-Butil-11,12-dimetoxi-13b-metil-2,3,4,4aβ,6,7,8,9,9a,13b-decahidro-1H-pirido[2,1-f]fenantridin-8β-ilamina,
- 5 *rac*-9,10-Dimetoxi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
- rac*-9,10-Dimetoxi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina,
- 9,10-Dimetoxi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina,
- 9,10-Dimetoxi-3α-fenil-1,3,4,6,7,11bα-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
- 9,10-Dimetoxi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina
- 10 9,10-Dimetoxi-3β-fenil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
- (6*S*)-(2-Amino-3-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-6-*il*)-metanol
- cloridrato de *rac*-4-(2β-Amino-3β-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7-*il*)-fenol
- 15 cloridrato de *rac*-4-(2β-Amino-3β-butil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-7β-*il*)-fenol
- cloridrato de *rac*-3β-Butil-9,10-dimetoxi-6-metil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina
- cloridrato de *rac*-3β-butil-7β-(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
- 20 cloridrato de *rac*-3β-Butil-7α-(4-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
- cloridrato de *rac*-3β-butil-7β-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina,
- 25 cloridrato de *rac*-3α-Butil-7β-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina,
- cloridrato de *rac*-3β-Butil-7β-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina,
- cloridrato de *rac*-3β-Butil-7α-(3,4-dimetoxi-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina
- 30

clorhidrato de *rac*-3β-Butil-9-10-dimetoxi-7β-(4-metoxifenil)-1,3,4,6,7-11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina

clorhidrato de *rac*-3β-Butil-9-10-dimetoxi-7β-(4-metoxifenil)-1,3,4,6,7-11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina

5 clorhidrato de *rac*-3β-Butil-9-10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7-11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina,

clorhidrato de *rac*-3β-Butil-9-10-dimetoxi-7,7-dimetil-1,3,4,6,7-11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina,

10 clorhidrato de *rac*-7β-Butil-11-12-dimetoxi-2,3,4-4aβ,6,7,8,9,α,13bβ-decahidro-1H-pindo[1,2-f]fenantridin-8β-ilamina,

clorhidrato de *rac*-7β-Butil-11-12-dimetoxi-2,3,4-4aβ,6,7,8,9,α,13bβ-decahidro-1H-pindo[2,1-f]fenantridin-8α-ilamina y

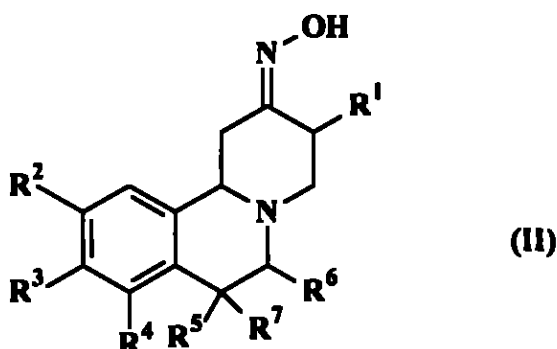
clorhidrato de *rac*-3β-Butil-7α-(3,4-dimetoxifenil)-9-10-dimetoxi-6α-metil-1,3,4,6,7-11bβ-hexahidro-2H-pindo[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina hidrocioruro.

15

16. Un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, proceso que comprende:

(a) reducir una oxima de fórmula (II)

20

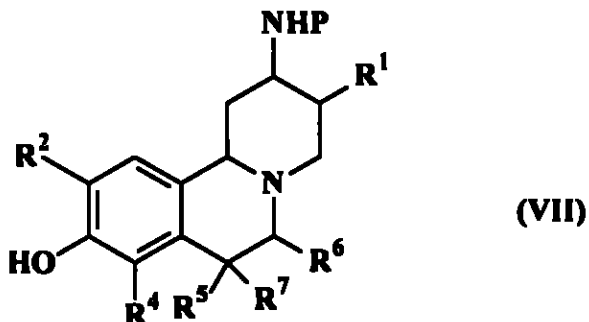


donde R¹ R² R³ R⁴ R⁵ R⁶ y R⁷ son como se definieron en la reivindicación 1

seguidos opcionalmente por conversión en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o

(b) reaccionar un compuesto de formula (VII)

5



donde R^1 R^2 R^4 R^5 R^6 y R^7 son como se definieron en la reivindicación 1 y P representa un grupo que protege al amino;

10

con un alcohol

R-OH

donde R es alquilo inferior sustituido por ario, heterociclo o alcoxicarbonilo inferior en presencia de trietilfosfina y di-*t*-butil azodicarboxilato, seguido de desprotección

15

17 Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 cuando se fabrican por un proceso de conformidad con la reivindicación 16.

20 18. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

25 19 Compuestos de formula (I), donde R^1 R^2 R^3 R^4 R^5 R^6 y R^7 son como se definieron en la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso como sustancias terapéuticas activas.

20 Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso como sustancias terapéuticas activas.

5 21 Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son asociadas con DPP-IV

10 22. El uso de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con DPP-IV

15 23. El uso de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad de Bowi, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, hipertensión, enfermedades en las que un agente diurético tiene un efecto benéfico, obesidad y/o síndrome metabólico.

TRADUCCION OFICIAL No 2004-06-09-293
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Colombia

Caso 21021

Declaración

Yo el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza por el presente declaro que la copia anexa llamada Cesión es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza este día 12-11-2002 (día doce de noviembre de dos mil dos)

(firma ilegible)

Notario

Leg Prot 2002 No 469

Hay un sello

TRASPASO

Caso 21021

Yo/Nosotros el/los suscrito/s

Luca Claudio Gobbi químico ciudadano suizo
Falkensteinerstrasse 54 CH-4053 Basilea Suiza

Thomas Luebbers químico ciudadano alemán
Talweg 10a D-79540 Loerrach Alemania

Patricio Mattel, químico ciudadano suizo
Doernliweg 33 CH-4125 Riehen Suiza

Robert Narquizlan químico ciudadano francés
9 Rue de la Gare F-68870 Bartenheim Francia

Pierre Charles Wyss, químico ciudadano suizo
Im Hofacker 15 CH-4106 Therwil Suiza

CEDENTE(S) por el presente declaro que soy/somos el inventor único/conjunto
de la invención llamada

Derivados de Pirido [2,1-a]isoquinolina como Inhibidores de DPP-IV

para la cual se presentó la primera solicitud(es) así

País/países

Europa

Fecha(s) de registro

27 de diciembre de 2001

114

Número de registro

01130882 2

y que por una causa contractual adecuada el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente yo/nosotros hemos vendido cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO

F Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para pero no se limita a los siguientes países

Argentina Australia Austria Bélgica Brasil Canadá Chile Colombia República Checa Dinamarca Finlandia Francia Alemania Grecia Hungría Irlanda Israel Italia Japón Kazakhstán, Corea Luxemburgo México Mónaco Holanda Nueva Zelanda Noruega Pakistán República Popular China Filipinas Polonia Portugal, Rusia Arabia Saudita Sur Africa España Suecia Suiza Taiwan Turquía Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte Ucrania Uruguay EE UU Venezuela

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo especialmente en los países anteriormente mencionados y por lo tanto a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionados de acuerdo con las convenciones internacionales

Se requiere legalización

116

Firmado en Basilea Suiza este día 23 de octubre de 2002
por

(firma ilegible)
Luca Claudio Gobbi
(firma ilegible)
Patrizio Mattei

(firma ilegible)
Thomas Luebbers
(firma ilegible)
Robert Narquizian

(firma ilegible)
Pierre Charles Wyss

Legalización

Certificamos que la firma de los anteriormente nombrados

Luca Claudio Gobbi Thomas Luebbers Patrizio Mattei

Robert Narquizian, Pierre Charles Wyss

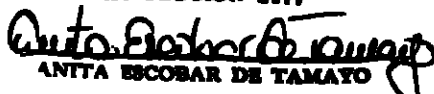
todos químicos

empleados de F Hoffmann-La Roche AG a quien/es conozco personalmente es
genuina

Basilea Suiza
No 17 298

8 NOVIEMBRE 2002
Cancillería de Estado del Cantón de la ciudad de
Basilea
(firma ilegible)
Heidi Fischer

Traducido según mi mejor saber y entender este día 9 de junio de 2004 en
la ciudad de Bogotá D C por Anita Escobar de Tamayo Traductora Oficial Res
2177 de 1989 Ministerio de Justicia Republica de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

116

TRADUCCION OFICIAL No 10238

de un documento escrito en Alemán efectuada por Luz Arriaga de Herber
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978 - -

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentra a continuación de una
declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2002/469 por el notario Peter
Kuster el 12 11 2002 en Basilea. Suiza sobre la autenticidad de la copia de un
documento de Cesión, caso 21021 escrito en inglés presentado a él por la F
Hoffmann-La Roche AG

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Pais Suiza

Este documento público

2 Ha sido firmado por el Lic. iur Peter Kuster**3 Actuando en calidad de notario público****4 Lleva el sello del mencionado notario****Certificado****5 en Basel (Basilea)**

6 el 15 de noviembre 2002

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt**8 bajo el No 9295/17658****9 Sello****10 Firma**

Cancillería de Estado

Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Hanna Lauener

**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de
estas oficinas para su confrontación**

Bogotá, 10 de junio de 2004

C 1283

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Firma manuscrita]
Resolución No 569 m. 10/04

718

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Una copia de
38242

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 JUN 16 P 3 05
ues

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE

Colombia

F Hoffmann-
Case 21021

117

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland herewith declare that the annexed copy entitled Assignment is a true copy of the original document which has been presented to me by

F Hoffmann La Roche AG

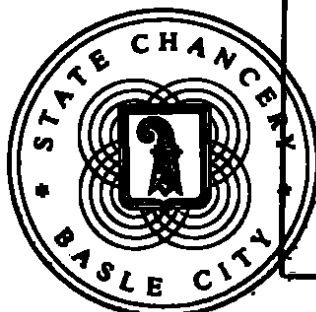
of Basle/Switzerland

Basel/Switzerland, 12-11 2002 (twelfth day of November two thousand and two)



Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel

Leg. Prot. 2002 No. 469



APOSTILLE	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1 Land	Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde	
2 ist unterschrieben von	<i>P. Kuster</i>
3 in seiner Eigenschaft als	<i>Advokat und Notar</i>
4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)	<i>Gemeindefürsorge</i>
Bes. stigt 15. Nov. 2002	
5 in Basel (Baie)	
7 durch die Staat kanzlei des Kantons Basel Städt.	
8 unter Nr.	9295/17650
9 Siegel/Stempe	
10 Unterschrift	<i>H. Lauer</i>
Hanna Lauer	

117

Assignment

118

I/WE, the undersigned

Luca Claudio Gobbi, chemist a Swiss citizen
Falkensteinerstrasse 54 CH 4053 Basle Switzerland

Thomas Luebbbers, chemist a German citizen
Talweg 10a, D 79540 Loerrach Germany

Patrizio Mattei, chemist a Swiss citizen
Doernliweg 33 CH 4125 Riehen Switzerland

Robert Narquizian, chemist a French citizen
9 Rue de la Gare F-68870 Bartenheim France

Pierre Charles Wyss, chemist a Swiss citizen
Im Hofacker 15 CH 4106 Therwil Switzerland

ASSIGNOR(S) herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled

~~Novel~~ Pyrido[2,1-a]isoquinoline Derivatives as DPP-IV Inhibitors

for which the first application(s) was (were) filed as follows.

Country/countries	Europe
Filing date(s)	01130882 2
Filing number(s)	December 27 2001

and that for good and valuable consideration the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged I/WE have sold assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE

F Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above named countries and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions

Legalization required

120

121
119



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04030250 00000000 Folios: 120
Fecha (AMD): 2004-06-22 16:30:22
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio
ERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ 51
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nueva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



2020
Bogotá D C

FOLIO 422

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
F HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación N°	04-58260
	Solicitud internacional	PCT/EP02/14685
	Fecha inicio fase nacional	27/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1208
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

30 JUL 2004

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones