

91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 30,956  
FECHA : ABRIL 28 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO  |
|---------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|-----------|
| PARRA RODRIGUEZ & CAVELIE | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-C0110-6 | 41442898 | 28/04/2005 | 66,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|-------|------------|---------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-05   | SERVICIOS ADMINISTRATIVOS             |                |
|       |            | 153 AUTENTICACION FIRMA CAMARA DE COM | 820.00         |
|       |            | TOTAL :                               | 820.00         |

SOM: OCHOCIENTOS VEINTE PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800175089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 30,957  
FECHA : ABRIL 28 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE            | TIPO PAGO      | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO  |
|------------------------|----------------|---------------|-------------|----------|------------|-----------|
| PARRA RODRIGUEZ & CAVE | TECONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 41442898 | 28/04/2005 | 66,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO                  | TOTAL CONCEPTO                        |
|-------|------------|---------------------------|---------------------------------------|
| 1     | 50005-05   | SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 153 AUTENTICACION FIRMA CAMARA DE COM |
|       |            | TOTAL :                   | 820.00                                |

SON: OCHOCIENTOS VEINTE PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

12  
93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 30,958  
FECHA : ABRIL 28 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE            | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO  |
|------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|-----------|
| PARRA RODRIGUEZ & CAVE | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-90110-6 | 41442898 | 28/04/2005 | 66,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|-------|------------|---------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-05   | SERVICIOS ADMINISTRATIVOS             |                |
|       |            | 153 AUTENTICACION FIRMA CAMARA DE COM | 820.00         |
|       |            | TOTAL :                               | \$ 820.00      |

SON: OCHOCIENTOS VEINTE PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

12  
94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 30,959  
FECHA : ABRIL 28 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO  |
|---------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|-----------|
| PARRA RODRIGUEZ & CAVELIE | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 41442898 | 28/04/2005 | 66,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|       |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 720.00         |
|       |             | TOTAL :                            | \$ 720.00      |

SDM: SETECIENTOS VEINTE PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

95 12

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 05028405 00000003 Folios: 3  
Fecha (AMB): 2005-05-16 15:10:33  
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUERTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Bogotá, D.C., 13 de Mayo de 2005

Señora Jefe  
División de Nuevas Creaciones  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

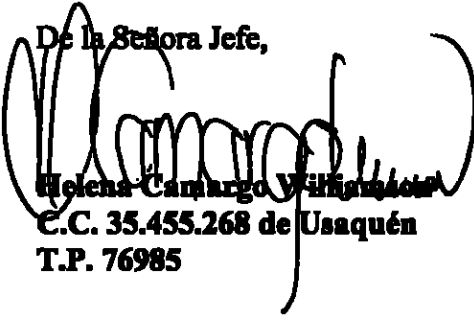
Patente: CAÑO ROSCADO CON TRATAMIENTO  
SUPERFICIAL  
Solicitante: TENARIS CONNECTIONS AG  
Expediente: 05.028.405  
Solicitud internacional: PCT/EP2003/011238

Me refiero al Oficio No. 12529, notificado por fijación en lista de 8 de Abril de 2005 y a mi memorial de 29 de Abril de 2004.

Anexo al presente:

1. Comprobante de pago por valor de \$29000, para completar la tasa de corrección de una solicitud en trámite.
2. Sustitución de poder que me faculta para actuar en el presente asunto.

De la Señora Jefe,

  
Helena Camargo Villanueva  
C.C. 35.455.268 de Usaquén  
T.P. 76985

1

**PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER**

296

Carrera 9 No. 74-08 Of. 304  
Bogotá, D.C. Colombia  
Teléfono: +57(1) 376 4200  
Fax: +57(1) 376 1707  
prc@prc-llwa.com

**Bogotá, D.C., Abril 18 de 2005**

**Señores  
División de Nuevas Creaciones  
Superintendencia de Industria y Comercio  
La Ciudad**

**Ref.: Expediente 05.028.405  
Patente:  
Clase:**

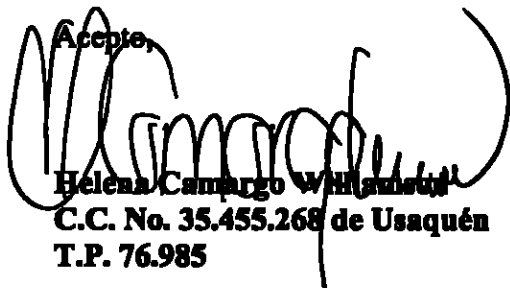
**Ernesto Cavellier Franco, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía 19.081.620 de Bogotá y T.P. 11.519, actuando en mi calidad de apoderado en el expediente de la referencia, por medio del presente escrito sustituyo poder a mi conferido a Helena Camargo Williamson, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, con cédula de ciudadanía número 35.455.268 de Usaquén y T.P. 76.985**

**Atentamente,**



**Ernesto Cavellier Franco  
C.C. 19.081.620 de Bogotá  
T.P. 11.519**

**Acepto,**



**Helena Camargo Williamson  
C.C. No. 35.455.268 de Usaquén  
T.P. 76.985**

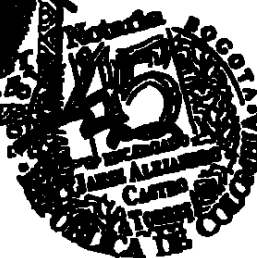
**NOTARIA 45 DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA D.C.**

Este Memorial dirigido a [Firma]  
fue presentado personalmente ante el (la) [Firma] (a) Notario (a)  
Encargado (a) por: [Firma]  
Identificado(s) con C.C. 19.087.626  
[Firma]  
T. Profesional No. 11519  
quien(es) declara(n) que reconoce(n) como cierto [Firma]  
como suya la firma puesta en él, e imprime(ron) así su  
dactilar(ón). Santa Fe de Bogotá D.C.

[Firma]

**NOTA**

18 APR 2005



97

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 05028405 00000003 Folios: 3  
Fecha (AMB): 2005-05-16 15:10:33  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 444 RESPUESTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 32.096  
FECHA : MAYO 3 DE 2005

Tenorio

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE            | TIPO PAGO      | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO |
|------------------------|----------------|---------------|-------------|----------|------------|----------|
| PARRA RODRIGUEZ & CAVE | TECONSIGNACION | BANCO POPULAR | 030-00110-6 | 41442896 | 02/05/2005 | 236,000. |

##### CONCEPTO #####

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | 50003-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|       |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 29,000.00      |
|       |             | TOTAL :                            | 29,000.00      |

SON: VEINTINUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TAPISA VIGENTE Y NO PODRA SER

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 98

2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
CAVELIER FRANCO ERNESTO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
TENARIS CONNECTIONS AG

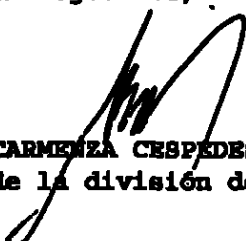
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 05 28405          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2003/011238 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 10/05/2005        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 1632              |
|            | Folios                     | 1                 |

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 Única 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,

31 OCT. 2006

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

adpa10

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

Carrera 9 No. 74-08 Of. 504  
Bogotá, D.C. Colombia  
Teléfono: +57(1)376 4200  
Fax: +57(1) 376 1707  
prc@prc-laws.com

Bogotá, D.C., 7 de Marzo de 2007

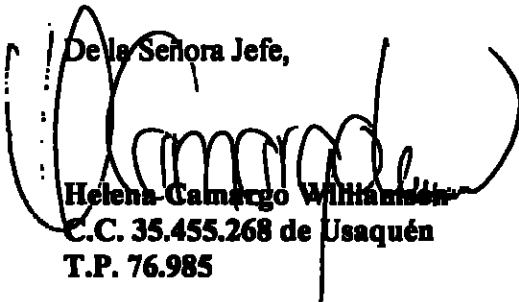
Señora Jefe  
División de Nuevas Creaciones  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 05-028405- -00004-0000  
Fee: 2007-03-23 14:58:48 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTE/II  
Eve: 379 FASENACIONALII  
1st R18 DETICTION Filed 7

Patente: CAÑO ROSCADO CON TRATAMIENTO  
SUPERFICIAL.  
Solicitud Int.: PCT/EP2003/011238  
Solicitante: TENARIS CONNECTIONS AG  
Radicación: 05 028.405

De conformidad con lo dispuesto por el Artículo 44 de la Decisión 486, me permito solicitar a usted que se examine si la invención de la referencia es patentable.

Para tal efecto, acompaño el comprobante de pago por \$202.000.00 correspondiente a la tasa vigente para llevar a cabo el examen solicitado en el párrafo inmediatamente anterior.

De la Señora Jefe,  
  
Helena Camargo Williamson  
C.C. 35.455.268 de Usaquén  
T.P. 76.985

NIL 830.008.752-8

100 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 05-028405- -00004-0000  
Fee: 2007-03-23 14:58:48 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tm. 11 PATENTEYII  
Eve: 379 FASENACIONALII  
Ant 518 DEFINICION Folio 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 24,170  
FECHA : MARZO 23 DE 2007

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|---------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|------------|
| PARRA RODRIGUEZ & CAVELIE | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 57759589 | 23/03/2007 | 1,632,000. |

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

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|---------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                           |                |
|       |             | 114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID | 202,000.00     |
|       |             | TOTAL :                               | \$ 202,000.00  |

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_ 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE N° 05-126707

54. TÍTULO "HEXAHIDROPIRIDOISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE LA DPP-IV"  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 3 JUL 2001

> <

## PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación: 05126707 00000000 Folios: 133  
Fecha (AMD): 2005-12-15 10:16:13  
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 20-01-06

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: Grenzacherstrasse 124  
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

## IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,  
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)  
(72)Nombre: BOEHRINGER, Markus; KUHN, Bernd; LUEBBERS, Thomas; MATTEI  
Patrizio; NARQUIZIAN, Robert; y WESSEL, Hans, Peter.Dirección: Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin; Aeussere Baselstrasse 51, CH-  
4125 Riehen; Talweg 10a, 79540 Loerrach; Doernliweg 33, CH-4125 Riehen; 4,  
Rue de Montreux, F-68300 St. Louis y Schwarzwaldstrasse 15, 79418  
Schlengen.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.

⑤

## PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006336Fecha: 11/06/04Publicación Internacional No. WO 2005/000846 A1Fecha: 06/01/05

⑥

Título (54) "HEXAHIDROPIRIDOISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE LA DPP-IV"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

⑧

## Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

20/06/03

(31) Número de Solicitud

03013405.0

⑨

Comprobante de Pago No. 05-88.895Fecha: 17-11-05

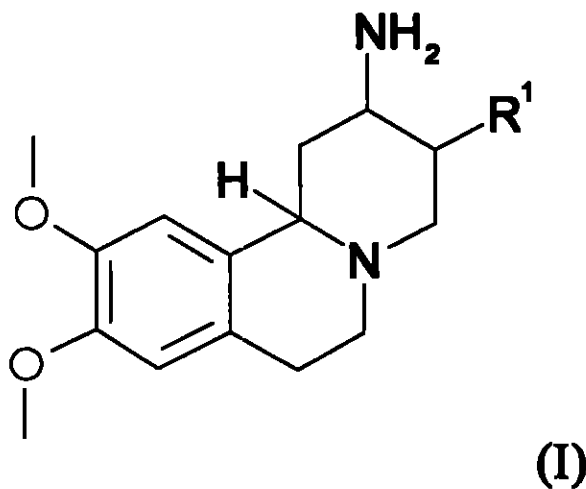
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ 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 reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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 con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 05126707 00000000  
Fecha (HNB) : 2005-12-15 10:16:13  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88.695  
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

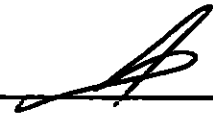
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE         | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|---------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| LLORED A Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 39077333 | 17/11/2005 | 120.00        |
| LLORED A Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 41400621 | 17/11/2005 | 32,832,000.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 443,000.       |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 443,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

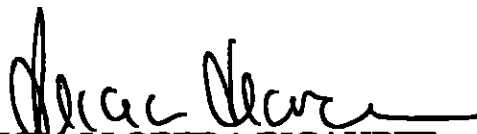
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

2

**ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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 esta 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.

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

**TRADUCCION OFICIAL No.**

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

**AUTENTICACION OFICIAL**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: 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 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

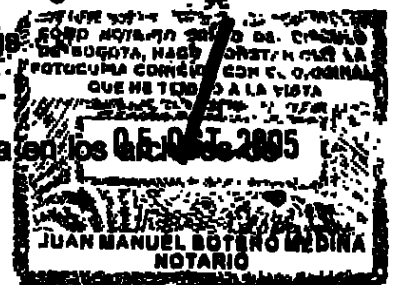
de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Egge

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

*Maria Mercedes Uribe*  
**Maria Mercedes Uribe**  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Minjusticia



MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

258651

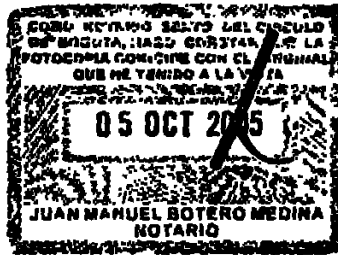
*Plaza Unicoechea*  
CITA FIRMA APARECE EN EL  
BOLETIN DESEMPLEA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

ZONA SET-3 P 12

*Lucas*

JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.



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.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; Instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Dado y firmado

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia. In all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize them to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators or to appeal, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by and through whom appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17<sup>th</sup> day of August 2008.  
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner  
Holder of procuratorship

Denise Strebel  
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza  
Basilea

{ss

Switzerland  
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, 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 Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; 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.

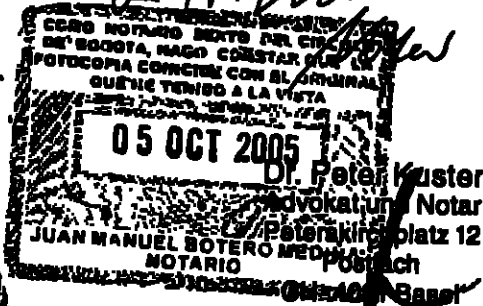
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y a quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; 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 está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)



Allg. Prot. - 20

6

OFFICIAL AUTHENTICATION  
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. J. P. Müller*

3. in his/her function as *Att. Notar*

4. and certified by the seal of the *Genève*

Certified: **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

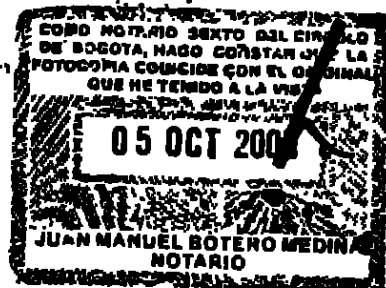
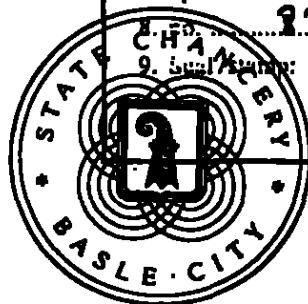
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **2235 / 11 276**

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *R. Egg*  
*Ruedi Egg*



Folio 8 extracted  
9, 10 together  
a

| Expediente No                       |                            | No de Folio |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------|
| Item                                | 05126707                   |             |
|                                     | No de unidades             | ✓           |
| 1                                   | CD                         |             |
| 2                                   | DVD                        |             |
| 3                                   | REVISTA                    |             |
| 4                                   | LIBRO                      |             |
| 5                                   | PERIODICO                  |             |
| 6                                   | DISQUETES                  |             |
| 7                                   | SOBRE DE MANILA ✕          | 1           |
| 8                                   | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |             |
| 9                                   | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |             |
| 10                                  | OTROS:                     |             |
| Observaciones: Sobre sin documentar |                            |             |

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2004/006336

## A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4745 A61P5/50

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 A61P

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)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                    | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| P, X        | WO 03/055881 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>Julio 10, 2003 (2003-07-10)<br>Resumen; reivindicaciones; ejemplos, e.g. nos. 44<br>60-68, 80-85. | 1-22                              |
| A           | US 6 172 081 B1 (DAMON ROBERT)<br>Enero 9 de 2001 (2001-01-09)<br>Resumen; reivindicaciones,                                            | 1-22                              |
| A           | US 4 550 114 A (WHITE JOHN F)<br>Octubre 29, 1985 (1985-10-29)<br>Resumen; reivindicaciones.                                            | 1-22                              |

☐ 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

24 de Septiembre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

04/10/2004

Nombre y dirección de 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

Weisbrod, T

# **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2004/006336

## **Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 18-20 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados de los compuestos.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

## **Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)**

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**  
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2004/006336

| Documento de patente<br>citado en el reporte de<br>búsqueda |          |    | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de<br>patentes |            |      | Fecha de<br>publicación |
|-------------------------------------------------------------|----------|----|----------------------|-----------------------------------------|------------|------|-------------------------|
| WO                                                          | 03055881 | A  | 10-07-2003           | WO                                      | 03055881   | A1   | 10-07-2003              |
|                                                             |          |    |                      | US                                      | 2003149071 | A1   | 07-08-2003              |
|                                                             |          |    |                      | US                                      | 2004176406 | A1   | 09-09-2004              |
| US                                                          | 6172081  | B1 | 09-01-2001           |                                         | NINGUNA    |      |                         |
| US                                                          | 4550114  | A  | 29-10-1985           | GB                                      | 2134108    | A, B | 08-08-1984              |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/006336

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4745 A61P5/50

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                            | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| P,X        | WO 03/055881 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>10 July 2003 (2003-07-10)<br>Abstract; claims; examples, e.g. nos. 44,<br>60-68, 80-85. | 1-22                  |
| A          | US 6 172 081 B1 (DAMON ROBERT)<br>9 January 2001 (2001-01-09)<br>Abstract; claims.                                            | 1-22                  |
| A          | US 4 550 114 A (WHITE JOHN F)<br>29 October 1985 (1985-10-29)<br>Abstract; claims.                                            | 1-22                  |



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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

24 September 2004

Date of mailing of the international search report

04/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2004/006336

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 18-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006336

13

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 03055881                               | A  | 10-07-2003          | WO 03055881 A1             | 10-07-2003          |
|                                           |    |                     | US 2003149071 A1           | 07-08-2003          |
|                                           |    |                     | US 2004176406 A1           | 09-09-2004          |
| US 6172081                                | B1 | 09-01-2001          | NONE                       |                     |
| US 4550114                                | A  | 29-10-1985          | GB 2134108 A , B           | 08-08-1984          |

46

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Enero 6 de 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/000846 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:  
A61K 31/4745, A61P 5/50

C07D 471/04,

(74) Agente: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2004/006336

(22) Fecha de Registro Internacional:

Junio 11 de 2004 (11.06.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

03013405.0

Junio 20 de 2003 (20.06.2003)

EP

(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

Publicado:

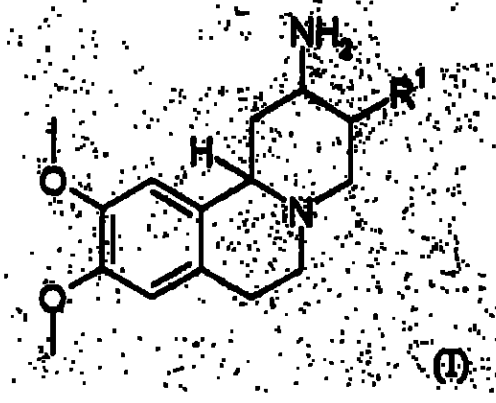
- con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(72) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BOEHRINGER, Markus [CH/CH]; Dachweg 4, CH-4313 Mochlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH]; Aeusserer Baslerstrasse 51, CH-4125 Riehen (CH). LUEBBERS, Thomas [DE/DE]; Talweg 10a, 79540 Loerrach (DE). MATTEL, Patrick [CH/CH]; Doernliweg 33, CH-4125 Riehen (CH). NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 4, Rue de Montreux, F-68300 St. Louis (FR). WESSEL, Hans, Peter [DE/DE]; Schwarzwaldstrasse 15, 79418 Schliengen (DE).

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

(54) Título: "HEXAHIDROPIRIDOISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE LA DPP-IV"



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido en la descripción y en las reivindicaciones y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV, por ejemplo diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, y el trastorno en la tolerancia de la glucosa.

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

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
6 January 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/000846 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 471/04,  
A61K 31/4745, A61P 5/50

(74) Agent: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse  
124, CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:  
PCT/EP2004/006336

(22) International Filing Date: 11 June 2004 (11.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
03013405.0 20 June 2003 (20.06.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): FHOFF-  
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse  
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOEHRINGER,  
Markus [CH/CH]; Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin  
(CH). KUHN, Bernd [DE/CH]; Aeusserer Baselstrasse  
51, CH-4125 Riehen (CH). LUEBBERS, Thomas  
[DE/DE]; Talweg 10a, 79540 Loerrach (DE). MATTEI,  
Patrizio [CH/CH]; Doernliweg 33, CH-4125 Riehen (CH).  
NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 4, Rue de Montreux,  
F-68300 St. Louis (FR). WESSEL, Hans, Peter [DE/DE];  
Schwarzwaldstrasse 15, 79418 Schliengen (DE).

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

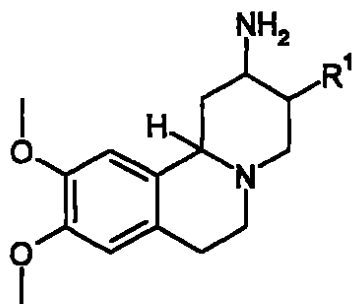
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE,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

Published:

— with international search report

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: HEXAHYDROPYRIDOISOQUINOLINES AS DPP-IV INHIBITORS



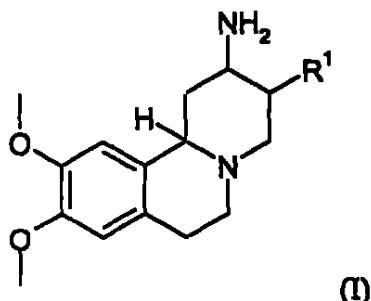
(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R<sup>1</sup> is 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.

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

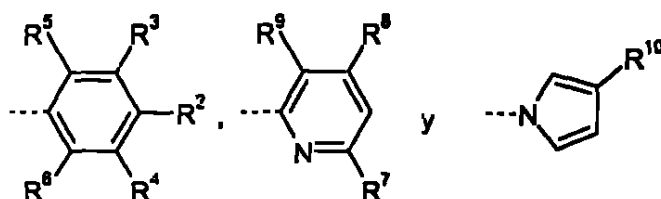
Reivindicaciones

## 1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

5 R<sup>1</sup> se elige entre



R<sup>2</sup> es hidrógeno o alcoxi inferior;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado,

10 halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no sean todos hidrógeno;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior o alquilo inferior halogenado; con la condición de que R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no

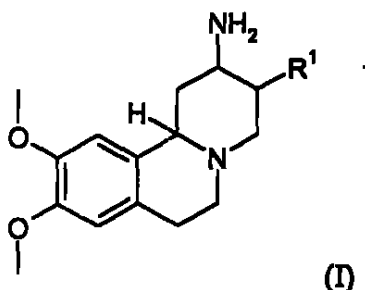
15 sean todos hidrógeno;

R<sup>10</sup> es alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

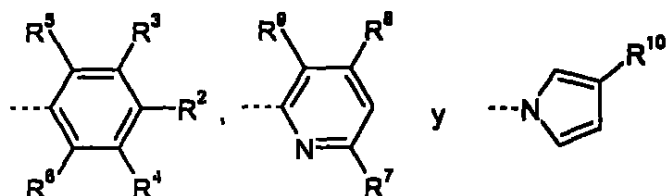
2. Compuestos según la reivindicación 1 que se ajustan a la fórmula (I)

- 64 -



en la que

R<sup>1</sup> se elige entre



5 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alcoxi inferior;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no sean todos hidrógeno;

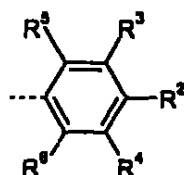
10 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R<sup>10</sup> es alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, en la

15 que R<sup>1</sup> es



y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados definidos en las reivindicaciones 1 ó 2.

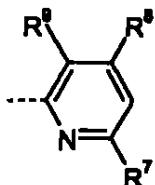
4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno y  $R^3$  es alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, halógeno o cicloalquilo.

5. Compuestos según la reivindicación 4, en los que  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno y  $R^3$  es alquilo inferior, alquilo inferior halogenado o halógeno.

6. Compuestos según la reivindicación 3, en los que  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^3$  y  $R^6$  con independencia entre sí son alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, halógeno o cicloalquilo.

7. Compuestos según la reivindicación 3, en los que  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^3$  y  $R^6$  con independencia entre sí son alquilo inferior o halógeno.

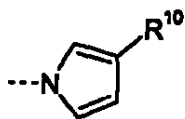
8. Compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, en los que  $R^1$  es



y  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  tienen los significados definidos en las reivindicaciones 1 ó 2.

9. Compuestos según la reivindicación 8, en los que  $R^7$  y  $R^9$  son hidrógeno y  $R^8$  es alquilo inferior o alcoxi inferior.

10. Compuestos según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que  $R^1$  es



y R<sup>10</sup> tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 ó 2.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, elegidos entre el grupo formado por:

- 5 clorhidrato de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
- rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3(R)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 10 9,10-dimetoxi-3(S)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ilamina,
- rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- 15 9,10-dimetoxi-3(S)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3(R)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ilamina,
- rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- 20 9,10-dimetoxi-3(S)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3(R)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ilamina,
- 25 *rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(6-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(6-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,

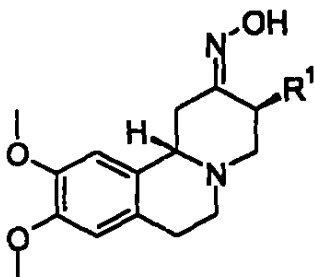
- rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(5-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(5-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- 5 *rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3(R)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(R)-  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3(S)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(S)-  
10 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ilamina,
- rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(3-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(3-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- 15 *rac*-3 $\beta$ -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-3 $\beta$ -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- rac*-3 $\beta$ -(4-etil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-  
20 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-3 $\beta$ -(4-etil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-  
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- rac*-3 $\beta$ -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- 25 *rac*-3 $\beta$ -(3-ciclopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-3 $\beta$ -(6-metoxi-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,

- rac*-3 $\beta$ -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,  
*rac*-3 $\beta$ -(3-isopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,  
 5 *rac*-3 $\beta$ -(3-ciclopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,  
*rac*-3 $\beta$ -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,  
*rac*-3 $\beta$ -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
 10 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,  
*rac*-3 $\beta$ -(4-metoxi-2-metil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,  
*rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(3-metil-pirrol-1-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -  
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,  
 15 clorhidrato de la *rac*-3 $\beta$ -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,-  
 4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,  
 clorhidrato de la *rac*-3 $\beta$ -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,-  
 4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,  
*rac*-[2-(2 $\alpha$ -amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-  
 20 pirido[2,1-a] isoquinolin-3 $\beta$ -il)-piridin-4-il]-metanol,  
 clorhidrato de la *rac*-3 $\beta$ -(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-di-  
 metoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-  
 2 $\alpha$ -ilamina,  
*rac*-3 $\beta$ -(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-  
 25 11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, elegidos entre el grupo formado por:
- 9,10-dimetoxi-3(R)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 5 9,10-dimetoxi-3(S)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3(S)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 9,10-dimetoxi-3(R)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 10 *rac*-3 $\beta$ -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-3 $\beta$ -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- 15 *rac*-3 $\beta$ -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-3 $\beta$ -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- clorhidrato de la *rac*-3 $\beta$ -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- 20 clorhidrato de la *rac*-3 $\beta$ -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-3 $\beta$ -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\beta$ -ilamina,
- 25 *rac*-3 $\beta$ -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,
- rac*-9,10-dimetoxi-3 $\beta$ -(3-metil-pirrol-1-il)-1,3,4,6,7,11b $\beta$ -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 $\alpha$ -ilamina,

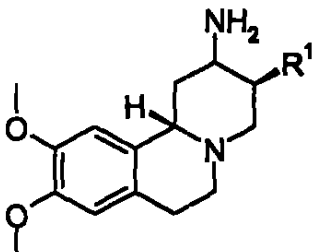
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, dicho proceso consiste en convertir un  
5 compuesto de la fórmula



en la que  $R^1$  tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 ó 2;

en un compuesto de la fórmula (I)



(I)

10

en la que  $R^1$  tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 ó 2.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 cuando se obtienen mediante un proceso  
15 definido en la reivindicación 13.

15. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV.

18. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV, por ejemplo diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, trastorno en la tolerancia de la glucosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hipertensión, enfermedades en las que un agente diurético tenga un efecto beneficioso, obesidad y/o síndrome metabólico o protección de las células  $\beta$ , dicho método consiste en administrar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 a un ser humano o a un animal.

19. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV.

20. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el trastorno en la tolerancia de la glucosa, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la hipertensión, las enfermedades en las que un agente diurético pueda tener un

- 72 -

efecto beneficioso, la obesidad y/o el síndrome metabólico o la protección de las células  $\beta$ .

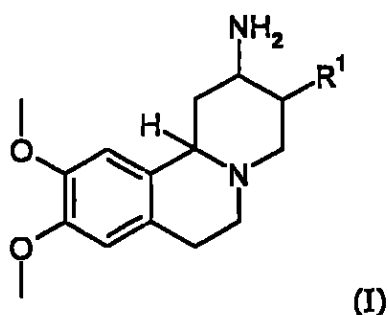
21. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para la fabricación de  
5 medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV.

22. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de  
10 medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el trastorno en la tolerancia de la glucosa, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la hipertensión, las enfermedades en las que un  
15 agente diurético pueda tener un efecto beneficioso, la obesidad y/o el síndrome metabólico o la protección de las células  $\beta$ .

23. Los nuevos compuestos, procesos y métodos así como el uso de tales compuestos fundamentalmente del modo descrito en la presente.

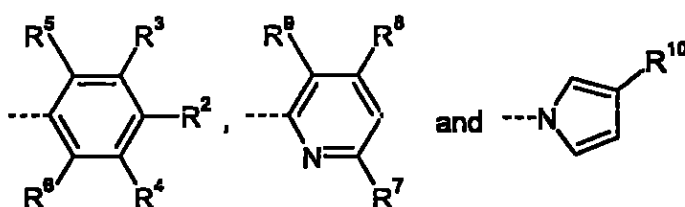
Claims

## 1. Compounds of formula (I)



wherein

5  $R^1$  is selected from



$R^2$  is hydrogen or lower alkoxy;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$  are each independently selected from hydrogen, lower alkyl, halogenated lower alkyl, halogen or cycloalkyl; provided that  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$  are not  
10 all hydrogen;

$R^7$ ,  $R^8$  and  $R^9$  are each independently hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower hydroxyalkyl or halogenated lower alkyl; provided that  $R^7$ ,  $R^8$  and  $R^9$  are not all hydrogen;

$R^{10}$  is lower alkyl or halogenated lower alkyl;

15 and pharmaceutically acceptable salts thereof

## 2. Compounds according to claim 1 having the formula (I)

