

- 9,10-dimethoxy-3(S)-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ylamine,
- 9,10-dimethoxy-3(R)-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ylamine,
- 5 *rac*-9,10-dimethoxy-3 β -(6-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ylamine,
- rac*-9,10-dimethoxy-3 β -(6-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ylamine,
- rac*-9,10-dimethoxy-3 β -(5-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ylamine,
- 10 *rac*-9,10-dimethoxy-3 β -(5-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ylamine,
- rac*-9,10-dimethoxy-3 β -(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ylamine,
- 15 9,10-dimethoxy-3(R)-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ylamine,
- 9,10-dimethoxy-3(S)-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ylamine,
- rac*-9,10-dimethoxy-3 β -(3-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ylamine,
- 20 *rac*-9,10-dimethoxy-3 β -(3-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ylamine,
- rac*-3 β -(4-ethyl-pyridin-2-yl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ylamine,
- 25 *rac*-3 β -(4-ethyl-pyridin-2-yl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ylamine,
- rac*-3 β -(4-ethyl-phenyl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ylamine,
- rac*-3 β -(4-ethyl-phenyl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ylamine,
- 30 *rac*-3 β -(2,5-dimethyl-phenyl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ylamine,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

rac-[2-(2 α -amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3 β -yl)-pyridin-4-yl]-methanol,

25 *rac*-3 β -(4-fluoromethyl-pyridin-2-yl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ylamine hydrochloride,

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

and pharmaceutically acceptable salts thereof

12. Compounds according to any of claims 1 to 10, selected from the group consisting of:

9,10-dimethoxy-3(R)-m-tolyl-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ylamine,

5 9,10-dimethoxy-3(S)-m-tolyl-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ylamine,

9,10-dimethoxy-3(S)-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ylamine,

10 9,10-dimethoxy-3(R)-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ylamine,

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

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

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

rac-3 β -(2,5-dimethyl-phenyl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ylamine,

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

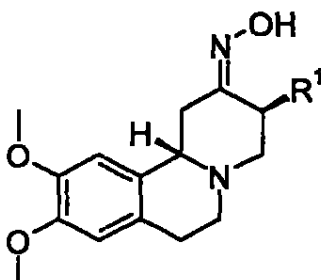
rac-3 β -(3-fluormethyl-phenyl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b β -hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ylamine,

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

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

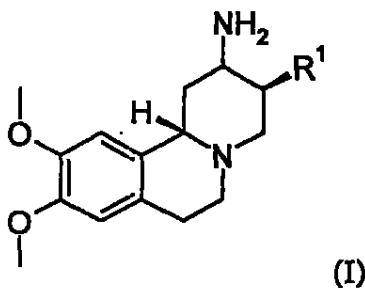
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. A process for the manufacture of compounds of formula (I) as defined in any of
5 claims 1 to 12, which process comprises converting a compound of the formula



wherein R¹ is as defined in claims 1 or 2;

into a compound of formula (I)



10 wherein R¹ is as defined in claims 1 or 2.

14. Compounds according to any of claims 1 to 12 when manufactured by a process according to claim 13.

15 15. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 to 12 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

16. Compounds according to any of claims 1 to 12 for use as therapeutic active substances.

17. Compounds according to any of claims 1 to 12 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV.

18. 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, inflammatory bowel disease, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, hypertension, diseases wherein a diuretic agent has a beneficial effect, obesity, and/or metabolic syndrome or β -cell protection, which method comprises administering a compound according to any of claims 1 to 12 to a human being or animal.

19. The use of compounds according to any of claims 1 to 12 for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV.

20. The use of compounds according to any of claims 1 to 12 for the treatment and/or prophylaxis of diabetes, non-insulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, inflammatory bowel disease, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, hypertension, diseases wherein a diuretic agent has a beneficial effect, obesity, and/or metabolic syndrome or β -cell protection.

21. The use of compounds according to any of claims 1 to 12 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV.

22. The use of compounds according to any of claims 1 to 12 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diabetes, non-insulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, inflammatory bowel disease, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, hypertension, diseases wherein a diuretic agent has a beneficial effect, obesity, and/or metabolic syndrome or β -cell protection.

23. 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 PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Case 21784	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006336	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20.06.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/04, A61K31/4745, A61P5/50																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 8 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 8 hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 08.12.2004	Fecha de terminación de este reporte 29.06.2005																									
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4463	Funcionario autorizado Weisbrod T. Teléfono No. +49 89 2399-8931																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas 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):

Descripción, Páginas

1-45 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-23 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ listado de secuencia (especificar)

☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ secuencia que enumera (especificar)

☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:
- ☐ toda la solicitud internacional
 - ☒ las reivindicaciones Nos. 18-20, 23
- porque:
- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 18-20 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada
 - ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 23 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 reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 23
 - ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
 - la forma escrita ☐ no ha sido suministrada
 - ☐ no cumple con la norma
 - la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada
 - ☐ no cumple con la norma
 - ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
 - ☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-22
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-22
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-17, 21, 22
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

Revelaciones no-escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

Re Item I

Bases de la opinión

La solicitud se dirige a

- (i) hexahidropiridoisoquinolinas de fórmula (I) (reivindicaciones 1-12 y 14),
- (ii) un proceso para su preparación (reivindicación 13),
- (iii) composiciones farmacéuticas que comprende compuestos (I) (reivindicación 15),
- (iv) el uso médico de compuestos (I) (reivindicaciones 16-17 y 21-22),
- (v) los métodos terapéuticos correspondientes (reivindicaciones 18-20), e
- (vi) incorporaciones "sustancialmente según se describen en el presente anteriormente (reivindicación 23).

Re Item III

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

- 1 Las reivindicaciones 18-20 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).
- 2 La ISA no ha expedido un reporte de búsqueda para la reivindicación 23 por la razón dada bajo el párrafo VIII.4 a continuación.

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(II) respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; menciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

- 1 Se hace referencia a los siguientes documentos.

D1: WO 03/055881 A, 10 de julio de 2003

D2: US-B-6 172 0811, 9 de enero de 2001

D3: US-A-4 550 114, 29 de octubre de 1985

D1 fue publicado después de la fecha de prioridad. Bajo la presunción de que la prioridad es válida para la materia reivindicada dicho documento no es considerado como técnica anterior bajo la Regla 64.1 PCT.

40

2 Novedad

- 2.1 D2 se relaciona entre otros con tetrahidroisoquinolina-3-ilcarbonilpirrolidinas como inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). El documento no es relevante a la pregunta de novedad de la solicitud, porque las hexahidropiridoisoquinolinas (I) no son reveladas en el presente.**

D3 se relaciona con ciertas hexahidropiridoisoquinolinas como antagonistas del adrenoreceptor. Estos compuestos (I) difieren de aquellos de D3 al menos a través del 3-sustituyente R¹ adicional. Esta materia reivindicada por lo tanto es novedosa sobre D3.

En vista de D2 y D3 la solicitud cumple con el criterio de novedad.

- 2.2 D1 se relaciona con las hexahidropiridoisoquinolinas como inhibidores de DPP-IV. Estos compuestos (I) generalmente ya están comprendidos dentro de los compuestos de D1. El documento, sin embargo, no ejemplifica compuestos (I) con los sustituyentes específicos R² a R¹⁰ según se definen en esta reivindicación 1. Por lo tanto, no parecería relevante a la pregunta de novedad de estas reivindicaciones en la fase regional. El documento, sin embargo, podría ser relevante a las preguntas de nivel inventivo y unidad de invención si la fecha reivindicada de prioridad no pudiese ser reconocida.**

3 Nivel Inventivo

- 3.1 La solicitud describe la síntesis de ciertos compuestos (I) y muestra que dichos compuestos actúan como inhibidores de DPP-IV (la solicitud, página 15). En concordancia, los compuestos reivindicados son considerados útiles en el tratamiento de tolerancia reducida a la glucosa, diabetes tipo II, y otras condiciones patológicas.**
- 3.2 En el momento, el documento D2 es considerado como el estado de la técnica más relevante, porque muestra ya compuestos de la actividad inhibitoria de DPP-IV. En vista de D2 el problema implícito en la solicitud puede ser visto en la disposición de Inhibidores de DPP-IV adicionales. Debido a las profundas diferencias estructurales de estos compuestos (I) y los compuestos de D2 y las diferencias estructurales de los compuestos de D3 y su efecto farmacológico diferente, estos compuestos (I) no parecen obvios en vista de esta técnica anterior. Por consiguiente, parece que esta materia objeto reivindicada comprende un nivel inventivo.**

43

41

4 Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 18-20 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re ítem VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No.	Fecha de publicación	Fecha de presentación	Fecha de prioridad
Patente No.	(día/mes/año)	(día/mes/año)	(reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 03/055881 A	10.07.2003	20.12.2002	27.12.2001

Re ítem VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

La técnica anterior relevante revelada en D2 y D3 no se menciona en la descripción, ni estos documentos son identificados ahí (Regla 5.1(a)(ii) PCT).

Re ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

La solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 6 PCT por las siguientes razones.

- 1 Al término "inferior" usado en las reivindicaciones le falta claridad respecto al máximo número de átomos de carbono que distingue a los "grupos inferiores" de los grupo no inferiores. Esta objeción puede superarse insertando en las reivindicaciones la definición de "inferior" proporcionada en la descripción, páginas 2-3. Se le recuerda al solicitante que la definición exacta del término objetado en la descripción solo no es suficiente para que las reivindicaciones sean claras.

44

- 2 Esta reivindicación 14 no agrega ninguna característica técnica a las características de las reivindicaciones 1-12 de donde la reivindicación se define como dependiente. En este contexto, se le recuerda al solicitante que posiblemente compuestos conocidos no pueden ser considerados novedosos por un proceso posiblemente alternativo para su preparación. Por consiguiente, la reivindicación 14 es superflua, resultando así en una falta de concisión de este capítulo reivindicatorio.
- 3 Las reivindicaciones 17-19 y 21 serán objetadas bajo el Artículo 6 del PCT, porque la solicitud terapéutica es definida funcionalmente por un mecanismo de acción, que no permite ninguna aplicación práctica en la forma de un tratamiento real, definido de una condición patológica. Además, la expresión vaga "asociado" en la frase "para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP-IV" se agrega a la no claridad del alcance de las reivindicaciones. Finalmente, la expresión "tal como" usada en la reivindicación 18 no tiene ningún efecto limitante sobre el alcance de la reivindicación. Las condiciones patológicas que siguen a esta expresión son superfluas, resultando así una falta de concisión de la reivindicación. Estas objeciones pueden superarse si las reivindicaciones estuviesen dirigidas a las condiciones específicas mencionadas v.g. en las reivindicaciones 18 o 20.
- 4 La reivindicación 23 será objetada bajo el Artículo 6 en combinación con la Regla 6.2(a) PCT porque se refiere a la descripción. Además, la frase vaga "sustancialmente según se describe en el presente más adelante" hace que la reivindicación sea incomprensible. Por lo tanto, una búsqueda y un examen significativos no son posibles para esa reivindicación.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21784	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA18	
International application No. PCT/EP2004/006336	International filing date (day/month/year) 11.06.2004	Priority date (day/month/year) 20.06.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/04, A61K31/4745, A61P5/50		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. ✓ 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ✓ ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 08.12.2004	Date of completion of this report 29.06.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 8937 Weistbrodt T. 	

44

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-45 as originally filed

Claims, Numbers

1-23 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

47

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006336

45

Box No. 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. 18-20,23
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 18-20 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. 23 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet
 - ☐ 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. 23
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

46

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006336

Box No. 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	1-22
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17,21,22
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/006336

Re Item I

Basis of the opinion

The application is directed to

- (i) hexahydropyrdoisoquinolines of formula (I) (claims 1-12 and 14),
- (ii) a process for their preparation (claim 13),
- (iii) pharmaceutical compositions comprising compounds (I) (claim 15),
- (iv) the medical use of compounds (I) (claims 16-17 and 21-22),
- (v) the corresponding therapeutic methods (claims 18-20), and
- (vi) embodiments "substantially as described hereinbefore" (claim 23).

Re Item III

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

- 1 Claims 18-20 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).
- 2 The ISA has not issued a search report for claim 23 for the reason given under paragraph VIII.4 below.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step r industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 Reference is made to the following documents.

D1: WO 03/055881 A, 10 July 2003.
D2: US-B-6 172 0811, 9 January 2001.
D3: US-A-4 550 114, 29 October 1985.

D1 was published after the priority date. Under the presumption that the priority is valid for the claimed matter the said document is not considered as prior art under Rule 64.1 PCT.

48

2 Novelty

- 2.1 D2** relates inter alia to tetrahydroisoquinolin-3-ylcarbonylpyrrolidines as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors. The document is not relevant to the question of novelty of the application, because hexahydropyridoisoquinolines (I) are not disclosed therein.

D3 relates to certain hexahydropyridoisoquinolines as adrenoceptor antagonists. The present compounds (I) differ from those of **D3** at least through the additional 3-substituent R^1 . The present claimed matter is thus novel over **D3**.

In view of **D2** and **D3** the application complies with the criterion of novelty.

- 2.2 D1** relates to hexahydropyridoisoquinolines as DPP-IV inhibitors. The present compounds (I) are already generally comprised within the compounds of **D1**. The document, however, does not exemplify compounds (I) with the specific substituents R^2 to R^{10} as defined in present claim 1. Therefore, it would not appear relevant to the question of novelty of the present claims in the regional phase. The document, however, might become relevant to the questions of inventive step and unity of invention if the claimed date of priority could not be acknowledged.

3 Inventive Step

- 3.1** The application describes the synthesis of certain compounds (I) and shows that such compounds act as inhibitors of DPP-IV (the application, page 15). Accordingly, the claimed compounds are considered useful in the treatment of impaired glucose tolerance, diabetes type II, and further pathological conditions.
- 3.2** At present the document **D2** is considered as most relevant state of the art, because it shows already compounds of DPP-IV inhibitory activity. In view of **D2** the problem underlying the application may be seen in the provision of further DPP-IV inhibitors. Due to the profound structural differences of the present compounds (I) and the compounds of **D2**, and the structural differences of the compounds of **D3** and their different pharmacological effect, the present compounds (I) do not appear obvious in view of this prior art. Consequently, the present claimed matter appears to involve an inventive step.

51

4 Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 18-20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 03/055881 A	10.07.2003	20.12.2002	27.12.2001

Re Item VII

Certain defects in the international application

The relevant background art disclosed in D2 and D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein (Rule 5.1(a)(ii) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not comply with requirements of Article 6 PCT for the following reasons.

- 1 The term "lower" used in the claims lacks clarity with regard to the maximum number of carbon atom which distinguishes "lower groups" from non-lower groups. This objection may be overcome by inserting into the claims the definition of "lower" provided in the description, pages 2-3. The applicant is reminded that the exact definition of the objected term in the description alone is not sufficient for the claims to be clear.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/006336

- 2 Present claim 14 does not add any technical feature to the features of claims 1-12 from which the claim is defined as dependent. In this context, the applicant is reminded that possibly known compounds cannot be rendered novel by a possibly alternative process for their preparation. Consequently, claim 14 is superfluous, thereby resulting in a lack of conciseness of the present set of claims.
- 3 Claims 17-19 and 21 are to be objected under Article 6 PCT, because the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action, which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. Furthermore, the vague expression "associated" in the phrase "for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV" adds to the unclarity of the scope of the claims. Finally, the expression "such as" used in the claim 18 has no limiting effect on the scope of the claim. The pathological conditions following this expression are superfluous, thereby resulting in a lack of conciseness of the claim. These objections may be overcome if the claims were directed to the specific conditions listed e.g. in claims 18 or 20.
- 4 Claim 23 is to be objected under Article 6 in combination with Rule 6.2(a) PCT for referring to the description. In addition the vague phrase "substantially as described hereinbefore" renders the claim incomprehensible. Therefore, a meaningful search and examination is not possible for that claim.

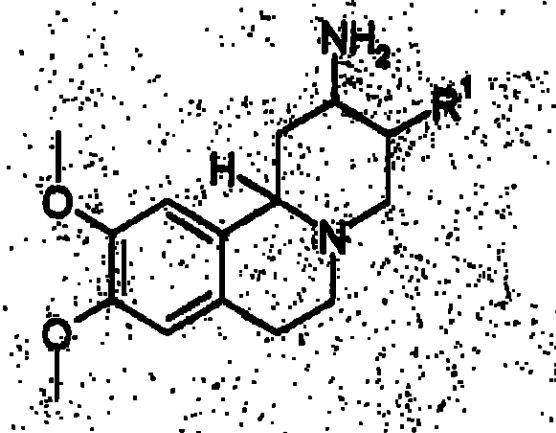
**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

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.

HEXAHIDROPIRIDOISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE LA DPP-IV**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)

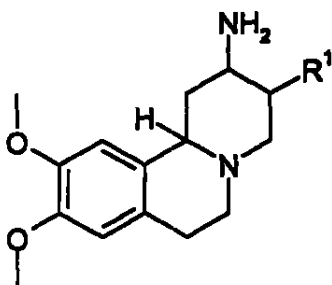


en la que R^1 tiene el significado definido en la descripción y en las reivindicaciones y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV, por ejemplo diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, y el trastorno en la tolerancia de la glucosa.

HEXAHIDROPIRID ISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE LA DPP-IV

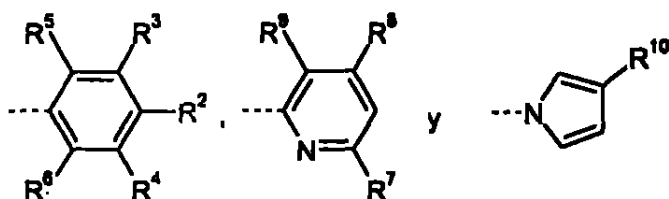
La presente invención se refiere a nuevos derivados de la pirido[2,1-a]isoquinolina, a su obtención y a su uso como medicamentos.

En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

R¹ se elige entre



10 R² es hidrógeno o alcoxi inferior;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean todos hidrógeno;

15 R⁷, R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior o alquilo inferior halogenado; con la condición de que R⁷, R⁸ y R⁹ no sean todos hidrógeno;

R¹⁰ es alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La enzima dipeptidil-peptidasa IV (EC.3.4.14.5, abreviada en los siguiente con las siglas DPP-IV) interviene en la regulación de las actividades de diversas hormonas. En particular, la DPP-IV degrada eficaz y rápidamente el péptido
5 1 de tipo glucagón (GLP-1), que es uno de los estimulantes más potentes de la producción y secreción de insulina. La inhibición de la DPP-IV potenciaría el efecto del GLP-1 endógeno y conduciría a mayores concentraciones de insulina en plasma. En los pacientes que sufren trastornos de
10 tolerancia de glucosa y diabetes mellitus de tipo 2, una concentración más elevada de insulina en plasma moderaría el peligro de la hiperglucemia y por consiguiente reduciría el riesgo de lesión en los tejidos. Por ello se ha sugerido que los inhibidores de la DPP-IV son los fármacos indicados para
15 el tratamiento del trastorno en la tolerancia de la glucosa y de la diabetes mellitus del tipo 2 (p.ej. Villhauer, WO98/19998). Otras referencias técnicas referidas a este contexto podrán encontrarse en los documentos siguientes WO 99/38501, DE 19616486, DE 19834591, WO 01/40180, WO 01/55105,
20 US 6110949, WO 00/34241 y US6011155.

Hemos encontrado nuevos inhibidores de la DPP-IV que reducen eficazmente los niveles de glucosa en plasma. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, en
25 particular de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y/o del trastorno en la tolerancia de la glucosa, así como otros estados en los que la amplificación de la acción de un péptido, normalmente inactivado, por acción de

la DPP-IV se traduce en un beneficio terapéutico. De modo sorprendente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en el tratamiento y/o profilaxis de la obesidad, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis
5 ulcerosa, enfermedad de Crohn y/o síndrome metabólico o protección de las células β . Además, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes diuréticos y para el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión. De modo inesperado, los compuestos de la presente invención des-
10 pliegan propiedades terapéuticas y farmacológicas mejoradas si se comparan con otros inhibidores, conocidos en la técnica, de la DPP-IV, por ejemplo p.ej. en los apartados de la farmacocinética y de la biodisponibilidad.

A menos que se indique lo contrario, se establecen las
15 siguientes definiciones para ilustrar y definir los significados y el alcance de varios términos empleados para describir la invención.

En esta especificación, el término "inferior" se utiliza para designar un grupo que contiene de uno a seis, con
20 preferencia de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo e yodo, siendo preferidos el flúor, bromo y cloro. El halógeno más preferido es el flúor.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros
25 grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos

de carbono. El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a seis átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término puede ilustrarse además con los ejemplos siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo, etcétera. Los restos alquilo inferior preferidos son el metilo y el etilo, siendo preferido en especial el metilo.

El término "alquilo inferior halogenado" indica un grupo alquilo inferior en el que por lo menos uno de los hidrógenos del grupo alquilo inferior se ha sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con mayor preferencia flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenado preferidos están el trifluormetilo, difluormetilo, fluormetilo y clorometilo, siendo preferido en especial el fluormetilo.

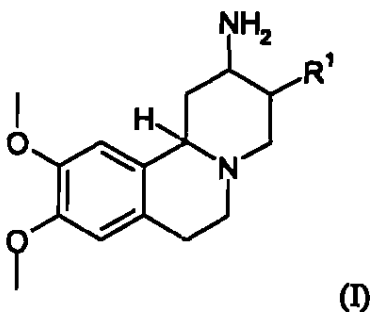
El término "alcoxi" indica el grupo $R'-O-$, en el que R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" indica el grupo $R'-O-$, en el que R' es alquilo inferior. Son ejemplos de grupo alcoxi inferior el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi, siendo preferido en especial el metoxi.

El término "cicloalquilo" indica un resto carbocíclico monovalente de tres a seis, con preferencia de tres a cinco átomos de carbono. Este término se ilustra además con los restos por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y

ciclohexilo, siendo preferidos el ciclopropilo y el ciclobutilo. Tales restos cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos, con independencia entre sí, por alquilo inferior o por halógeno.

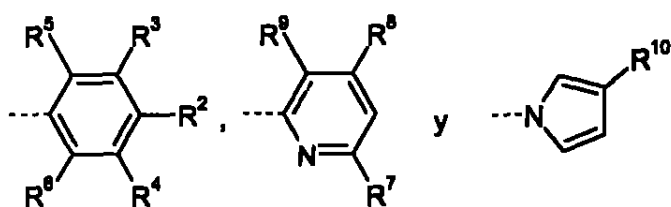
5 El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético,
10 ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico, ácido p-toluenosulfónico, etcétera, que no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas con ácidos son los formiatos, los maleatos, los citratos, los clorhidratos, los bromhidratos y las sales
15 del ácido metanosulfónico, siendo preferidos en especial los clorhidratos.

En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos que se ajustan a la fórmula (I)



20 en la que
R¹ se elige entre

- 7 -



R^2 es hidrógeno o alcoxi inferior;

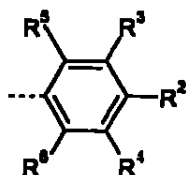
R^3 , R^4 , R^5 y R^6 con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 no sean todos hidrógeno;

R^7 , R^8 y R^9 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; con la condición de que R^7 , R^8 y R^9 no sean todos hidrógeno;

R^{10} es alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de ejecución, R^1 es



en la que R^2 es hidrógeno o alcoxi inferior y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 no sean todos hidrógeno.

El resto alcoxi inferior preferido R^2 es el metoxi.

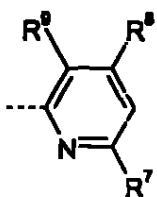
Los restos alquilo inferior preferidos de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son el metilo, etilo e isopropilo, siendo especialmente preferido el metilo. El resto alquilo inferior halogenado

preferido de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es el fluormetilo. El resto halógeno preferido de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es el cloro. El resto cicloalquilo preferido de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es el ciclopropilo.

En una forma de ejecución preferida, R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^3 es alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, halógeno o cicloalquilo, siendo especialmente preferidos el alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, el alquilo inferior halogenado, por ejemplo fluormetilo o el halógeno, por ejemplo cloro.

En otra forma de ejecución preferida, 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, siendo especialmente preferido el alquilo inferior, por ejemplo metilo o el halógeno, por ejemplo cloro.

En otra forma de ejecución de la presente invención, R^1 es



en la que R^7 , R^8 y R^9 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior o alquilo inferior halogenado; con la condición de que R^7 , R^8 y R^9 no sean todos hidrógeno.

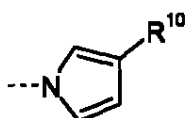
Los restos alquilo inferior preferidos de R^7 , R^8 y R^9 son el metilo y el etilo, siendo especialmente preferido el metilo. El resto alcoxi inferior preferido de R^7 , R^8 y R^9 es el metoxi.

- 9 -

En una forma preferida de ejecución, R^7 y R^9 son hidrógeno y R^8 es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, o alcoxi inferior, por ejemplo metoxi.

En otra forma preferida de ejecución, R^7 y R^9 son hidrógeno y R^8 es hidroxialquilo inferior, por ejemplo hidroximetilo, o alquilo inferior halogenado, por ejemplo fluor-

metilo. En otra forma de ejecución más de la presente invención, R^1 es



10

en la que R^{10} es alquilo inferior o alquilo inferior halogenado.

Los restos alquilo inferior preferidos R^{10} son el metilo y el etilo, siendo especialmente preferido el metilo. El resto alquilo inferior halogenado preferido R^{10} es el fluormetilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula general (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

clorhidrato de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,-

11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina,

rac-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2 β -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,

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 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pi-
 rido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
 9,10-dimetoxi-3(S)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pi-
 rido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
 5 9,10-dimetoxi-3(R)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pi-
 rido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -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(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,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(6-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
 15 *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(6-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(5-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(5-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
 20 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -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,
 25 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(R)-ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,

- rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
5 *rac*-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(4-etil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(4-etil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-
10 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -he-
xahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(3-ciclopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
15 *rac*-3 β -(6-metoxi-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -he-
xahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(3-isopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
20 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(3-ciclopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
25 *rac*-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(4-metoxi-2-metil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,

rac-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-pirrol-1-il)-1,3,4,6,7,11b β -
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
 clorhidrato de la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,-
 4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
 5 clorhidrato de la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,-
 4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-[2-(2 α -amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-
 pirido[2,1-a] isoquinolin-3 β -il)-piridin-4-il]-metanol,
 clorhidrato de la *rac*-3 β -(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-di-
 10 metoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
 2 α -ilamina,
rac-3 β -(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-
 11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula
 general (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

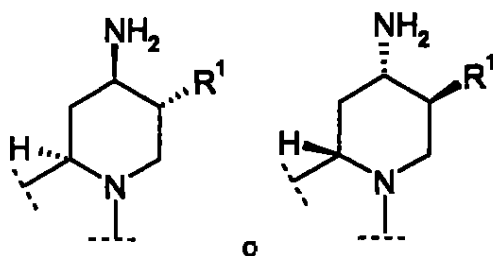
9,10-dimetoxi-3(R)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pi-
 rido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
 9,10-dimetoxi-3(S)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pi-
 20 rido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
 9,10-dimetoxi-3(S)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(S)-
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
 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,
 25 *rac*-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,

- rac*-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
5 clorhidrato de la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,-
4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
clorhidrato de la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,-
4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
10 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-pirrol-1-il)-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

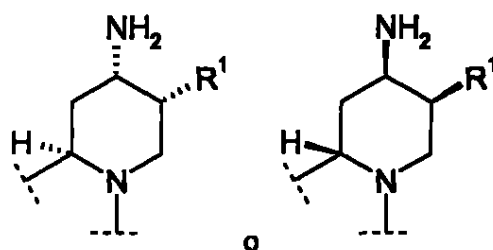
Los compuestos de la fórmula I tienen tres átomos de
carbono asimétricos o más y pueden existir en forma de
enantiómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros,
racematos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. La
20 invención abarca todas estas formas.

En una forma preferida de ejecución, R¹ y el hidrógeno
de la posición 11b del esqueleto de la pirido[2,1a]isoquino-
lina están en configuración *cis*, mientras que el grupo amino
de la posición 2 del esqueleto de la pirido[2,1a]isoquinolina
25 está en configuración *trans*, es decir

- 14 -



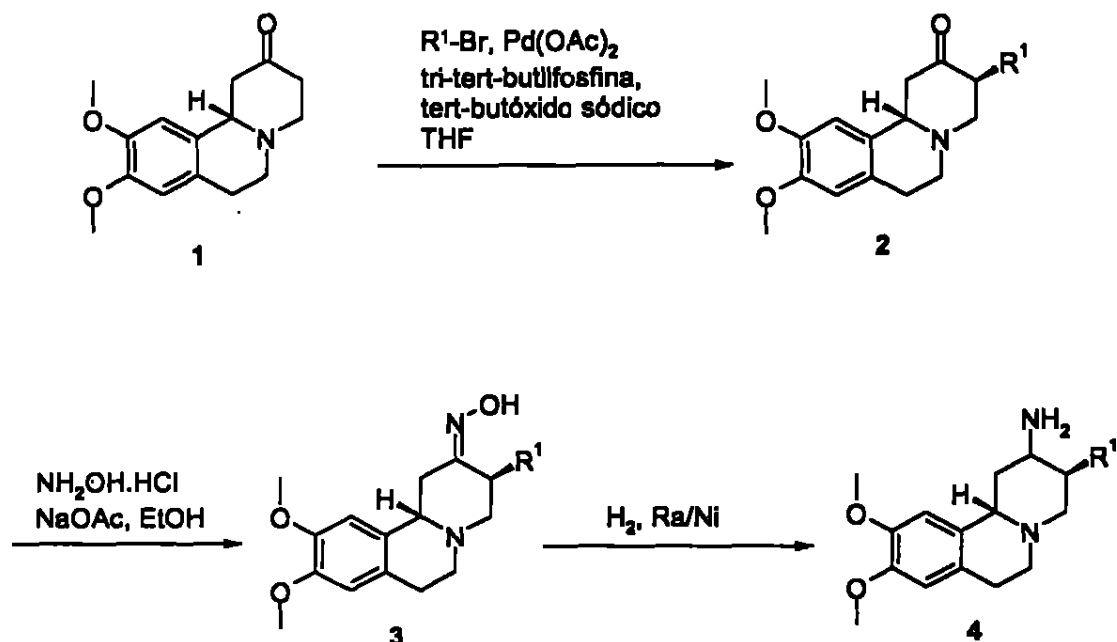
En otra forma de ejecución preferida, R^1 , el grupo amino de la posición 2 y el hidrógeno de la posición 11b del esqueleto de la pirido[2,1a]isoquinolina están todos en una configuración cis, es decir



Se observará que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales con la condición de que los derivados sean capaces de convertirse de nuevo en los compuestos originales "in vivo".

La presente invención se refiere además a un proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I. Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse del modo indicado en los siguientes esquemas 1 y 2:

Esquema 1



La síntesis de los derivados 3-fenilo y 3-piridilo 4 se representa en el esquema 1 y puede llevarse a cabo utilizando la cetona 1 como material de partida, un compuesto bien conocido de la técnica [Chem. Ber. 95, 2132 (1962)]. La reacción de 1 con un haluro de arilo conduce a una reacción mediada por metal y en condiciones apropiadas (base, exclusión de oxígeno) a las aril- y heterocaril-cetonas 3. Los reactivos metálicos preferidos son los catalizadores de paladio.

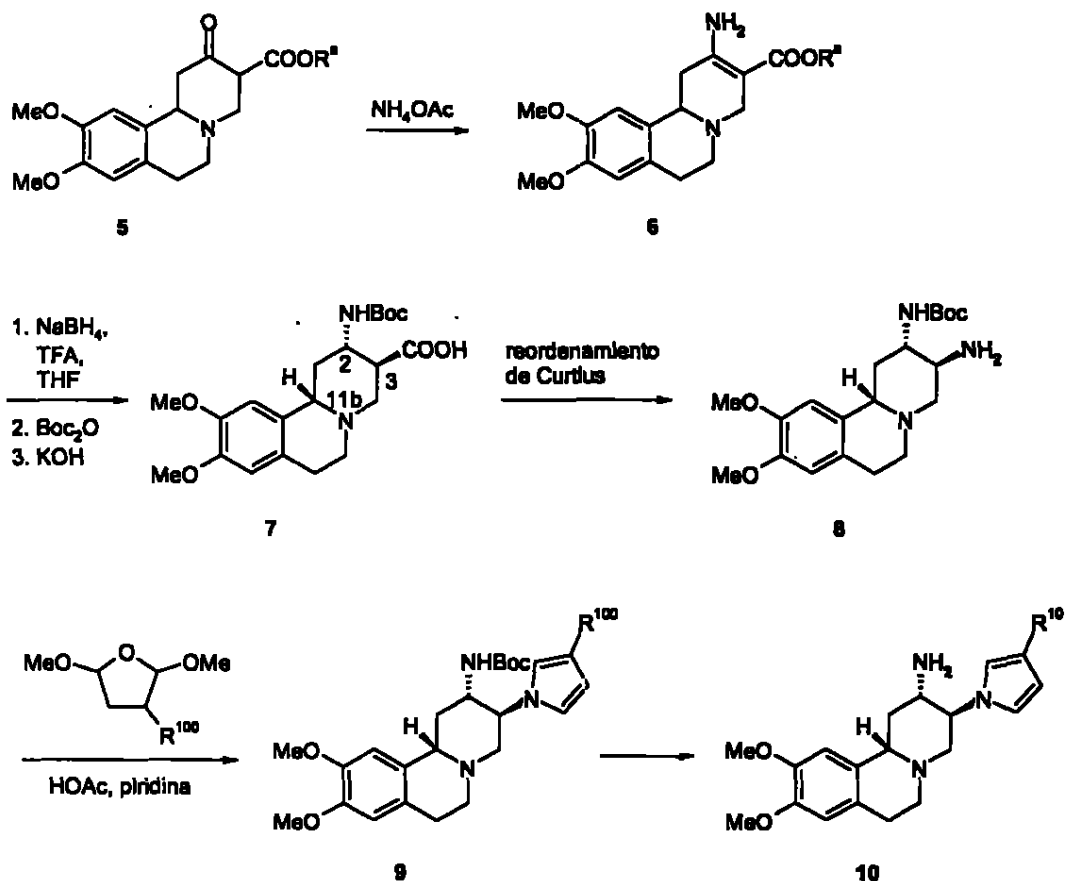
Las cetonas se convierten seguidamente en grupos funcionales amino por métodos ya conocidos. Una posibilidad consiste en la conversión del grupo ceto en una oxima de la fórmula 3 empleando el clorhidrato de la hidroxilamina y acetato sódico en un disolvente, por ejemplo el etanol. Las oximas pueden reducirse p.ej. por hidrogenación catalítica, obteniéndose los compuestos finales 4.

El isómero 2α , 3β , $11b\beta$ suele ser el producto predo-

minante que se separa fácilmente del otro estereoisómero por cromatografía.

La separación de la mezcla de enantiómeros en sus componentes quirales puede realizarse por cromatografía a través de una fase quiral.

Esquema 2



R^a = metilo o etilo; R^{100} = R^{10} o $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{101}$, siendo R^{101} = H, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado.

La síntesis de los derivados pirrol-1-ilo 10 se describe en el esquema 2 y parte del β -cetoéster 5 (R^a = metilo o etilo), un compuesto bien conocido de la técnica (Helv. Chim. Acta 1958, 41, 119). La reacción de 5 con acetato amónico en un disolvente, por ejemplo metanol, permite obtener el β -enamino-éster 6, que se reduce, con preferencia

con borhidruro sódico/ácido trifluoracético, para obtener el correspondiente β -amino-éster. A continuación se convierte el grupo amino en el carbamato de tert-butilo y se hidroliza el grupo éster utilizando una base, con preferencia el hidróxido
5 sódico o potásico en una mezcla agua/tetrahidrofurano, para obtener el ácido 7. El isómero $2\alpha,3\beta,11b\beta$ de 7 es el producto predominante y se separa fácilmente de los demás diastereo-isómeros posibles, p.ej. por cristalización.

Se convierte el ácido 7 en la amina 8 mediante un
10 reordenamiento de Curtius. Una estrategia preferida para realizar esta conversión consiste en una secuencia de dos etapas, en la que en primer lugar se calienta el ácido con una mezcla de difenilfosforil-azida, una base (p.ej. trietil-amina) y 2-(trimetilsilil)-etanol, en un disolvente, por
15 ejemplo tolueno, a una temperatura de 70-110 °C. Seguidamente se desprotege el producto intermedio carbamato de 2-(trimetilsilil)-etilo con un fluoruro, p.ej. fluoruro de tetrabutilamonio, en THF a una temperatura de 50°C (*Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3515).

20 La reacción de la amina 8 con un 2,5-dimetoxitetra-hidrofurano oportunamente sustituido en ácido acético/piridina (*J. Org. Chem.* 1998, 63, 6715) a una temperatura de 100 °C permite obtener el compuesto 9, que se convierte en el compuesto final de la fórmula 10 aplicando métodos ya
25 conocidos de la técnica.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula (I) ya definidos anteriormente, cuando se obtienen con arreglo al procedimiento recién definido.

Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos 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, trastorno en la tolerancia de la glucosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad y/o síndrome metabólico o protección de las células β , con preferencia la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y/o el trastorno en la tolerancia de la glucosa. Además, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes diuréticos o para el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido anteriormente y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a compuestos ya definidos anteriormente destinados a actuar como sustancias activas terapéuticas, en especial sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV, por ejemplo diabetes, especialmente la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, trastorno de la tolerancia de la glucosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad y/o síndrome metabólico o protección de las células β , con preferencia para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y/o trastorno

en la tolerancia de la glucosa. La invención se refiere además a compuestos ya definidos anteriormente para el uso como agentes diuréticos o para el uso como sustancias activas terapéuticas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV, por ejemplo diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el trastorno en la tolerancia de la glucosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad y/o síndrome metabólico o protección de las células β , con preferencia para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y/o trastorno en la tolerancia de la glucosa, dicho método consiste en administrar un compuesto ya definido anteriormente a un ser humano o a un animal. La invención se refiere además a un método para el tratamiento y/o profilaxis ya definido anteriormente, en el que la enfermedad es la hipertensión o en el que un agente diurético tiene un efecto beneficioso.

La invención se refiere además al uso de los compuestos ya definidos anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV, por ejemplo diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el trastorno en la tolerancia de la glucosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad y/o síndrome metabólico o protección de las células β , con preferencia para el tratamiento y/o

profilaxis de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y/o del trastorno en la tolerancia de la glucosa. La invención se refiere además al uso ya definido anteriormente, en el que la enfermedad es la hipertensión o al uso como
5 agente diurético.

La invención se refiere además al uso de los compuestos ya definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV, por ejemplo diabetes, en
10 particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, trastorno en la tolerancia de la glucosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad y/o síndrome metabólico o protección de las células β , con preferencia para el tratamiento y/o profilaxis
15 de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y/o del trastorno en la tolerancia de la glucosa. Tales medicamentos contienen un compuesto ya definido anteriormente. La invención se refiere además al uso ya definido anteriormente, en el que la enfermedad es la hipertensión o al uso para la
20 fabricación de agentes diuréticos.

En el contexto de los métodos y usos definidos anteriormente, en una forma preferida de ejecución se contemplan las siguientes enfermedades: diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el trastorno
25 en la tolerancia de la glucosa, la obesidad y/o el síndrome metabólico o la protección de las células β , con preferencia la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y/o el trastorno en la tolerancia de la glucosa.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos indicados a continuación, por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. El experto en la materia ya conoce las condiciones de reacción apropiadas para cada una de las etapas de reacción. Los materiales de partida son productos comerciales o son compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los métodos descritos seguidamente o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

10 Los siguientes ensayos se realizan con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I.

La actividad de los inhibidores de la DPP-IV se comprueba con la DPP-IV natural humana obtenida a partir de plasma humano recogido o de DPP-IV humana recombinante. Se
15 recoge el plasma humano citrato de diferentes donantes, se filtra a través de una membrana de 0,2 micras en condiciones estériles y se congelan bruscamente partes alícuotas de 1 ml que se almacenan seguidamente a -120°C hasta el momento de su utilización. En el ensayo colorimétrico de la DPP-IV se
20 utilizan como fuente de enzima de 5 a 10 µl de plasma humano y en el ensayo fluorimétrico 1,0 µl de plasma humano en un volumen total de ensayo de 100 µl. Se clona el cDNA de la secuencia de aminoácidos de 31 a 766 de la DPP-IV humana, restringida en el extremo N terminal y el dominio transmembrana, con la *Pichia pastoris*. Se expresa la DPP-IV humana y
25 se purifica del medio de cultivo empleando cromatografía de columna convencional, incluida la cromatografía de exclusión de tamaño y la cromatografía aniónica y catiónica. La pureza

del preparación enzimático final de Coomassie blue SDS-PAGE es $> 95 \%$. En el ensayo colorimétrico de la DPP-IV se utilizan como fuente de enzima 20 ng de la DPP-IV humana rec. y en el ensayo fluorimétrico 2 ng de la DPP-IV humana rec. en un volumen total de ensayo de 100 μl .

En el ensayo fluorigénico se utiliza como sustrato la Ala-Pro-7-amido-4-trifluormetilcumarina (Calbiochem No 125 510). Se almacena a -20°C hasta el momento de su utilización una solución patrón 20 mM en DMF al 10 % en H_2O . En las determinaciones de la IC_{50} se utiliza una concentración final de sustrato de 50 μM . En los ensayos para determinar los parámetros cinéticos, tales como K_m , V_{max} , K_i , la concentración de sustrato varía entre 10 μM y 500 μM .

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

La fluorescencia se detecta en un espectrómetro de luminiscencia Perkin Elmer LS 50B en una longitud de onda de excitación de 400 nm y una longitud de onda de emisión de 505 nm. en continuo cada 15 segundos durante 10-30 minutos. Las constantes de velocidad inicial se calculan para ajustar mejor la regresión lineal.

La absorción del pNA liberado del sustrato colorimétrico se detecta en una aparato Packard SpectraCount a 405 nm de modo continuo cada 2 minutos durante 30-120 minutos. Las constantes de velocidad inicial se calculan para
5 ajustar mejor la regresión lineal.

Los ensayos de actividad en la DPP-IV se realizan en placas de 96 hoyos a 37°C en un volumen total de ensayo de 100 µl. El tampón de ensayo consiste en 50 mM de Tris/HCl, pH 7,8 que contiene 0,1 mg/ml de BSA y 100 mM de NaCl. Se
10 disuelven los compuestos a ensayar en DMSO del 100 %, se diluyen hasta la concentración deseada en DMSO al 10 % en H₂O. La concentración final de DMSO en el ensayo es del 1 % (v/v). En esta concentración, la inactivación de la enzima provocada por el DMSO es < 5 %. Los compuestos se preincuban
15 con la enzima (10 minutos a 37°C) o no se preincuban. Las reacciones enzimáticas se inician con la aplicación de sustrato, seguida por un mezclado inmediato.

Las determinaciones IC₅₀ de los compuestos ensayados se calculan por el mejor ajuste de regresión no lineal de la
20 inhibición de la DPP-IV por lo menos en 5 concentraciones diferentes del compuesto. Los parámetros cinéticos de la reacción de la enzima se calculan por lo menos en 5 concentraciones distintas de sustrato y por lo menos con 5 concentraciones distintas del compuesto ensayado.

25 Los compuestos de la presente invención presentan valores IC₅₀ de 0,1 nM a 10 µM, con mayor preferencia de 0,1 a 100 nM, tal como se indica en la tabla siguiente:

Ejemplo	IC ₅₀ [μM]
2	0,029
9	0,0115
30	0,005
33	0,0054
35	0,0042

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéu-
ticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos,
p.ej. en forma de preparados farmacéuticos para la
administración por vía enteral, parenteral o tópica. Pueden
5 administrarse por ejemplo por vía oral, p.ej. en forma de
tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina
dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía
rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral,
p.ej. en forma de soluciones inyectables o de soluciones de
10 infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos,
cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La fabricación de los preparados farmacéuticos puede
efectuarse por un método que es familiar a los expertos en la
materia y consiste en incorporar los compuestos descritos de
15 la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, op-
cionalmente combinados con otras sustancias terapéuticamente
valiosas, a una forma de administración galénica junto
materiales excipientes idóneos, sólidos o líquidos, no
tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se
20 desea, junto con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales excipientes idóneos son no solo los materiales excipientes inorgánicos, sino también los orgánicos. Como materiales excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden
5 utilizarse por tanto la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etcétera. Para las cápsulas de gelatina blanda son excipientes idóneos, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos (sin
10 embargo, en función de la naturaleza del principio activo es posible que se pueda prescindir de los excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, etcé-
15 tera. Los materiales excipientes idóneos para las soluciones inyectables son por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles
20 semilíquidos o líquidos. Los materiales excipientes idóneos para preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los
25 derivados de celulosa.

En calidad de adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, saborizantes, sales para variar

la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad que se pretende controlar, la edad y el estado de salud del paciente concreto y del modo de administración y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria puede variar de 1 a 100 mg, en especial de 1 a 100 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso, el compuesto podrá administrarse en una o varias unidades de dosificación al día, p.ej. de 1 a 3 unidades de dosificación.

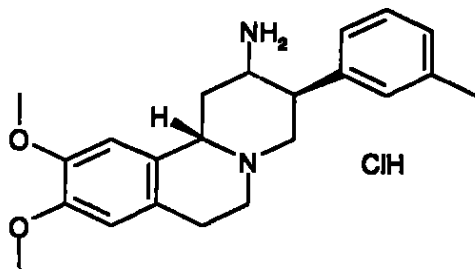
Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg de un compuesto de la fórmula I, con preferencia de 1 a 100 mg.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, con ellos no se pretende limitar en modo alguno el alcance de la misma.

20 Ejemplos:

Ejemplo 1

Clorhidrato de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,-6,7,11 β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina



a) *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-ona

En atmósfera de argón se disuelven el acetato de paladio (21 mg, 0,01 mmoles), el tert-butóxido sódico (276 mg, 2,87 mmoles) y la tri-tert-butilfosfina (23 mg, 0,115 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml). En una corriente de argón se añaden sucesivamente el 3-bromotolueno (164 mg, 0,957 mmoles) y la *rac*-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-benzo[a]quinolizina-2-ona (250 mg, 0,957 mmoles) y se agitan a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae 3 veces con éter. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera y se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el producto en bruto. Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice (éter), obteniéndose 139 mg (0,39 mmoles, 41 %) de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-ona en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM (ISP): 343,3 (M+H)⁺.

RMN-H¹ (CDCl₃) : δ = 7,29-7,24 (m, 1 H), 6,99-6,73 (m, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 3,96-3,92 (m, 1 H), 3,89-3,80 (m, 6 H, 2 grupos metoxi), 3,76-3,72 (m, 1 H), 3,43-3,38 (m, 1 H), 3,19-3,93 (m, 5 H), 2,79-2,64 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H, Ar-CH₃).

b) Clorhidrato de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-il-amina

Se disuelven la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,-

7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (62 mg), el NaOAc (16 mg) y el clorhidrato de la hidroxilamina (14 mg) en etanol (2 ml) y se agitan a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade agua (2 ml) y una aleación de Ni-Al (100 mg).

5 A esta suspensión se le añade por goteo el NaOH en forma de solución acuosa al 32 % (0,35 ml). Se desprende (libera) hidrógeno y la mezcla reaccionante se calienta. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade la misma cantidad de base y de aleación Ni-Al y se

10 agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas más. Se filtra la mezcla reaccionante y se extrae la solución 3 veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Por

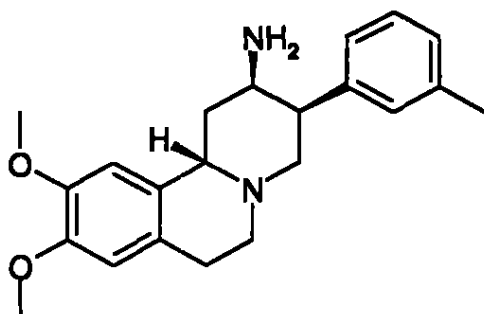
15 cromatografía a través de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH al 25 % en agua = 100/5/1) se obtiene el producto en forma de una mezcla de los diastereoisómeros cis y trans. Se disuelven las aminas en cloruro de metileno y se añade HCl en éter. Se evapora el disolvente, obteniéndose el producto (46 mg, 67 %)

20 en forma de sólido anaranjado.

EM (ISP): 353,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

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



a) *rac*-9,10-dimetoxi-3β-m-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona

A 80°C y con alto vacío se concentra por evaporación
5 una mezcla de acetato de paladio (1,72 g), *tert*-butóxido
sódico (22,01 g) y *rac*-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-benzo[a]quinolizina-2-ona (20,0 g) [D. Beke, C. Szantay, Chem. Ber. 95, 2132 (1962)] y se carga con argón de tres
a cinco veces. A temperatura ambiente y en atmósfera de argón
10 se añade tetrahidrofurano desgasificado (220 ml). Se agita la
mezcla reaccionante durante 15 minutos a temperatura ambiente
y se añaden simultáneamente con una jeringuilla la tri-*tert*-
butilfosfina (1,86 g) y el 3-bromotolueno (13,75 g). Se agita
la mezcla reaccionante a 20-25 °C en atmósfera de argón
15 durante 4 horas. Se vierte la mezcla reaccionante en bruto
sobre hielo/agua (1 l) y se separa el precipitado por filtra-
ción. Se extrae el líquido filtrado dos veces con éter de
metilo y *tert*-butilo. Se concentra la fase orgánica, se reúne
el residuo con el precipitado obtenido anteriormente y se
20 disuelven en cloruro de metileno, se lavan con agua y
salmuera. Se seca la capa orgánica con sulfato magnésico y se
filtra. Se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por
cromatografía de columna (gel de sílice, 325 g) empleando

como eluyente una mezcla de cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1, de este modo se obtiene la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona (11,9 g) en forma de sólido ligeramente amarillo.

5 EM (ISP): 352,4 (M+H)⁺.

b) Oxima de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona

A una suspensión de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona
10 (26,95 g) en etanol (500 ml) se le añade clorhidrato de la hidroxilamina (5,82 g) y acetato sódico (6,92 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4,5 horas y se le añade agua fría (1,5 l). Se separa el precipitado por filtración, se lava la torta con agua fría y se seca con P₂O₅
15 con alto vacío durante una noche, obteniéndose la oxima de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona (26,48 g) en forma de sólido incoloro.

EM (ISP): 367,4 (M+H)⁺.

20 c) *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2 β -ilamina

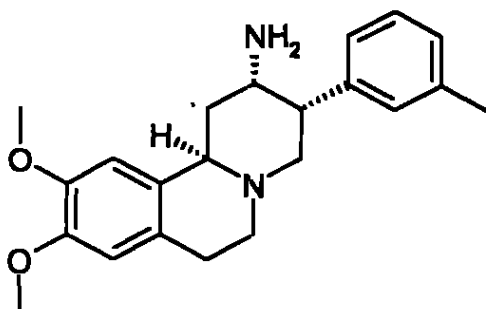
A una solución de la oxima de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona (30,2 g) en etanol/dioxano 1:1 (2400 ml) se le añade el
25 Ni Raney húmedo (150 g). Se concentra la mezcla reaccionante y se carga con hidrógeno, se añade mediante jeringuilla el NH₄OH conc. (45 ml) y se inicia la hidrogenación. Pasadas 4,5 horas a 1,1 bar y temperatura ambiente se filtra la mezcla

reaccionante a través de un filtro fino (¡atención!), se lava el catalizador con etanol y se concentra el líquido filtrado. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 95:5:0,5 y 90:10:0,9 de este modo se obtiene el compuesto epigrafiado (3,0 g) en forma de polvo amarillo. Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía.

EM (ISP): 353,4 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 3

9,10-dimetoxi-3(R)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2(S)-ilamina

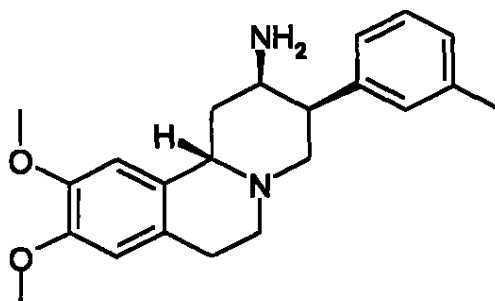


Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3β-m-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (ejemplo 2) a través de una columna Chiralpak AD empleando como eluyente etanol al 15 % en heptano. El tiempo de retención es de 115 minutos.

20 EM (ISP): 353,3 (M+H)⁺, [α]_D +156 ° (c 0,558, cloroformo).

Ejemplo 4

9,10-dimetoxi-3(S)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ilamina

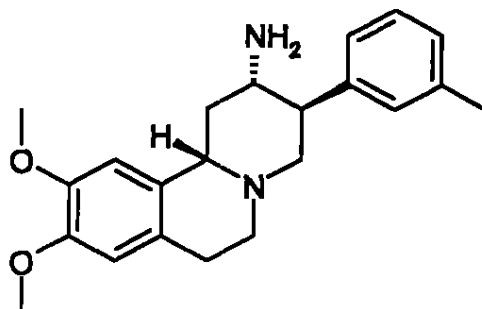


Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber
5 separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -m-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina (ejemplo 2) a través de una columna Chiralpak AD empleando como eluyente etanol al 15 % en heptano. El tiempo de retención es de 159 minutos.

10 EM (ISP): 353,3 (M+H)⁺, $[\alpha]_D$ -154° (c 0,523, cloroformo).

Ejemplo 5

rac-9,10-dimetoxi-3 β -m-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina



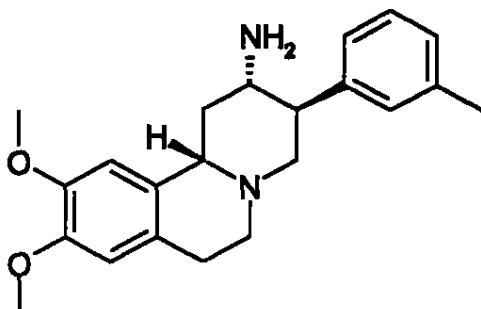
15

Se obtiene el producto en la cromatografía final descrita en el ejemplo 2, en la que se eluye como segundo compuesto (20,2 g) en forma de cristales ligeramente amarillos.

EM (ISP): 353,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

9,10-dimetoxi-3(S)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina



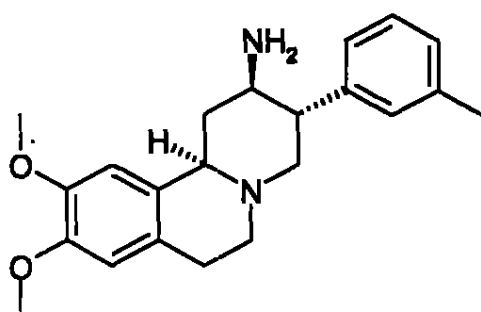
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -m-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina (ejemplo 5) a través de una columna Chiralpak AD empleando como eluyente isopropanol al 20 % en heptano. El tiempo de retención es de 270 minutos.

EM (ISP): 353,4 (M+H)⁺, $[\alpha]_D$ -57 ° (c 0,345, cloroforno).

Ejemplo 7

15 9,10-dimetoxi-3(R)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ilamina



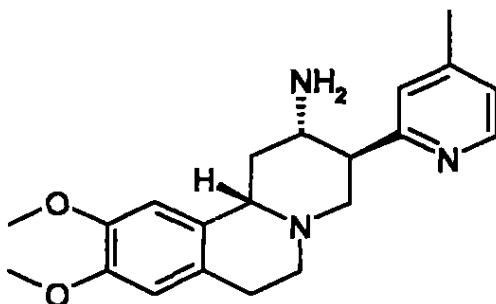
Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber

separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina (ejemplo 5) a través de una columna Chiralpak AD empleando como eluyente isopropanol al 20 % en heptano. El tiempo de retención es de 5 158 minutos.

EM (ISP): 353,4 (M+H)⁺, [α]_D +57 ° (c 0,545, cloroformo).

Ejemplo 8

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

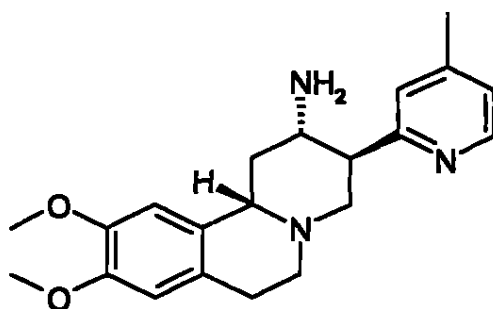


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo de color rojo anaranjado. Este producto se eluye en segundo lugar durante 15 la cromatografía (ver ejemplo 15).

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

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

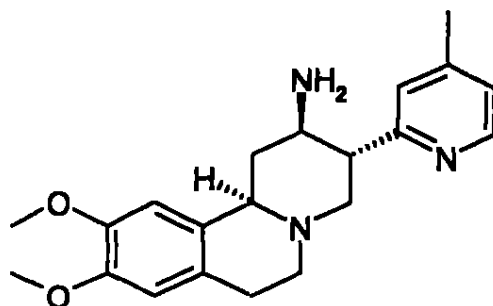


Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3β-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (ejemplo 8) a través de una columna Chiralpak AD empleando como eluyente isopropanol al 20 % en heptano. El tiempo de retención es de 350 minutos.

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺, [α]_D -67,5 ° (c 0,527, cloroforno).

10 **Ejemplo 10**

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

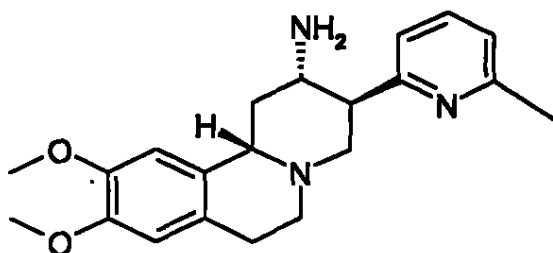


Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3β-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (ejemplo 8) a través de una columna Chiralpak AD empleando como eluyente isopropanol al 20 % en heptano. El tiempo de retención es de 200 minutos.

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺, [α]_D +68,8 ° (c 0,520, cloroformo).

Ejemplo 11

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

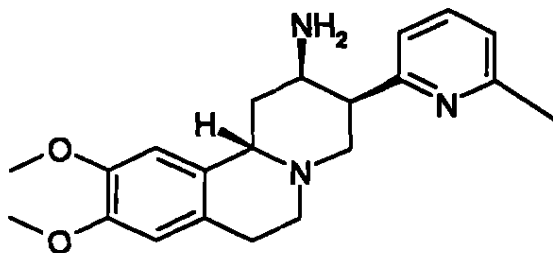


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo amarillo. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 12).

EM (ISP): 354,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

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

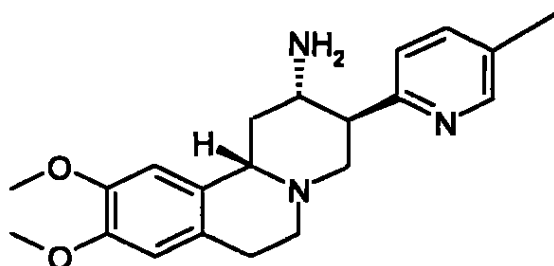


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo amarillo. Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 11).

EM (ISP): 354,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

rac-9,10-dimetoxi-3 β -(5-metil-piridin-2-il)-1,3,4,-
6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina.

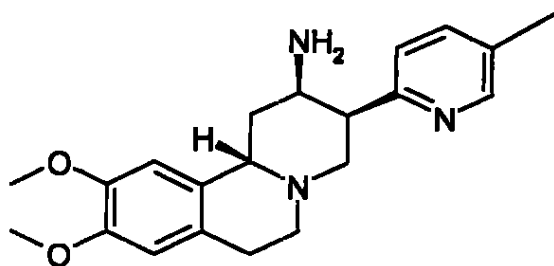


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 14).

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 14**

rac-9,10-dimetoxi-3 β -(5-metil-piridin-2-il)-1,3,4,-
6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina.

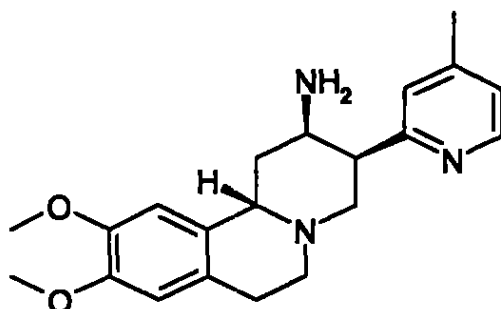


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 13).

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

20 *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,-

6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo de color anaranjado.

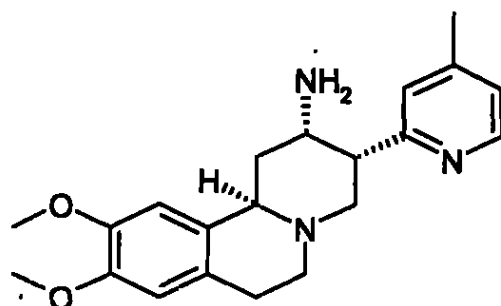
5 Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 8).

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

9,10-dimetoxi-3(R)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,-

10 6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina

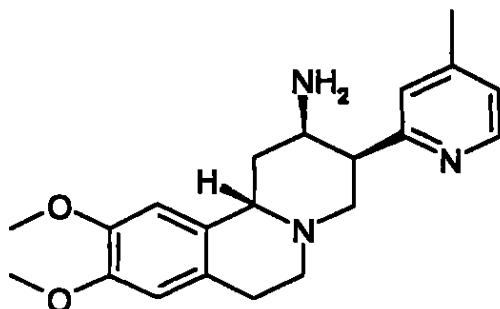
15 (ejemplo 15) a través de una columna Chiralpak AD empleando como eluyente etanol al 20 % en heptano. El tiempo de retención es de 200 minutos.

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺, $[\alpha]_D +129^\circ$ (c 0,511, cloro-

formo).

Ejemplo 17

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(R)-ilamina



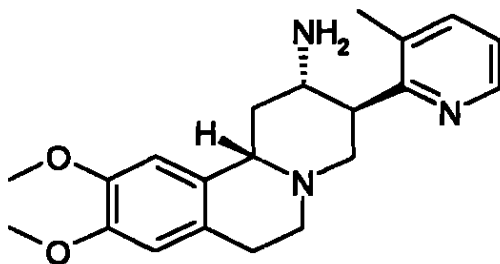
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber
separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,-
4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina
(ejemplo 15) a través de una columna Chiralpak AD empleando
10 como eluyente etanol al 20 % en heptano. El tiempo de
retención es de 159 minutos.

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺, $[\alpha]_D$ -127 ° (c 0,597, cloro-
formo).

Ejemplo 18

15 *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,-
7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina



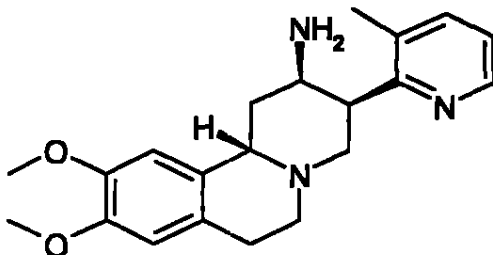
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al
ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este

producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 19).

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

5 *rac*-9,10-dimetoxi-3β-(3-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,-
7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina

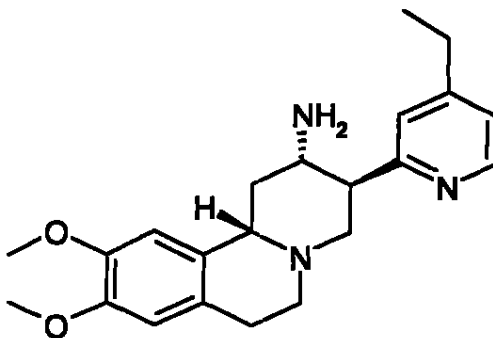


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este
10 producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 18).

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

15 *rac*-3β-(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,-
7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina



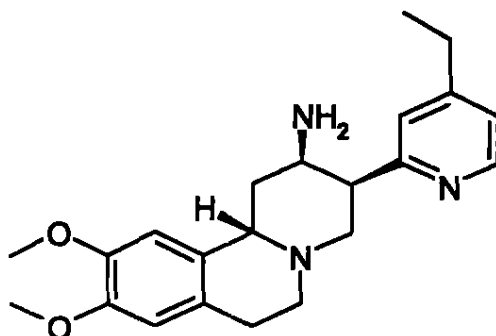
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía

(ver ejemplo 21).

EM (ISP): 368,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

5 *rac*-3β-(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-
11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina

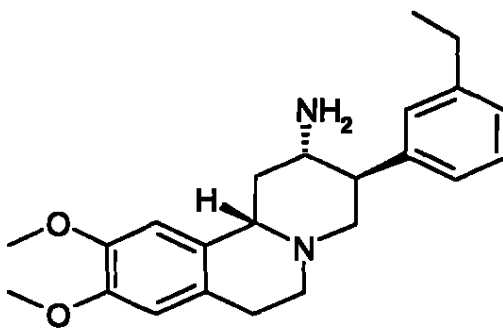


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al
ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este
producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía
10 (ver ejemplo 20).

EM (ISP): 368,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

rac-3β-(4-etil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-he-
xahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina



15

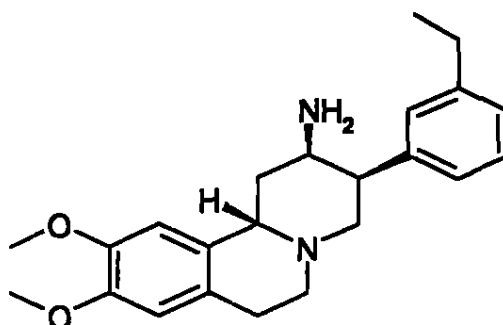
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al
ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este
producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía

(ver ejemplo 23).

EM (ISP): 367,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

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

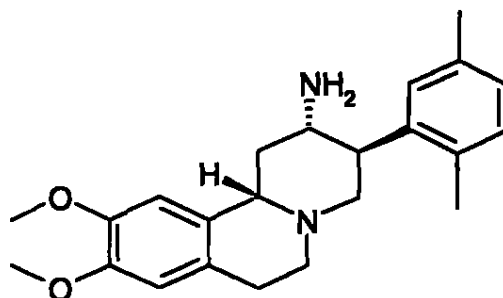


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 22).

EM (ISP): 367,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

rac-3β-(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina



15

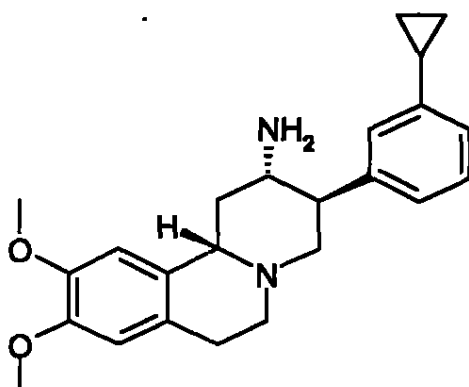
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía

(ver ejemplo 27).

EM (ISP): 367,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

rac-3β-(3-ciclopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-
5 11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina

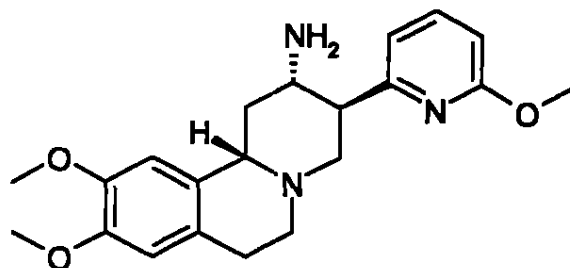


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al
ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este
producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía
10 (ver ejemplo 29).

EM (ISP): 379,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

rac-3β-(6-metoxi-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,-
7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina



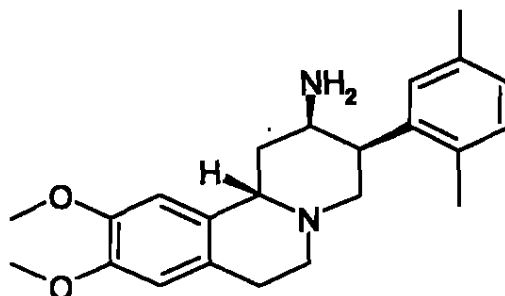
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al
ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate.

EM (ISP): 370,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

rac-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,-
7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina

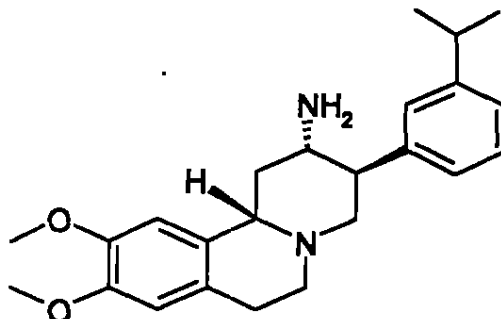


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al
ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este
producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía
(ver ejemplo 24).

EM (ISP): 367,3 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 28**

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



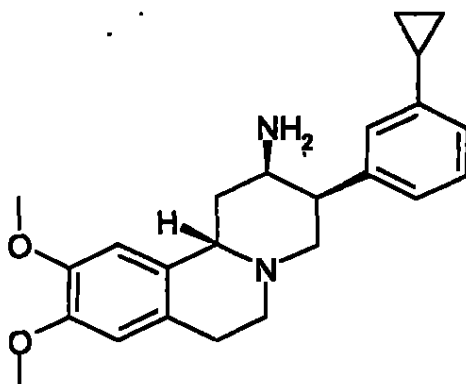
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al
ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate.

EM (ISP): 381,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

rac-3 β -(3-ciclopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-

11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina



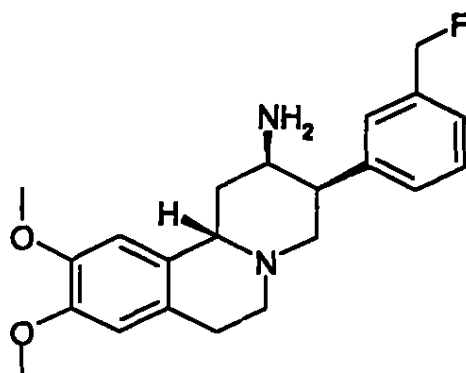
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 25).

EM (ISP): 379,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

rac-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-

10 11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina

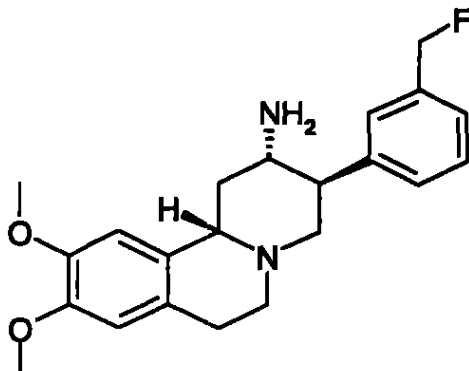


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 31).

EM (ISP): 371,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

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

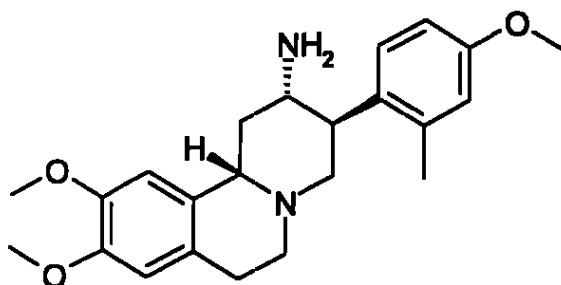


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 30).

EM (ISP): 371,3 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 32**

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

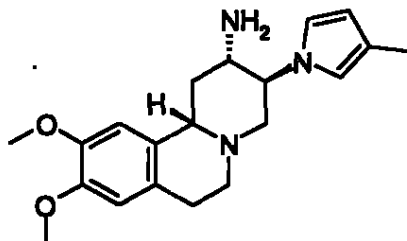


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate.

EM (ISP): 383,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

rac-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-pirrol-1-il)-1,3,4,6,7,-

11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina

a) 2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de etilo

5 Se agita a temperatura ambiente durante 5 h una mezcla de 9,10-dimetoxi-2-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de etilo (*Helv. Chim. Acta* 1958, 41, 119; 4,00 g, 12,0 mmoles) y acetato amónico (13,9 g, 180 mmoles) en metanol. Después de evaporar el disolvente se
10 reparte el residuo entre diclorometano y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se seca la capa orgánica (MgSO₄) y se tritura con heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,71 g, 93 %). Sólido blanco mate, EM (ISP) 333,2 (M+H)⁺.

b) rac-2 α -tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3 β -carboxilato de etilo

A 0°C se añade ácido trifluoracético (120 ml) a una solución de 2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de etilo (6,90 g, 20,8
20 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml), pasados 30 min se trata la solución homogénea con borhidruro sódico (1,64 g, 41,5 mmoles) y se agita durante 40 min más. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y diclorometano. Se

Am

lava la capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra por evaporación. Se disuelve el residuo en diclorometano (80 ml) y se añade a temperatura ambiente una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (4,98 g, 22,8
5 mmoles) en diclorometano (50 ml). Se agita la solución durante una noche a temperatura ambiente, se concentra y se tritura el residuo en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,44 g, 83 %). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 435,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 c) ácido *rac*-2 α -tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3 β -carboxílico

Se añade hidróxido potásico (86 %, 4,47 g, 68,5 mmoles) a una suspensión del *rac*-2 α -tert-butoxicarbonilamino-9,10-
15 dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3 β -carboxilato de etilo (7,44 g, 17,1 mmoles) en tetrahidrofurano (70 ml) y agua (70 ml). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 5 h y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en un tampón acuoso 1M de fosfato potásico
20 (pH 6,85) y diclorometano y se añade etanol hasta obtener una mezcla de dos fases transparentes. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera y se concentra por evaporación, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,91 g, 99 %). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISN) 405,3 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

25 d) *rac*-(2 α -tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3 β -il)-carbamato de 2-trimetilsilanil-etilo

Se calienta a 80°C con una ligera corriente de nitró-

geno durante 48 h una mezcla de ácido *rac*-2 α -tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido-[2,1-a]isoquinolina-3 β -carboxílico (6,91 g, 17,0 mmoles), difenilfosforil-azida (7,40 g, 25,6 mmoles), trietilamina
5 (1,72 g, 17,0 mmoles), 2-(trimetilsilil)-etanol (30,2 g, 256 mmoles) y tolueno (40 ml). A continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se cromatografía el residuo (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:1:0,2) y se trituran las fracciones que contienen producto en hexano/acetato de etilo 1:1,
10 obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,22 g, 59 %). Sólido blanco, EM (ISP) 522,4 (M+H)⁺.

e) *rac*-(3 β -amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il)-carbamato de tert-butilo

15 Se calienta a 50°C durante 90 min una suspensión de *rac*-(2 α -tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3 β -il)-carbamato de 2-trimetilsilanil-etilo (5,22 g, 10,0 mmoles) en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 42 ml,
20 42 mmoles). Se concentra la solución resultante con vacío y se cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,59 g, 95 %). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 378,4 (M+H)⁺.

f) *rac*-[3 β -(3-formil-pirrol-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,-
25 4,6,7,11b β -hexahidro- α -2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il]-carbamato de tert-butilo

Se añade el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano-3-carbaldehído (73 mg, 0,41 mmoles) a una solución del *rac*-(3 β -amino-9,10-

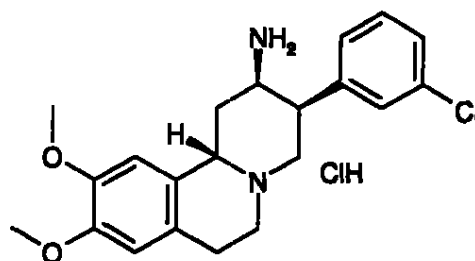
dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il)-carbamato de tert-butilo (140 mg, 0,37 mmoles) en ácido acético (1,7 ml, 29 mmoles) y piridina (1,05 ml, 13 mmoles). Se calienta la solución homogénea a 100 °C durante 5 90 min, después se concentra por evaporación y se cromatografía el residuo (SiO₂, gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (75 mg, 44 %). Sólido blanco, EM (ISP) 456,3 (M+H)⁺.

g) *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-pirrol-1-il)-1,3,4,-
10 6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina

En ácido trifluoracético (1 ml) enfriado a 0°C se disuelve el *rac*-[3 β -(3-formil-pirrol-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il]-carbamato de tert-butilo (75 mg, 0,17 mmoles), se trata con 15 trietilsilano (55 mg, 0,46 mmoles), se agita a 0°C durante 1 h y se concentra con vacío. Por cromatografía del residuo (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (48 mg, 85 %). Sólido blanco, EM (ISP) 342,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 34

Clorhidrato de la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -il-amina



a) *rac*-3 β -(3-cloro-feril)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-
11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona

Se obtiene la cetona del modo descrito en el ejemplo
1a) empleando el 1,3-dicloro-benceno, en forma de sólido
5 ligeramente amarillo (40 mg, 11 %).

EM (ISP): 372,2 (M+H)⁺.

RMN-H¹ (CDCl₃) : δ = 7,38-7,06 (m, 4 H), 6,64 (s, 1 H),
6,59-6,58 (m, 1 H), 4-3,7 (m, 8 H), 3,5-3,35 (m, 1 H), 3,2-
2,6 (m, 7 H).

10 b) clorhidrato de la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dime-
toxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -
ilamina

Se disuelve la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-
1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona
15 (60 mg, 0,16 mmoles) en metanol (10 ml) y cloruro de metileno
(5 ml). Se añade el acetato amónico (248 mg, 3,2 mmoles) y se
agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante
una noche. Se añade el cianoborhidruro sódico (13 mg, 0,2
mmoles). Después de agitar durante una hora a temperatura
20 ambiente se diluye la mezcla reaccionante con agua y se
extrae 3 veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases
orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico
y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a
través de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ al 25 % en agua =
25 97/3/0,5), obteniéndose el producto que se eluye en primer
lugar como uno de los diastereoisómeros. Se disuelve en éter
de dietilo y se le añade HCl en éter. Se evapora el disol-
vente, obteniéndose el producto en forma de sólido ligera-

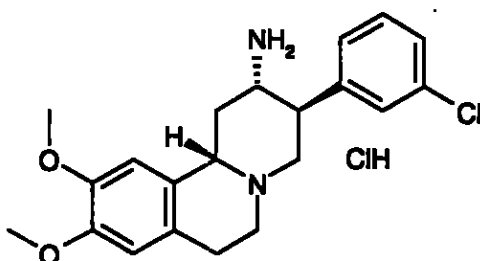
mente amarillo (22 mg, 33 %).

EM (ISP): 372,3 (M+H)⁺.

RMN-H¹ (CDCl₃) : δ = 7,4-7,10 (m, 4 H), 6,69 (s, 1 H),
6,62 (s, 1 H), 3,9-3,7 (m, 6 H), 3,6-2,35 (m, 10 H), 2-1,9
5 (m, 1 H). ISP-MS : m/z = 373,3 (M+H).

Ejemplo 35

Clorhidrato de la rac-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-
1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il-
amina



10

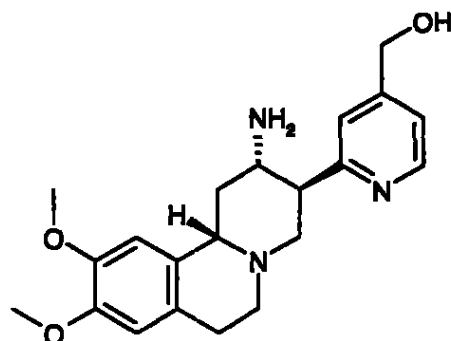
Se obtiene el producto en la cromatografía final
descrita en el ejemplo 1b) en la que se eluye como segundo
compuesto. Se disuelve el producto en éter de dietilo y se
añade HCl 1N en éter de dietilo. Se evapora el disolvente,
15 obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente
amarillo (26 mg).

EM (ISP): 373,3 (M+H)⁺.

RMN-H¹ (CDCl₃) : δ = 7,31-7,15 (m, 4 H), 6,73 (s, 1 H),
6,60 (s, 1 H), 3,9-3,8 (m, 7 H), 3,4-2,2 (m, 9 H).

Ejemplo 36

rac-[2-(2 α -amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3 β -il)-piridin-4-il]-metanol



5 a) 2-bromo-4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina

A una solución de 2-bromo-4-(hidroximetil)piridina (Lancaster, [CAS 118289-16-0]) (7,3 g) e imidazol (2,65 g) en diclorometano (80 ml) se le añade por goteo a 0-5°C durante
10 15 minutos una solución de cloruro de tert-butildimetilsililo (5,85 g) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0-5 °C durante 3 h, se vierte sobre hielo/agua y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con
15 muera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se eluye el producto en bruto a través de gel de sílice (200 g) empleando diclorometano como eluyente. Se concentran las fracciones que contienen producto a sequedad, obteniéndose la 2-bromo-4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina (10,3
20 g) en forma de líquido incoloro.

EM (ISP): 302,0, 304,1 (M+H)⁺.

b) *rac*-3 β -[4-(*tert*-butil-dimetil-silani-*loximetil*)-piridin-2-il]-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11 β -hexahidro-pirido-[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona

Se concentra a 80°C con alto vacío una mezcla de
5 acetato de paladio (0,84 g), *tert*-butóxido sódico (9,8 g) y
rac-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11 β -hexahidro-2H-benzo[*a*]quino-
lizin-2-ona (8,90 g) [D. Beke, C. Szantay, Chem. Ber. 95,
2132 (1962)] y se hacer borbotear argón en ella de tres a
cinco veces. A temperatura ambiente y en atmósfera de argón
10 se añade tetrahidrofurano desgasificado (200 ml). Se agita la
mezcla reaccionante durante 15 minutos a temperatura ambiente
y se añaden simultáneamente con una jeringuilla la tri-*tert*-
butilfosfina (0,76 g) y 2-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-sila-
niloximetil)-piridina (10,3 g). Se agita la mezcla reaccio-
15 nante a 20-25 °C en atmósfera de argón durante 18 horas. Se
vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre hielo/agua (1
l), se neutraliza con ácido clorhídrico 2N y se extrae con
éter de *tert*-butilmetilo. Se lava la fase orgánica con agua y
salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se
20 purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de
sílice, 400 g) utilizando como eluyente una mezcla de
ciclohexano/acetato de etilo 1:1, de este modo se obtiene la
rac-3 β -[4-(*tert*-butil-dimetil-silani-*loximetil*)-piridin-2-il]-
9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11 β -hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquino-
25 lin-2-ona (6,9 g) en forma de espuma amarilla.

EM (ISP): 483,4 (M+H)⁺.

c) *rac*-3 β -(4-hidroximetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-
1,3,4,6,7,11 β -hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona

A una solución de *rac*-3 β -[4-(*tert*-butil-dimetil-silano-
niloximetil)-piridin-2-il]-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexa-
hidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (6,85 g) en tetrahidro-
furano (340 ml) se le añade fluoruro de tetrabutilamonio tri-
5 hidratado (11,2 g). Se agita la mezcla reaccionante a tempe-
ratura ambiente durante 2 h y se concentra. Al residuo se le
añade agua/hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la
fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato magné-
sico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía
10 a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla
de diclorometano/metanol/hidróxido amónico, de este modo se
obtiene la *rac*-3 β -(4-hidroximetil-piridin-2-il)-9,10-dime-
toxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona
(4,6 g) en forma de polvo amorfo de color amarillo.

15 EM (ISP): 369,1 (M+H)⁺

d) oxima de la *rac*-3 β -(4-hidroximetil-piridin-2-il)-
9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-pirido[2,1-a]isoquino-
lin-2-ona

Se prepara este compuesto de modo similar al descrito
20 en el ejemplo 2b partiendo de la *rac*-3 β -(4-hidroximetil-pi-
ridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-pirido-
[2,1-a]isoquinolin-2-ona (4,6 g), clorhidrato de la hidroxil-
amina (0,954 g) y acetato sódico (1,12 g) en etanol (140 ml)
obteniéndose la oxima de la *rac*-3 β -(4-hidroximetil-piridin-2-
25 il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-pirido[2,1-a]iso-
quinolin-2-ona (4,67 g) en forma de cristales ligeramente
amarillos.

EM (ISP): 384,3 (M+H)⁺

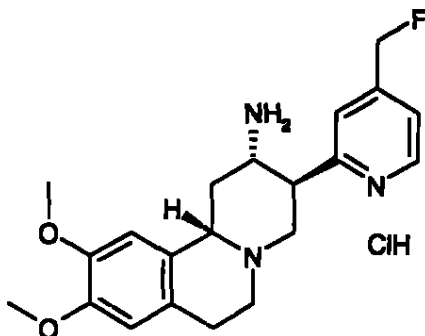
e) *rac*-[2-(2 α -amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3 β -il)-piridin-4-il]-metanol

Se prepara este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 2c partiendo de la oxima de la *rac*-3 β -(4-hidroximetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (4,60 g), después de la cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol/hidróxido amónico se obtiene el *rac*-[2-(2 α -amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3 β -il)-piridin-4-il]-metanol (2,16 g) en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM (ISP): 370,3 (M+H)⁺

Ejemplo 37

Clorhidrato de la *rac*-3 β -(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina



a) [*rac*-3 β -(4-hidroximetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il]-carbamato de tert-butilo

A una solución de *rac*-[2-(2 α -amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3 β -il)-

piridin-4-il]-metanol (2,15 g) en diclorometano (215 ml) se le añade el dicarbonato de di-tert-butilo (1,27 g). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante 2 h, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol/hidróxido amónico, de este modo se obtiene el [rac-3 β -(4-hidroximetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il]-carbamato de tert-butilo (2,35 g) en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM (ISP): 470,3 (M+H)⁺

b) [rac-3 β -(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il]-carbamato de tert-butilo.

A una solución de [rac-3 β -(4-hidroximetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il]-carbamato de tert-butilo (0,5 g) en diclorometano (15 ml) se le añade a 0°C el trifluoruro de dietilaminoazufre (0,515 g). Se agita la mezcla reaccionante a 0-5 °C durante 2 h, se interrumpe la reacción añadiendo hielo/bicarbonato y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (50 g) empleando como eluyente el diclorometano al 2, 4 y 8 % en metanol, de este modo se obtiene el [rac-3 β -(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il]-carbamato de tert-butilo (0,15 g) en forma de espuma ama-

rilla.

EM (ISP): 472,4 (M+H)⁺

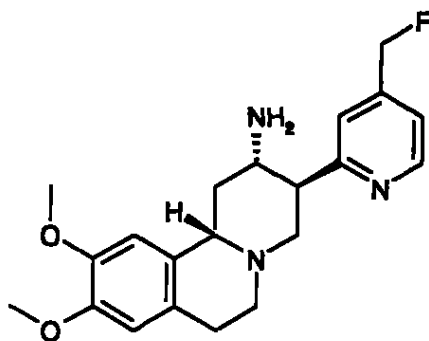
c) clorhidrato de la rac-3β-(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-5 isoquinolin-2α-ilamina

A una solución de [rac-3β-(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-il]-carbamato de tert-butilo (0,095 g) en dioxano (5,0 ml) se le añade HCl 4 molar en dioxano (5,0 ml).
10 Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a temperatura ambiente y se le añade éter de dietilo (75 ml) para precipitar el clorhidrato. Se filtran los cristales, se lavan con éter y se secan, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,065 g) en forma de sólido ligeramente amarillo.

15 EM (ISP): 372,1 (M+H)⁺

Ejemplo 38

rac-3β-(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina.



20 Se filtra una solución del clorhidrato de la rac-3β-(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina (0,040 g) en metanol/agua 1:1 (5 ml) a través de una resina básica de

intercambio iónico (IRA-400) empleando como eluyente el mismo disolvente. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,025 g) en forma de espuma de color anaranjado.

5 EM (ISP): 372,1 (M+H)⁺

Ejemplos galénicos

Ejemplo A

Por un método convencional pueden fabricarse tabletas recubiertas de una película que contienen los ingredientes

10 siguientes:

Ingredientes	por tableta	
Núcleo:		
Compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de recubrimiento:		
Hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el principio activo, se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de

polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la
5 película de recubrimiento recién mencionada.

Ejemplo B

Por un método convencional pueden fabricarse cápsulas que contienen los ingredientes siguientes:

Ingredientes	por cápsula
Compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en
10 cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

Ingredientes	
Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	cant. sufic. pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el principio activo en una mezcla de
15 polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH 5,0 añadiendo ácido acético. Se ajusta el

volumen a 1,0 ml añadiendo la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un utillaje adecuado y se esteriliza.

Ejemplo D

5 Por un método convencional pueden fabricarse cápsulas de gelatina que contengan los ingredientes siguientes:

Ingredientes

Contenido de la cápsula

Compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de soja	110,0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el principio activo en una mezcla caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda, ya llenas, con arreglo a los procedimientos usuales.

10

Ejemplo E

Handwritten signature

Por un método convencional pueden fabricarse sobres (bolsitas) que contengan los ingredientes siguientes:

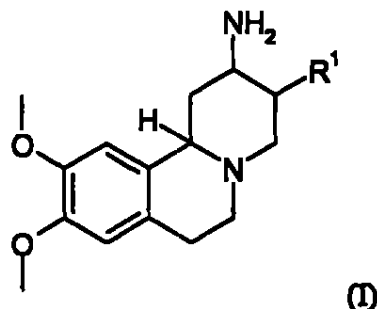
Ingredientes

Compuesto de la 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
Estearato magnésico	10,0 mg
Aditivos saborizantes	1,0 mg

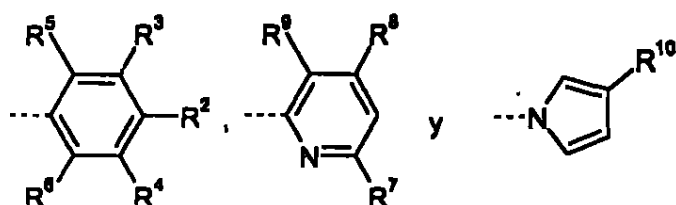
Se mezcla el principio activo con la lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula
5 con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en sobres.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

5 R^1 se elige entre

R^2 es hidrógeno o alcoxi inferior;

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

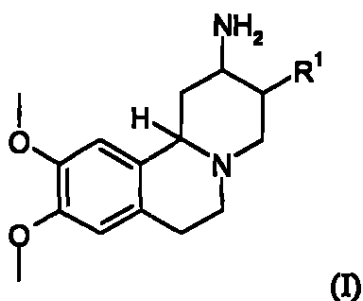
R^7 , R^8 y R^9 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior o alquilo inferior halogenado; con la condición de que R^7 , R^8 y R^9 no sean todos hidrógeno;

R^{10} es alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

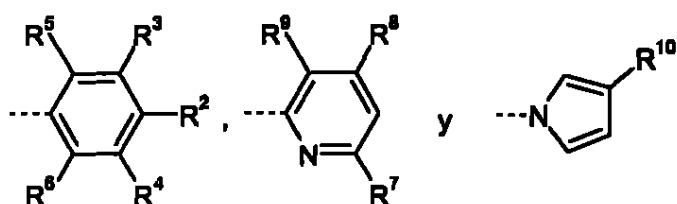
2. Compuestos según la reivindicación 1 que se ajustan a la fórmula (I)

- 64 -



en la que

R¹ se elige entre



5 R² es hidrógeno o alcoxi inferior;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean todos hidrógeno;

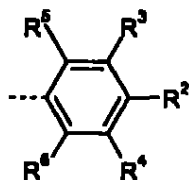
10 R⁷, R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R¹⁰ 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 R¹ es



y R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en las reivindicaciones 1 ó 2.

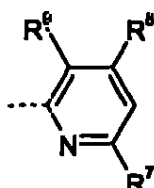
4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^3 es alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, halógeno o cicloalquilo.

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.

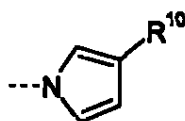
8. Compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, en los que R^1 es



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 R¹⁰ 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 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,-
11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pi-
rido[2,1-*a*]isoquinolin-2 β -ilamina,
9,10-dimetoxi-3(R)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pi-
10 rido[2,1-*a*]isoquinolin-2(S)-ilamina,
9,10-dimetoxi-3(S)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pi-
rido[2,1-*a*]isoquinolin-2(R)-ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pi-
rido[2,1-*a*]isoquinolin-2 α -ilamina,
15 9,10-dimetoxi-3(S)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pi-
rido[2,1-*a*]isoquinolin-2(S)-ilamina,
9,10-dimetoxi-3(R)-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pi-
rido[2,1-*a*]isoquinolin-2(R)-ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
20 hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2 α -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(R)-ilamina,
25 *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(6-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(6-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2 β -ilamina,

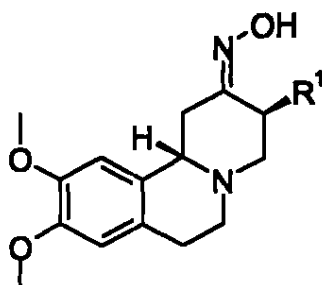
- rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(5-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(5-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
5 *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β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

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

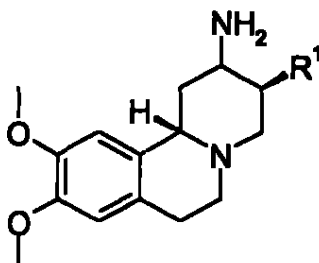
12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, elegidos entre el grupo formado por:
- 9,10-dimetoxi-3(R)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 5 9,10-dimetoxi-3(S)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- 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)-
- 10 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
- rac-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
- rac-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
- 15 rac-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
- rac-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
- clorhidrato de la rac-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,-
- 20 4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
- clorhidrato de la rac-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,-4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
- rac-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
- 25 rac-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
- rac-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-pirrol-1-il)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -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 R¹ tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 ó 2;
en un compuesto de la fórmula (I)



10

(I)

en la que R¹ 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. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV.

19. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de 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 agente diurético pueda tener un efecto beneficioso, la obesidad y/o el síndrome metabólico o la protección de las células β .

123

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-12-12-755
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 21784

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

Basilea, Suiza.

Basilea, Suiza, este día 20-04-2004 (día veinte de abril de dos mil cuatro)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2004 No. 222

(firma: ilegible)

Notario Público

426

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Markus Boehringer, químico, ciudadano suizo
Dachsweg 4
CH-4313 Moehlin, Suiza

Bemd Kuhn, químico, ciudadana alemán
Aeussere Baselstrasse 51
CH-4125 Riehen, Suiza

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

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

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

Hans Peter Wessel, químico, ciudadano alemán
Schwarzwaldstrasse 15
D-79418 Schliengen, Alemania

2

A27

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

Hexahidropiridoisoquinolinas como inhibidores de DPP-IV

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

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	20.06.2003	03013405.0

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

**F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)**

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, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

—

425

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder 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 nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

Firmado en Basilea, Suiza
el 15 de septiembre de 2003

(firma: ilegible)	Markus Boehringer
(firma: ilegible)	Bernd Kuhn
(firma: ilegible)	Thomas Luebbers
(firma: ilegible)	Patricio Mattei
(firma: ilegible)	Robert Narquizian
(firma: ilegible)	Hans Peter Wessel

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Markus Boehringer, Bernd Kuhn, Thomas Luebbers,
Patricio Mattei, Robert Narquizian, Hans Peter Wessel
todos químicos

✖

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.

Basilea, Suiza 23 de septiembre de 2003

No. 12.763

(firma: ilegible)

Hanna Lauener

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de diciembre de
2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

—5—

1

TRADUCCION OFICIAL No. 11089
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 las certificaciones y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2004/222 por el notario Peter Kuster, el 20.04.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21757, escrito en inglés, presentado a el por la F. Hoffmann-La Roche AG.

APOSTILLE
(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 21 de abril de 2004
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
- 8. bajo el No. 4424/6880
- 9. Sello
- 10. Firma
- Cancillería de Estado
- Fdo.: firma ilegible
- de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)
- Ruedi Eggs

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

Bogotá, 12 de diciembre de 2005.
C. 1009

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTA OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 699 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

397892

Los Arriaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 15 A 11:03

Uy
JEFE DE LEGATACIONES
BOGOTÁ D.C.

Colombia

Case 21784

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/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

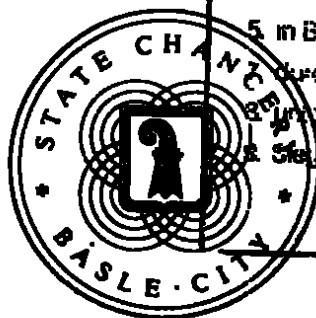
of Basel/Switzerland.

Basel/Switzerland is 20-04-2004 (twentieth day of April two thousand and four)



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

Leg. Prot. 414 No. 222



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Dr. Peter Kuster

P. Kuster

3. in welcher Eigenschaft als

Adv. Kuster

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)

Genauke

Bestätigt

6. am 21 April 2004

5. in Bes. 1 (Date)

durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

Stemp. Nr. 4434/180

Stempel:

10. Unterschrift:



Assignment

130

I/WE, the undersigned

Markus Boehringer, chemist, a Swiss citizen
 Dachsweg 4
 CH-4313 Moehlin, Switzerland

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
 Aeussere Baselstrasse 51
 CH-4125 Riehen, Switzerland

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

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

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

Hans Peter Wessel, chemist, a German citizen
 Schwarzwaldstrasse 15
 D-79418 Schliengen, Germany

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 *~~

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

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
Europe	20.06.2003	03013405.0

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
 Grenzacherstrasse 124,
 CH-4070 Basel (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.

* Hexahydropyridoisoquinolines as DPP-IV Inhibitors

Legalization required

-A93-

134
131

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05126707 00000000 Folios: 133
Fecha (AMD): 2005-12-15 16:16:13
Trámite: 1 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]1
- ◆ Descripción de la invención [x]55
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]2

COMPLETA ☒ **INCOMPLETA** ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

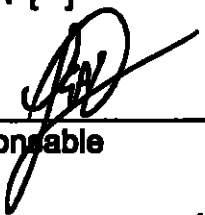
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las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


Firma Responsable

Fecha Dic 15 de 2005

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

132
Folio 135

2020
Bogotá D.C.,

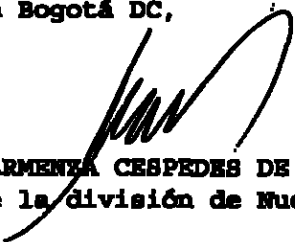
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	05 126707
	Solicitud internacional	EP2004/006336
	Fecha inicio fase nacional	20/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	240
	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,

22 MAR. 2006


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

adpa1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6089701 Fax 8089701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-126707- -00001-0000
Fec: 2006-08-11 17:14:38 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios: 2

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente
de Invención en Fase Nacional PCT para
"HEXAHIDROPIRIDOISOQUINOLINAS COMO
INHIBIDORES DE LA DPP-IV".-Clase C07D 471/04.-
Expediente número 05-126.707.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de 15 de Diciembre de 2005.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 564 de 31 de Mayo de 2006, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente Invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo II.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 06-69.154, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-126707 - 00001-0000
Fec: 2006-09-11 17:14:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : C6 - 69,134
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49313177	07/09/2006	5,823,400.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194,000.00

SOM: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

05-85513

54 TÍTULO

Derivados cicloalquilo que comprenden grupos ácido carboxílico biosintéticos, método para su preparación y su uso como medicamento.

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C11D 413/12

A61P3/10, A61K31/42

71 SOLICITANTE

Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt, Alemania

74 APODERADO

Luis Patiño Leyva

22 BOGOTÁ, D. C.,

26 de agosto de 2005

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

27-09-05

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:
E-mail:

Fax:

ver folio 195

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948
E-mail:

Fax: 6163976

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **GRETZKE Dirk**

Dirección: Kaulbachstrasse 57

Nacionalidad o Domicilio: 60596 Frankfurt, Alemania

ver folio 2

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/001585

Fecha Febrero 19 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/076447 A1

Fecha Septiembre 10 de 2004

⑥ **Título (54) DERIVADOS CICLOALQUILO QUE COMPRENDEN GRUPOS ÁCIDO CARBOXÍLICO BIOISOSTÉRICOS, MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTO.**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 413/12

A61P3/10. // A61K31/42

⑧

PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Alemania

Febrero 27, 2003

103 08 354.5

⑨

Comprobante de pago No. 05 - 64,308

Fecha: Agosto 24 de 2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

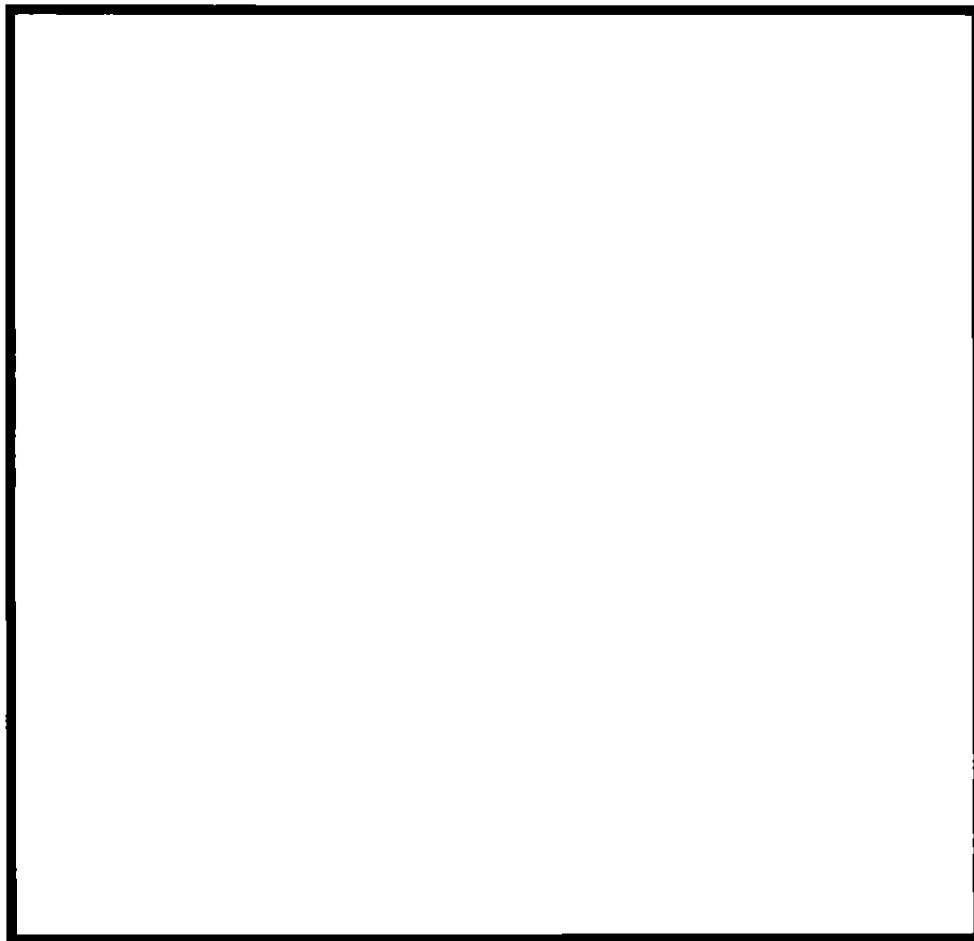
57376

11

ANEXOS

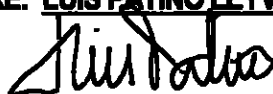
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Sustitución del poder.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.]

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2930.616 Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
GLOMBIK Heiner	Am Lotzenwald 42,	65719 Hofheim, Alemania
FALK Eugen	Völklingerweg 15,	60529 Frankfurt, Alemania
GOERLITZER Jochen	Stegstrasse 60,	60594 Frankfurt am Main, Alemania
KEIL Stefanie	Am Kreishaus 12,	65719 Hofheim, Alemania
SCHAEFER Hans-Ludwig	Steingasse 7,	65239 Hochheim, Alemania
STAPPER Christian	Wallaustrasse 53,	55118 Mainz, Alemania
WENDLER Wolfgang	Haintchener Str. 12a,	65618 Selters, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formato PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicacion : 05005013 00000000 Folios: 172
 Fecha (IMP): 2005-08-26 16:31:01
 Trámite : 011 PAT-PAIENT 379 FASE NUL: 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 64,308
 FECHA : AGOSTO 24 DE 2005

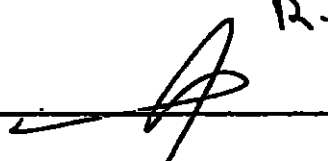
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36130731	24/08/2005	4,173,000.

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :  Ref.: 57376

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

HOLLMANN RESTREP
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave Blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and fines as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted; to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi) signature(s)
- Prokurist - Firma(s)

To (nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para rambar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y ensenas, así como sus traspaes, prórogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(s) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotes y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y papeles dando el descargo respectivo, y, en general, para que, ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al cumplimiento de tomar todas las medidas que creyeren conducentes para la defensa de mis (nuestros) intereses, en todas las instancias, y por este documento hago saber que el presente es válido y bueno todo cuanto los señores abogados G. Hollmann Restrepo y J. Restrepo (nuestro beneficio).

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, aceptar o revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombres apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signat(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;
and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

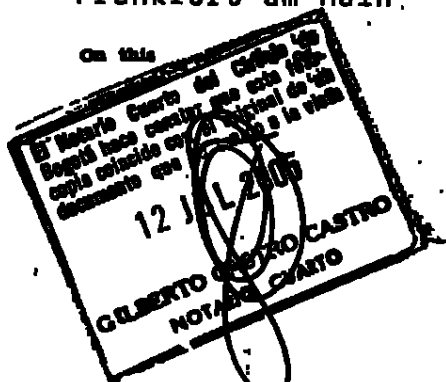
Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main.

On this



CERTIFICACION CONSUL

SOCIEDADES

El infrascripto Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19

No. 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1. genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accor-
ding to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
person of this company.

und der zu 2. Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma. zur Ver-
tretung dieser Firma berech-

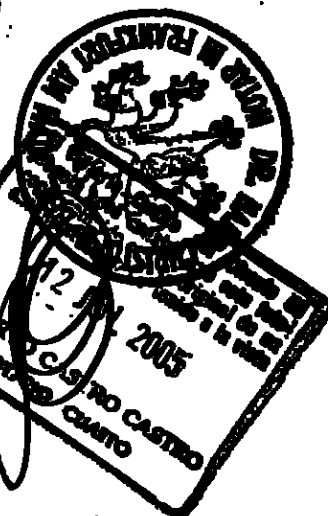
Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40


N o t a r





Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Beil
und die Echtheit des beaufschlagten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Daneben wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

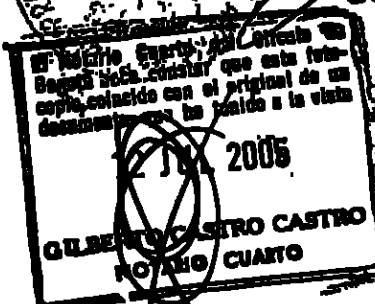
Frankfurt am Main, den 20. 7. 05

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung




Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983050 • Fax: 49-69-5982080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

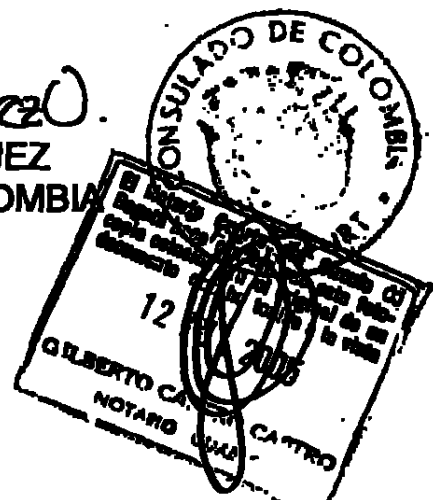
Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000

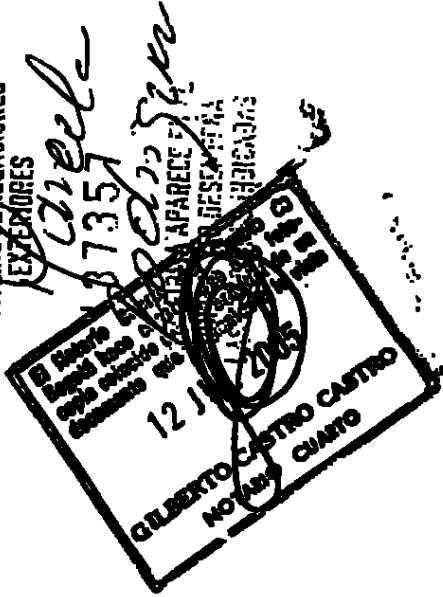

MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



COPIA ADJUNTA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 AJO 20

[Handwritten signature]
JEF. DE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE ESTADO

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

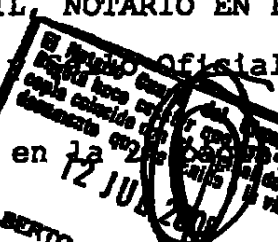
a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

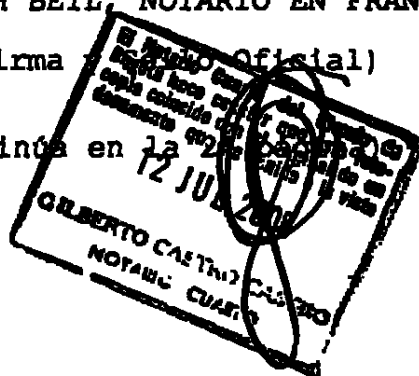
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma )

----- (continúa en la



Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

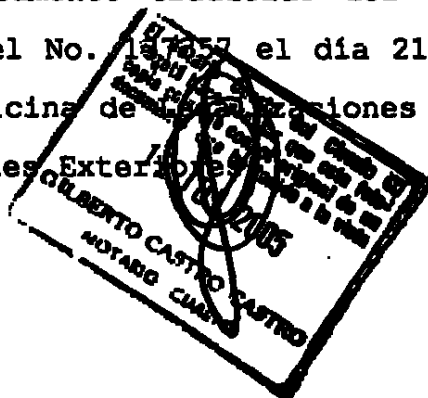
Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 13757 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.



Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Box. 2433 Minjusticia

2:20 MAR 23 1949

~~OFFICE OF LEGAL ATTACHMENT
UNITED STATES DEPARTMENT OF JUSTICE~~

STANDARD
STANDARD

1007

APR 17 1964
U.S. DEPT. OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
WASHINGTON, D.C. 20535

1 GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

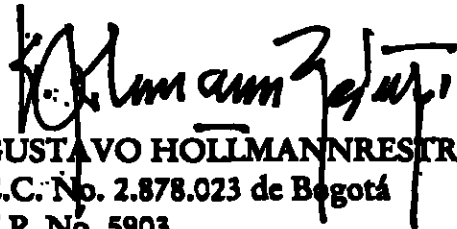
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

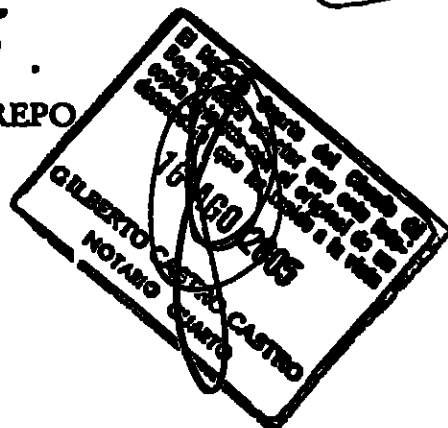
Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698



DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

1. IDENTIFICACION

24 FEB 2004

En Bogotá, D. C.

ante mí

Guillermo Castro, Jefe de la Oficina de Registro

Compare GO, GUSTAVO HOLLHAUS RESTREPO

en calidad de

con

2878023

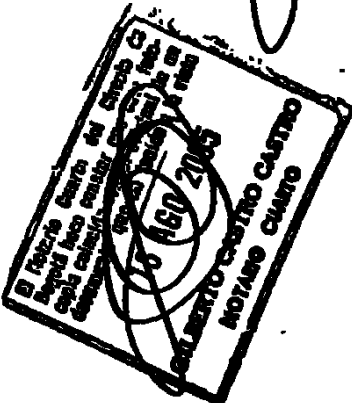
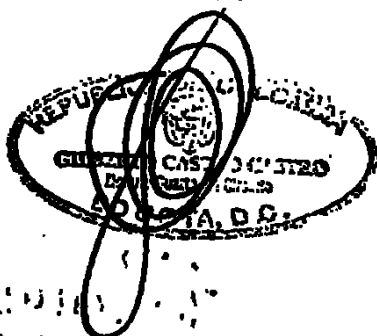
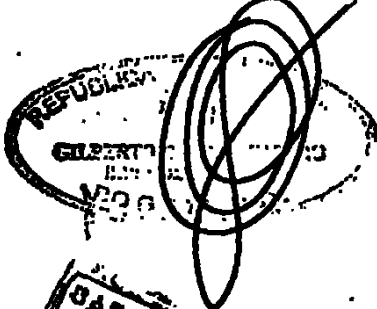
de BOGOTA TPA 5903 CSJ

Que la (s) firma (s)

documenta es (son)

ha constancia

Guillermo Castro



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. September 2004 (10.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/076447 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 413/12,
419/12, 263/32, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001585

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Februar 2004 (19.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 08 354.5 27. Februar 2003 (27.02.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRETZKE, Dirk
[DE/DE]; Kaulbachstrasse 57, 60596 Frankfurt (DE).
GIOMBIK, Helner [DE/DE]; Am Lotzenwald 42, 65719
Hofheim (DE). FAALK, Eugen [DE/DE]; Völklingerweg
15, 60529 Frankfurt (DE). GOERLITZER, Jochen
[DE/DE]; Stegstrasse 60, 60594 Frankfurt am Main (DE).

KEIL, Stefanie [DE/DE]; Am Kreishaus 12, 65719
Hofheim (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig [DE/DE];
Steingasse 7, 65239 Hochheim (DE). STAPPER, Chris-
tian [DE/DE]; Wallaustrasse 53, 55118 Mainz (DE).
WENDLER, Wolfgang [DE/DE]; Haintchner Str. 12a,
65618 Selters (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

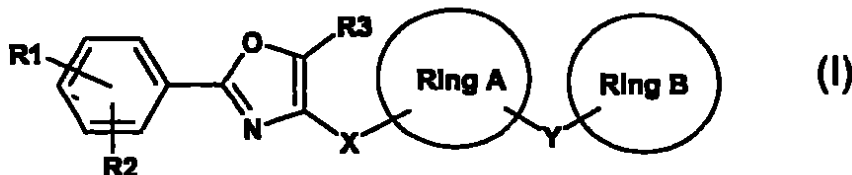
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CYCLOALKYL DERIVATIVES COMPRISING BIOISOSTERIC CARBOXYLIC ACID GROUPS, METHOD FOR
THE PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF AS A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: CYCLOALKYLDERIVATE MIT BIOISOSTEREN CARBONSÄURE - GRUPPEN, VERFAHREN ZU IH-
RER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to cycloalkyl derivatives comprising bioisosteric carboxylic acid groups and the physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives thereof. Disclosed are compounds of formula (I), wherein the radicals have the indicated meanings, the physiologically acceptable salts thereof, and methods for the production thereof. Said compounds are suitable for treating and/or preventing disturbances of fatty acid metabolism, impaired glucose utilization, and disturbances in which insulin resistance plays a role.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Cycloalkylderivate mit bioisosteren Carbonsäure - Gruppen sowie deren physio-
logisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die
angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben.
Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwer-
tungsstörungen sowie Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

WO 2004/076447 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Cycloalkylderivate mit bioisosteren Carbonsäure - Gruppen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

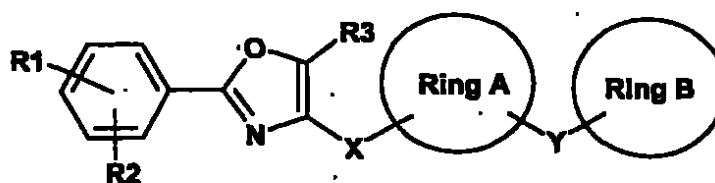
Die Erfindung betrifft Cycloalkylderivate mit bioisosteren Carbonsäure - Gruppen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (WO 2000/64876).

Der Erfindung lag die Aufgabe zu Grunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Modulation des Lipid- und/oder Kohlehydratstoffwechsels erlauben und sich somit zur Prävention und/oder Behandlung von Krankheiten wie Typ 2 Diabetes und Atherosklerose sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen eignen.

Überraschenderweise wurde eine Serie von Verbindungen gefunden, die die Aktivität von PPAR Rezeptoren modulieren. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Aktivierung von PPARalpha und PPARgamma, wobei das Ausmaß der relativen Aktivierung je nach Verbindungen unterschiedlich sein kann.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



25

worin bedeuten

- Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandiyl, (C₃-C₈)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 5 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SCF₃, SF₃, OCF₂-CHF₂, O-Phenyl, OH, NO₂; oder
- 10 R1 und R2 in Nachbarstellung zusammen mit dem Phenylring für ein kondensiertes, ganz, teilweise oder nicht gesättigtes bicyclisches (C₈-C₁₂)-Aryl- oder (C₈-C₁₁)-Heteroaryl-Ring-System;
- R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;
- 15 X (C₁-C₈)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- Y (C₁-C₈)-Alkandiyl oder (C₁-C₈)-Alkendiyl, wobei in der Alkandiyl- oder Alkendiylgruppe ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, S, SO oder
- 20 SO₂ ersetzt sein können und Alkandiyl oder Alkendiyl gegebenenfalls durch OH substituiert sein können;
- Ring B Phenyl, das ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Tetrazol; oder
- 25 Pyrrolidin-2-on, das zusätzlich ein N- oder S-Atom im Ring enthält und durch Oxo oder Thioxo substituiert ist durch R4 am N-Atom substituiert sein kann;
- R4 (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, Benzyl;
- 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

- 5 Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandiyl, (C₃-C₈)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;
- 10 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-Phenyl, OH, NO₂; oder
- R1 und R2 in Nachbarstellung zusammen mit dem Phenylring für ein kondensiertes, ganz, teilweise oder nicht gesättigtes bicyclisches (C₈-C₁₂)-Aryl- oder (C₈-C₁₁)-Heteroaryl-Ring-System;
- 15 R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;
- X (C₁-C₆)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;
- 20 Y (C₁-C₆)-Alkandiyl oder (C₁-C₆)-Alkendiyl, wobei in der Alkandiyl- oder Alkendiylgruppe ein oder zwei CH₂-Gruppen durch O, CO, S, SO oder SO₂ ersetzt sein können und Alkandiyl oder Alkendiyl gegebenenfalls durch OH substituiert sein können;
- 25 Ring B Phenyl, das ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Tetrazol; oder Pyrrolidin-2-on, das zusätzlich ein N- oder S-Atom in 4-Position enthält und durch Oxo oder Thioxo in 5-Position substituiert ist durch R4 am N1-Atom substituiert sein kann;
- 30 R4 (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, Benzyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandiyl, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist;

10 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-Phenyl, OH, NO₂; oder

15 R1 und R2 in Nachbarstellung zusammen mit dem Phenylring für ein kondensiertes, nicht gesättigtes bicyclisches (C₉-C₁₂)-Aryl- oder (C₉-C₁₁)-Heteroaryl-Ring-System;

R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

20 X (C₁-C₆)-Alkandiyl, worin das C1-Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist;

25 Y (C₁-C₆)-Alkandiyl oder (C₁-C₆)-Alkendiyl, wobei in der Alkandiyl- oder Alkendiylgruppe ein oder zwei CH₂-Gruppen durch O, CO oder SO₂ ersetzt sein können und Alkandiyl oder Alkendiyl gegebenenfalls durch OH substituiert sein können;

30 Ring B Phenyl, das ein- oder zwelfach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Tetrazol; oder Pyrrolidin-2-on, das zusätzlich ein N- oder S-Atom in 4-Position enthält und durch Oxo oder Thioxo in 5-Position substituiert ist durch R4 am N1-Atom substituiert sein kann;

5

R4 (C₁-C₈)-Alkyl, Phenyl, Benzyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl;

10 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-Phenyl, OH, NO₂; oder

R1 und R2 in Nachbarstellung zusammen mit dem Phenylring für ein kondensiertes,
nicht gesättigtes bicyclisches (C₈-C₁₀)-Aryl- oder (C₈-C₁₀)-Heteroaryl-Ring-
15 System steht;

R3 H, CF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

X CH₂-O;

20

Y (C₁-C₄)-Alkandiyl, O-(C₁-C₄)-Alkandiyl, (C₁-C₄)-Alkendiyl, O-(C₁-C₄)-
Alkendiyl, O-SO₂, O-CO, wobei Alkandiyl durch OH substituiert sein kann;

Ring B Phenyl, das ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-
25 C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy oder Tetrazol; oder
Thiazolidin-1,4-dion, das durch R4 am N3-Atom substituiert sein kann;

R4 (C₁-C₈)-Alkyl, Phenyl, Benzyl;

30

sowie deren physiologisch verträgliche Salze oder

Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl;

5 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl; oder

R1 und R2 zusammen mit dem Phenylring für Naphthyl steht;

10 R3 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl;

X CH₂-O;

Y (C₁-C₄)-Alkandiyl, O-(C₁-C₄)-Alkandiyl, (C₁-C₄)-Alkendiyl, O-(C₁-C₄)-
15 Alkendiyl, O-SO₂, O-CO, wobei Alkandiyl durch OH substituiert sein kann;

Ring B Phenyl, das ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Tetrazol oder

20 Ring B Thiazolidin-2,4-dion, das durch R4 am N3-Atom substituiert sein kann;

R4 (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, Benzy;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

Ganz besonders hervorzuheben sind auch die Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

30 Ring A Cyclohexan-1,3-diyl; oder

R2 Wasserstoff; oder

R2 Wasserstoff und R1 in meta oder para-Stellung verknüpft ist; oder

X -CH₂-O-; oder
 Y -CH₂-CH₂-; oder solche mit
 Ring B Thiazolidin-2,4-dion.

5 Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls alle Kombinationen der „bevorzugten Ausführungsformen“ der hierin beschriebenen Erfindung.

Die Alkyl-Reste in den Substituenten R1, R2, R3 und R4 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

10

Unter Aryl wird ein aromatisches carbocyclisches mono- oder bicyclisches Ring-System verstanden, das 6 bis 10 Atome im Ring oder in den Ringen enthält.

Heteroaryl ist ein mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem mit 4 bis 11

15 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ist ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S.

Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens zwei Asymmetriezentren und können darüber hinaus mehr enthalten. Daher können die Verbindungen der Formel I

20 in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen, reinen Enantiomere,

Diastereomere und Diastereomer-Mischungen vorliegen. Die vorliegende Erfindung umfasst alle diese isomeren Formen der Verbindungen der Formel I. Diese Isomeren Formen können, wenn auch zum Teil nicht *expressis verbis* beschrieben, nach bekannten Methoden erhalten werden.

25

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

30 Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-,

Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I, wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate wie hierin beschrieben.

5 Verwendung

Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Rezeptor-Liganden. Die erfindungsgemäßen PPAR-Rezeptor-Liganden eignen sich als

10 Modulatoren der Aktivität der PPAR Rezeptoren.

Peroxisomen-Proliferatoren-Aktivierte Rezeptoren (PPAR) sind durch Liganden aktivierbare Transkriptionsfaktoren, die zur Klasse der Kern-Hormon-Rezeptoren gehören. Es existieren drei PPAR Isoformen, PPARalpha, PPARgamma und PPARdelta, die von verschiedenen Genen kodiert werden (Peroxisome proliferator-

15 activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions:

Motojima K, Cell Struct Funct. 1993 Oct; 18(5): 267-77).

Von PPARgamma existieren zwei Varianten, PPARgamma₁ und gamma₂, die das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig et al. J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996) sind. Die

20 verschiedenen PPAR Rezeptoren besitzen eine unterschiedliche Gewebsverteilung und modulieren unterschiedliche physiologische Funktionen. Die PPAR-Rezeptoren spielen eine Schlüsselrolle bei unterschiedlichen Aspekten der Regulation einer Vielzahl von Genen, deren Genprodukte direkt oder indirekt am Lipid- und Kohlehydratstoffwechsel entscheidend beteiligt sind. So spielen z. B. PPARalpha

25 Rezeptoren bei der Regulation des Fettsäurekatabolismus oder des

Lipoproteinstoffwechsels in der Leber eine wichtige Rolle, während PPARgamma zum Beispiel bei der Regulation der Fettzelldifferenzierung entscheidend beteiligt ist.

Darüberhinaus sind PPAR Rezeptoren aber auch an der Regulation vieler weiterer physiologischer Prozesse, auch solcher die nicht direkt mit dem Kohlehydrat- oder

30 Lipidstoffwechsel in Verbindung stehen, beteiligt. Die Aktivität der unterschiedlichen PPAR Rezeptoren kann durch verschiedene Fettsäuren, Fettsäurederivate sowie synthetische Verbindungen in unterschiedlichem Ausmaß moduliert werden.

Entsprechende Reviews über Funktionen, physiologische Wirkung und

Pathophysiologie siehe: Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409 – 435;

Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm Res. 2001; 56: 239-63.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung der Aktivität von PPAR Rezeptoren eignen, insbesondere der Aktivität von PPARalpha und PPARgamma. Je nach Profil der Modulation sind die Verbindungen der Formel I zur Behandlung, Kontrolle und Prophylaxe nachfolgend beschriebener Indikationen, sowie einer Reihe anderer, damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen
- 10 geeignet (siehe z.B. Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409 – 435; Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm Res. 2001; 56: 239-63; Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Arteriosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 345-52, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter
- 15 Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000, 421-4; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Besonders geeignet sind solche Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention

20 von

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
- Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt

2. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung
- 25 der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

Besondere Aspekte sind dabei die

- Hyperglykämie,
- Verbesserung der Insulinresistenz,
- Verbesserung der Glucose-Toleranz,
- 30 - Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
- Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

3. Dyslipidämien und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt auf), die durch einen oder mehreren folgender Faktoren charakterisiert sind:

- hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen
- niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
- niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
- hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
- kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
- hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen

4. Verschiedene andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sein können, sind wie:

- Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
- Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell und venös)
- Hoher Blutdruck
- Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt ; hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie

5. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:

- Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
- Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- Pankreatitis
- Andere entzündliche Zustände
- Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome

- solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas, endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- 5 - akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- 10 - Morbus Parkinson
- Erythemato-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- Akne vulgaris
- Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- 15 - Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitis, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Keloide und Keloid-Prophylaxe
- 20 - Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
- Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell
- 25 Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
- Frostbeulen
- Hoher Blutdruck
- 30 - Syndrom X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- Asthma

- Osteoarthritis
- Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- 5 - Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- Ischämie/Reperfusionssyndrom
- Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

10

Galenik

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,001 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,01 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1 - 10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,001 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides

sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen 5 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

- 10 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten 15 Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure 20 und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung 25 gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren 30 zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger

hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mitteln in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen geeignet.

Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit häufig assoziierte Erkrankungen haben. Solche Medikamente sind zum Beispiel

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,

3. Antiatherosklerotische Medikamente;
4. Antiadiposita,
5. Antinflammatorische Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
- 5 7. Antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie
10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

10

Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

15

Beispielhaft seien genannt:

Antidiabetika

20

Geeignete Antidiabetika sind z.B. die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 oder USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003, offenbart. Antidiabetika umfassen alle Insuline und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder Apidra®, sowie andere schnell wirkende Insuline (siehe 25 US 6,221,633), GLP-1-Rezeptor Modulatoren, wie in WO 01/04146 beschrieben, oder auch wie z.B. diejenigen, die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, orale GLP-1-Agonisten, DPP-IV 30 Inhibitoren, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,

Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen, Verbindungen, die die Nahrungsmiteleinnahe oder Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR - und PXR-Modulatoren und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kallumkanal der 5 Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 10 Kombination mit Substanzen, die Einfluss haben auf die hepatische Glukoseproduktion verabreicht, wie z.B. Glycogen Phosphorylase Inhibitoren (siehe: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylhamstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibendamid, Glipizid oder Glimepirid 15 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibendamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B., Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)methoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem DPPIV Inhibitor, wie z.B. in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174 beschrieben, insbesondere

P 93/01 (1-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chlorid), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-Hydroxyadamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidin-2-(S)-carbonitril), TS021 ((2S, 4S)-4-Fluoro-1-[[[2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril monobenzenesulfonat)

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARgamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf SGLT-1 und/oder 2, wie z.B. in PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 und PCT/EP03/13455 direkt oder indirekt offenbart, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylhamstoff und Metformin, einem Sulphonylhamstoff und Acarbose,

20 Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylhamstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Lipidmodulatoren

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin, Ivastatin, Itavastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor verabreicht (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. in WO 0250027 beschrieben, oder Ezetimibe, Tiquaside, Pamaqueside verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinduktor (siehe z.B. US 6,342,512) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax®

15 (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)); Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von
20 Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARalpha Agonist verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. AZ 242 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-Methansulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionsäure), BMS 298585 (N-[(4-Methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-
30 methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycin) oder wie in WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 oder WO 00/64876 beschrieben,

verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Bezafibrat, 5 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure bzw. Niacin verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, z.B. CP- 529, 414 (Torcetrapib), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor verabreicht

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 20 Kombination mit einem Antioxidanz verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist verabreicht.

Antiobesita

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

10

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558),

- 15 NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-
20 [1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-
25 Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbonyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B.
30 Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B.

humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin, Amphetamin, Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten mit Wirkungen auf das Herz-Kreislauf- und das Blutgefäß-System, verabreicht, wie z.B. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril), Medikamente, die auf das Angiotensin-Renin-System wirken, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker etc.

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit anti-entzündlich wirkenden Medikamenten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten, die zur Krebstherapie und Krebsprävention eingesetzt werden, verabreicht.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

5 Bestimmung von EC50-Werten von PPAR-Agonisten im zellulären PPARalpha-Test

Prinzip

10

Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPARalpha binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transfizierte HEK-Zelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als PPARalpha-Reporterzelllinie bezeichnet wird. Sie enthält zwei genetische Elemente, ein Luziferase-Reporter-element (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) und ein PPARalpha-Fusionsprotein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD), welches die Expression des Luziferase-Reporter-elementes in Abhängigkeit eines PPARalpha-Liganden vermittelt. Das stabil und konstitutiv exprimierte Fusionsprotein GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD bindet im Zellkern der PPARalpha-Reporterzelllinie über den GAL4-Proteinanteil an die GAL4-DNA-Bindungs-motive 5'-oberhalb des Luziferase-Reporter-elementes, das im Genom der Zelllinie integriert ist. Ohne Zugabe eines PPARalpha-Liganden ist die Expression des Luziferase-Reportergens nur gering, sofern im Test fettsäuredepletiertes fötales Kälberserum (cs-FKS) verwendet wird. PPARalpha-Liganden binden und aktivieren das PPARalpha-Fusionsprotein und bewirken darüber die Expression des Luziferasereportergens. Die gebildete Luziferase lässt sich über ein entsprechendes Substrat mittels Chemilumineszenz nachweisen.

Konstruktion der Zelllinie

30

Die PPARalpha-Reporterzelllinie wurde in 2 Stufen hergestellt: Zuerst wurde das Luziferase-Reporter-element konstruiert und stabil in HEK-Zellen transfiziert. Dazu

wurden fünf Bindungsstellen des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 (jeweils 5'-GGGAGTACTGTCCTCCGAG-3') 5'-oberhalb eines 68 bp langen minimalen MMTV-Promotors (Genbank-Accession # V01175) einkloniert. Der minimale MMTV-Promotorabschnitt enthält eine CCAAT-Box und ein TATA-Element, um eine effiziente Transkription durch die RNA-Polymerase II zu ermöglichen. Die Klonierung und Sequenzierung des GAL4-MMTV-Konstruktes erfolgte analog wie bei Sambrook J. et al. beschrieben (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Danach wurde 3'-unterhalb des GAL4-MMTV-Elementes das gesamte Luziferasegen von Photinus pyralis (Genbank-Accession # M15077) einkloniert. Nach der Sequenzierung wurde das aus fünf GAL4-Bindungsstellen, MMTV-Promotor und Luziferasegen bestehende Luziferase-Reporterelement in ein Zeocin-Resistenz vermittelndes Plasmid umklontiert, um zu dem Plasmid pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo zu gelangen. Dieser Vektor wurde nach den Angaben in Ausubel, F.M. et al. (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995) in HEK-Zellen transfiziert. Danach wurde unter Verwendung von zeocinhaltigem Medium (0,5 mg/ml) ein geeigneter stabiler Zellklon selektioniert, der eine möglichst niedrige Basalexpression des Luziferasegens zeigte.

In einem zweiten Schritt wurde das PPARalpha-Fusionsprotein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) in den beschriebenen stabilen Zellklon eingebracht. Dazu wurde zunächst die für die N-terminalen 76 Aminosäuren des Glukocorticoid-Rezeptors (Genbank-Accession # P04150) kodierende cDNA mit dem für die Aminosäuren 1-147 des Hefetranskriptionsfaktors GAL4 (Genbank-Accession # P04386) kodierenden cDNA-Abschnitt verknüpft. Am 3'-Ende dieses GR-GAL4-Konstruktes wurde die cDNA der Ligandenbindungsdomäne des humanen PPARalpha-Rezeptors einkloniert (Aminosäuren S167-Y468; Genbank-Accession # S74349). Das so hergestellte Fusionskonstrukt (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) wurde in das Plasmid pcDNA3 (Firma Invitrogen) umklontiert, um darin eine konstitutive Expression durch den Cytomegalovirus-Promotor zu ermöglichen. Dieses Plasmid wurde mit einer Restriktionsendonuklease linearisiert und stabil in den bereits beschriebenen, das Luziferase-Reporterelement enthaltenden Zellklon transfiziert. Durch Selektion mit Zeocin (0,5 mg/ml) und G418 (0,5 mg/ml) wurde die fertige PPARalpha-Reporterzelllinie isoliert, die ein Luziferase-Reporterelement enthält und

konstitutiv das PPARalpha-Fusionsprotein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) exprimiert.

Durchführung des Tests

5

Die Aktivität von PPARalpha-Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist:

Tag 1

- 10 Die PPARalpha-Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %-igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versetzt ist: 10% cs-FKS (fetales Kälberserum; #SH-30068.03, Hyclone), 0,5 mg/ml Zeocin (#R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml G418 (#10131-027, Invitrogen), 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, 15 Invitrogen). Die Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturflaschen (# 353112, Becton Dickinson) in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C in Anwesenheit von 5% CO₂. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 15 ml PBS gewaschen (#14190-094, Invitrogen), mit 3 ml Trypsinlösung (#25300-054, Invitrogen) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des beschriebenen DMEM-Mediums aufgenommen und in einem 20 Zeltzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 35.000 Zellen pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

25 Tag 2

- Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in DMEM-Medium (#41965-039, Invitrogen) verdünnt, das mit 5 % cs-FKS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen) und den bereits beschriebenen Antibiotika (Zeocin, G418, Penicillin 30 und Streptomycin) versetzt ist.

Testsubstanzen werden in 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 10 μM bis 100 pM getestet. Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 μM bis 10 pM oder zwischen 100 nM und 1 pM geprüft.

- Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird vollständig abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen erfolgt mit einem Roboter (Beckman FX). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 μl pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Test beträgt unter 0.1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.
- 10 Jede Platte wurde mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Tests in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24 h in einem Brutschrank bei 37 °C und 5 % CO_2 inkubiert.

15 Tag 3

- Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und das Medium abgesaugt. Zur Lyse der Zellen werden 50 μl Bright Glo Reagens (Firma Promega) pro well einer 96-well Mikrotiterplatte zupipettiert. Nach einer 10 minütigen Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur werden die Mikrotiterplatten im Lumineszenzmeßgerät (Trilux der Firma Wallac) gemessen. Die Messzeit pro well einer Mikrotiterplatte beträgt 1 sec.

Auswertung

- 25 Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven und EC50-Werte von PPAR-Agonisten werden mit dem Program XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (Firma IDBS) berechnet.

Die PPARalpha-EC50-Werte für die Verbindungen der Beispiele 1 bis 68 liegen in diesem Assay im Bereich von 3nM bis >10 μM .

Die Ergebnisse für die Aktivität einiger erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

5 Tabelle I

Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
VIII	91
XX	1931
XXI	1251
XXIV	227
XXVI	709
XXVII	726
XXXIV	114
XXXV	187

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I den PPARalpha-Rezeptor aktivieren und damit zum Beispiel analog zu klinisch verwendeten Fibraten im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe 10 z.B. J.-Ch. Fruchard et al.: PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 345-52, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000, 421-4; I. Pineda et al.: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Bestimmung von EC50-Werten von PPAR-Agonisten im zellulären PPARgamma - Test

5 Prinzip

Zur Bestimmung der zellulären PPARgamma Aktivität von PPAR-Agonisten wird ein transientes Transfektionssystem eingesetzt. Es basiert auf der Verwendung eines Luziferase-Reporterplasmides (pGL3basic-5xGAL4-TK) und eines PPARgamma-Expressionsplasmides (pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD). Beide Plasmide werden vorübergehend (= transient) in humane embryonale Nierenzellen (HEK-Zellen) transfiziert. In diesen Zellen wird dann das Fusionsprotein GAL4-humanPPARgammaLBD exprimiert, das an die GAL4-Bindungsstellen des Reporterplasmides bindet. In-Anwesenheit eines PPARgamma-aktiven Liganden wird durch das aktivierte Fusionsprotein GAL4-humanPPARgammaLBD die Expression des Luziferase-Reportergens induziert, was sich nach Zugabe eines Luziferasesubstrates in Form eines Chemilumineszenzsignals nachweisen lässt. Im Unterschied zur stabil transfizierten PPARalpha-Reporterzelllinie werden beim zellulären PPARgamma-Test die beiden Komponenten (Luziferase-Reporterplasmid und PPARgamma-Expressionsplasmid) transient in HEK-Zellen transfiziert, weil die stabile und permanente Expression des PPARgamma-Fusionsproteins zelltoxisch ist.

Konstruktion der Plasmide

Das Luziferase-Reporterplasmid pGL3basic-5xGAL4-TK basiert auf dem Vektor pGL3basic der Firma Promega. Zur Herstellung des Reporterplasmides wurden fünf Bindungsstellen des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 (jede Bindungsstelle mit der Sequenz 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3'), 5'-oberhalb zusammen mit einem 160 bp langen Thymidinkinase-Promotorabschnitt (Genbank-Accession # AF027128) in pGL3basic inkloniert. 3'-unterhalb des Thymidinkinasepromotors liegt das gesamte Luziferasegen von Photinus pyralis (Genbank-Accession # M15077), welches bereits Bestandteil des verwendeten Plasmides pGL3basic ist. Die Klonierung und

Sequenzierung des Reporterplasmides pGL3basic-5xGAL4-TK erfolgte analog wie bei Sambrook J. et. al. beschrieben (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989).

Zur Herstellung des PPARgamma-Expressionsplasmides pcDNA3-GAL4-

5 humanPPARgammaLBD wurde in das Plasmid pcDNA3 (Firma Invitrogen) 3'-unterhalb des Cytomegalovirus-Promotors zunächst die für die Aminosäuren 1-147 des Hefetranskriptionsfaktors GAL4 (Genbank-Accession # P04386) kodierende cDNA einkloniert. 3'-unterhalb der GAL4-DNA-Bindungsdomäne wurde anschließend die cDNA der Ligandenbindungsdomäne (LBD) des humanen PPARgamma-Rezeptors
10 kloniert (Aminosäuren I152-Y475; Accession # g1480099). Klonierung und Sequenzierung des PPARgamma-Expressionsplasmides pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD erfolgten wiederum analog wie bei Sambrook J. et. al. beschrieben (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989).

Neben dem Luziferase-Reporterplasmid pGL3basic-5xGAL4-TK und dem
15 PPARgamma-Expressionsplasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD werden für den zellulären PPARgamma-Test noch das Referenzplasmid pRL-CMV (Firma Promega), sowie das Plasmid pBluescript-SK(+) der Firma Stratagene verwendet. Alle vier Plasmide wurden vor der Transfektion in HEK-Zellen mit einem Plasmidpräparationskit der Firma Qiagen präpariert, der eine möglichst endotoxinfreie
20 Plasmidqualität gewährleistet.

Durchführung des Tests

Die Aktivität von PPARgamma-Agonisten wird in einem 4-Tagestest bestimmt, der
25 nachfolgend beschrieben ist. Vor der Transfektion werden HEK-Zellen in DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versetzt ist: 10% FKS (#16000-044, Invitrogen), 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen).

30 Tag 1

Zunächst wird Lösung A hergestellt, ein Transfektionsgemisch, das neben DMEM-Medium alle vier bereits beschriebenen Plasmide enthält. Für einen Test werden pro

96-well Mikrotiterplatte folgende Mengen zum Ansetzen von 3 ml Lösung A verwendet:
2622 µl antibiotika- und serumfreies DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen), 100 µl Referenzplasmid pRL-CMV (1 ng/µl), 100 µl Luziferase-Reporterplasmid pGL3basic-5xGAL4-TK (10 ng/µl), 100 µl PPARgamma-Expressionsplasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD (100 ng/µl) und 78 µl Plasmid pBluescript-SK(+) (500 ng/µl).
Danach werden pro 96-well Mikrotiterplatte 2 ml Lösung B durch Mischen von 1,9 ml DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) mit 100 µl PolyFect-Transfektionsreagens (Firma Qiagen) hergestellt. Anschließend werden 3 ml Lösung A mit 2 ml Lösung B zu 5 ml Lösung C versetzt, durch mehrfaches Pipettieren gründlich gemischt und für 10 min bei Raumtemperatur inkubiert.

80% konfluente HEK-Zellen aus einer 175 cm² großen Zellkulturflasche werden einmal mit 15 ml PBS gewaschen (#14190-094, Invitrogen) und mit 3 ml Trypsinlösung (#25300-054, Invitrogen) für 2 min bei 37°C behandelt. Danach werden die Zellen in 15 ml DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) aufgenommen, welches mit 10% FKS (# 16000-044, Invitrogen), 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen) versetzt ist. Nach dem Zählen der Zellsuspension im Zellzählgerät wird die Suspension auf 250.000 Zellen/ml verdünnt. Für 1 Mikrotiterplatte werden 15 ml dieser Zellsuspension mit 5 ml der Lösung C vermengt. Pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, 20 Corning Costar) werden 200 µl der Suspension ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5 % CO₂ inkubiert.

Tag 2

Zu testende PPAR-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO 25 gelöst. Diese Stocklösung wird in DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) verdünnt, welches mit 2 % Ultroser (#12039-012, Biosepra), 1 % Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen) versetzt ist. Testsubstanzen werden in insgesamt 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 10 µM bis 100 pM getestet. Potentere Verbindungen werden in 30 Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM geprüft.

Das Medium der an Tag 1 transfizierten und ausgesäten HEK-Zellen wird vollständig abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen

zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen erfolgt mit einem Roboter (Beckman FX). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 µl pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte. Jede Platte wird mit einem Standard PPARgamma-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen 5 verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Tests in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 48 h in einem Brutschrank bei 37 °C und 5 % CO₂ inkubiert.

Tag 4

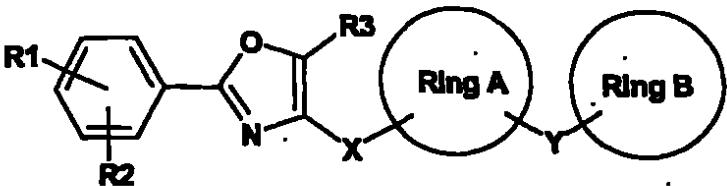
Nach dem Absaugen des Mediums werden gemäß den Angaben des Herstellers pro 10 well je 50 µl Dual-Glo™ Reagens (Dual-Glo™ Luciferase Assay System; Firma Promega) zugegeben, um die Zellen zu lysieren und das Substrat für die in den Zellen gebildete Firefly-Luziferase (*Photinus pyralis*) zur Verfügung zu stellen. Nach einer 10 minütigen Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur wird die Firefly-Luziferase-vermittelte Chemilumineszenz im Messgerät gemessen (1 sec. Meßzeit/well; Trilux der 15 Firma Wallac). Danach wird pro well je 50 µl des Dual-Glo™ Stop & Glo Reagens (Dual-Glo™ Luciferase Assay System; Firma Promega) zugegeben, um die Aktivität der Firefly-Luziferase abzustoppen und das Substrat für die vom Referenzplasmid pRL-CMV aus exprimierte Renilla-Luciferase zur Verfügung zu stellen. Nach einer weiteren 10 minütigen Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur wird erneut für 1 20 sec/well die durch die Renilla-Luziferase vermittelte Chemilumineszenz im Messgerät gemessen.

Auswertung

- 25 Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Für jeden Meßpunkt, der sich von einem well der Mikrotiterplatte ableitet, wird der Quotient Firefly/Renilla-Luciferaseaktivität bestimmt. Aus den Quotienten werden die Dosis-Wirkungskurven und EC50-Werte von PPAR-Agonisten mit dem Program XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (Firma IDBS) berechnet.
- 30 Mit den in dieser Anmeldung beschriebenen PPAR-Agonisten wurden PPARgamma-EC50-Werte im Bereich von 15nM bis >10 µM gemessen.

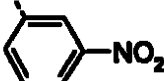
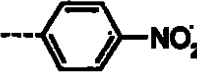
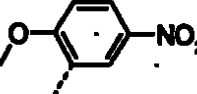
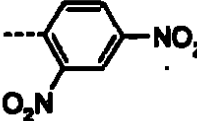
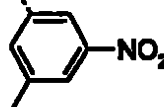
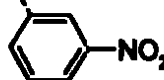
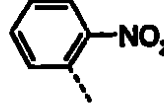
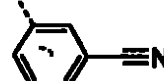
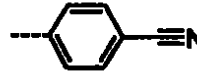
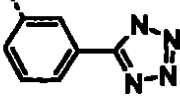
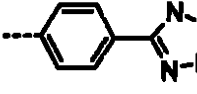
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken

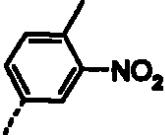
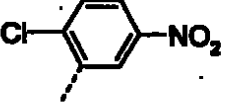
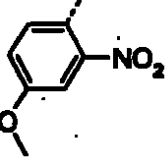
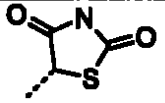
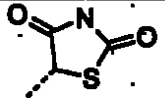
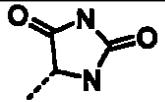
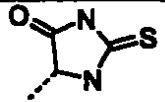
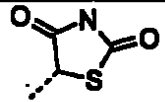
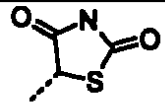
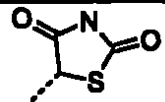
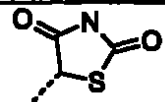
Tabelle II:

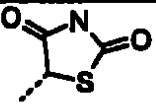
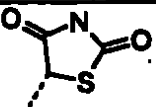
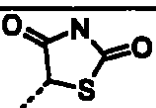
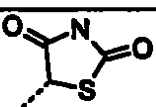
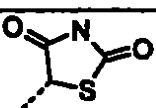
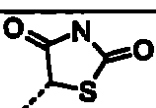
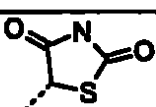
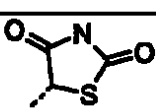
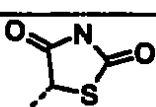
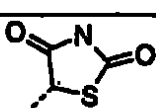
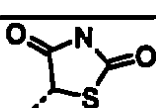
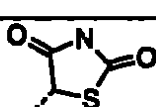


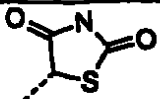
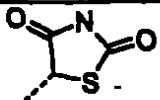
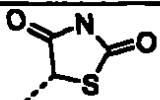
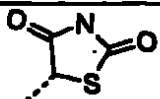
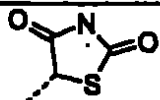
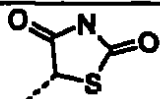
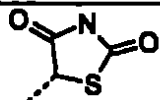
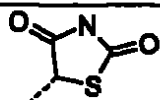
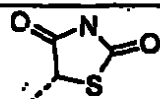
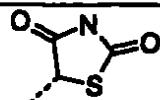
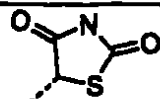
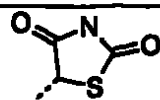
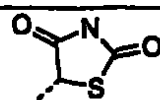
5

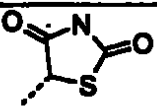
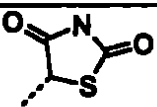
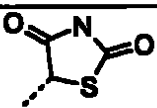
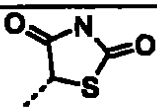
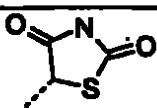
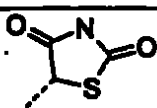
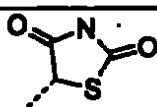
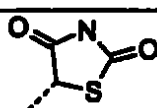
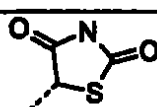
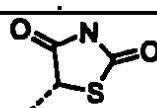
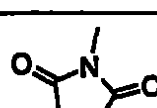
	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
I	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	-O-CH2-
II	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	-O-CH2-
III	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	-O-CH2-
IV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	-O-CH2-
V	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	-O-CH2-
VI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	-O-CH2-
VII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	-O-CH2-

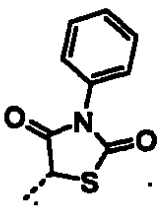
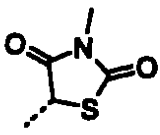
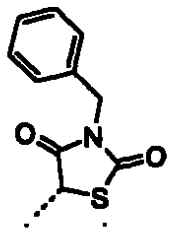
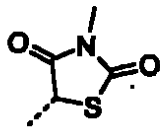
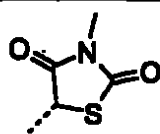
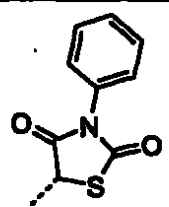
	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
VIII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-CH ₂ -
IX	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-CH ₂ -
X	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-CH ₂ -
XI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-C(=O)-
XII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-C(=O)-
XIII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-C(=O)-
XIV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-C(=O)-
XV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-C(=O)-
XVI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-C(=O)-
XVII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-C(=O)-
XVIII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-C(=O)-

	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
XIX	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-S(=O) ₂ -
XX	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-S(=O) ₂ -
XXI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-S(=O) ₂ -
XXII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-CH ₂ -CH=
XXIII	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	-O-CH ₂ -CH=
XXIV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-CH ₂ -CH=
XXV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-CH ₂ -CH=
XXVI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	-O-CH ₂ -CH-
XXVII	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	-O-CH ₂ -CH-
XXVIII	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH(OH)-
XXIX	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH(OH)-

	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
XXX	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH(OH)-
XXXI	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XXXII	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XXXIII	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XXXIV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH=
XXXV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -
XXXVI	1,3-Cy		3-OMe	H	Cy	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XXXVII	1,3-Cy		4-Me	H	Cy	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XXXVIII	1,3-Cy		3-CF ₃	5-CF ₃	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XXXIX	1,3-Cy		2-Me	6-Me	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XL	1,3-Cy		2-CF ₃	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLI	1,3-Cy		3-OMe	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -

	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
XLII	1,3-Cy		2-CF ₃	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLIII	1,3-Cy		4-Me	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLIV	1,3-Cy		4- ⁱ Pr	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLV	1,3-Cy		4-Me	H	ⁱ Pr	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLVI	1,3-Cy		3-CF ₃	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLVIIa ¹	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLVIIb ²	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLVIIIa ²	1,3-Cy		4- ⁱ Pr	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLVIIIb ¹	1,3-Cy		4- ⁱ Pr	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLIXa ²	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
XLIXb ¹	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
L ²	1,3-Cy		3-Me	4-Me	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LI ²	1,3-Cy		4-CF ₃	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -

	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
LII ²	1,3-Cy		2-Naphthyl		Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LIII ²	1,3-Cy		3-CF ₃	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LIV ²	1,3-Cy		4- ^t Bu	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LV ²	1,3-Cy		3-Me	4-Me	ⁱ Pr	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LVI ²	1,3-Cy		4- ^t Bu	H	Et	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LVII ²	1,3-Cy		3-CF ₃	H	ⁱ Pr	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LVIII ²	1,3-Cy		4- ^t Bu	H	ⁱ Pr	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LIX ²	1,3-Cy		4- ^t Bu	H	ⁱ Pr	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LX ²	1,3-Cy		4-CF ₃	H	ⁱ Pr	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LXI ²	1,3-Cy		2-Naphthyl		ⁱ Pr	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LXII	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -

	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
LXIII	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LXIV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LXV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LXVI	1,3-Cy		3-OMe	H	^t Pr	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LXVII	1,3-Cy		3-OMe	H	Ph	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -
LXVIII	1,3-Cy		3-OMe	H	Ph	CH ₂ -O	-CH ₂ -CH ₂ -

1,3 Cy ist definiert als: cis-1,3 Cyclohexandiyl mit der Stereochemie nach Cahn-Ingold-Prelog, wie sie in den Beispielen angegeben ist.

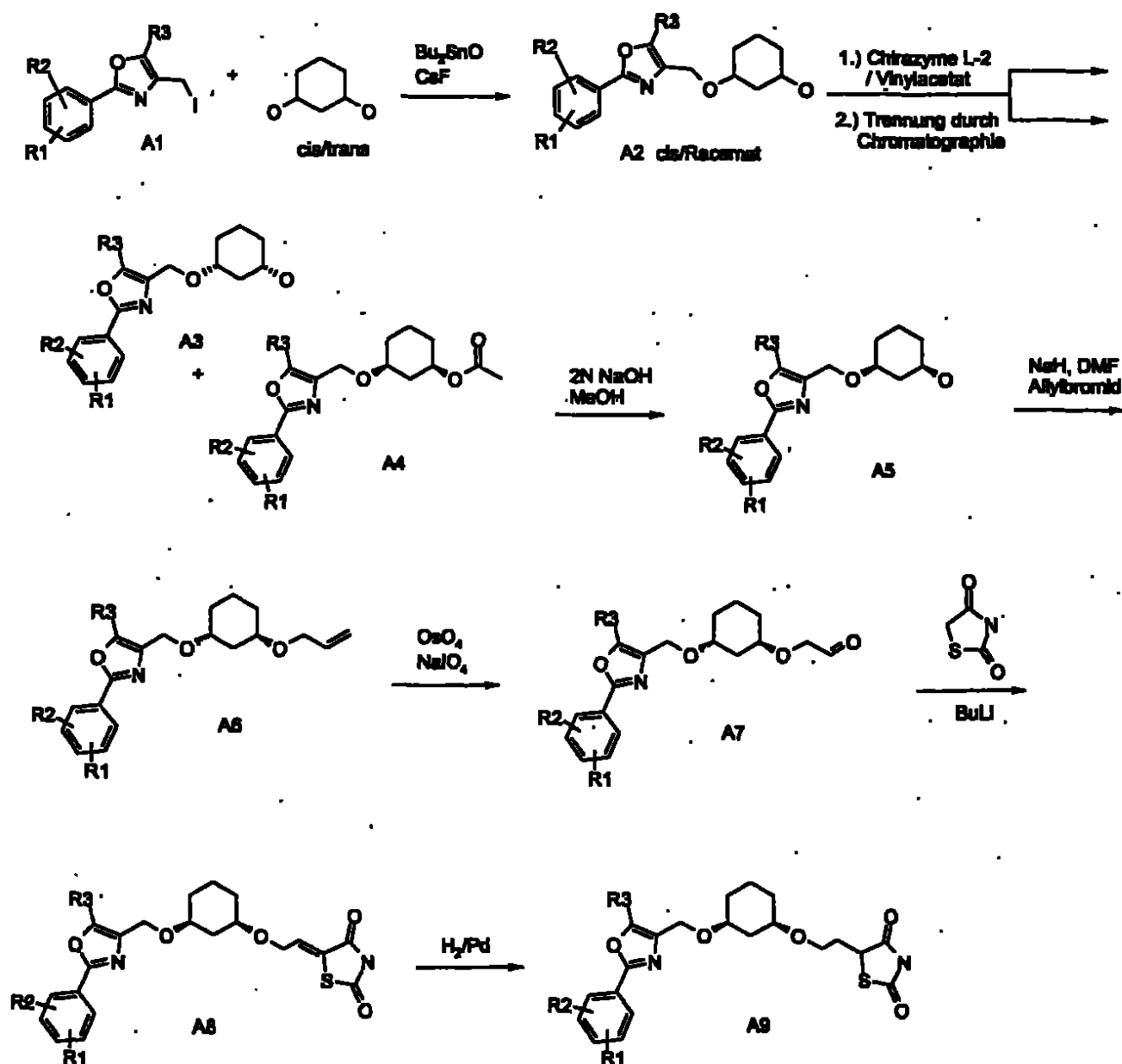
Die Verknüpfung von Ring B zu Y sowie Verknüpfungen von Y zu Ring A und Ring B werden durch eine gestrichelte Linie (—) dargestellt.

¹ (1R, 3R)-Enantiomer

² (1S, 3S)-Enantiomer

Beschrieben ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den folgenden Reaktionsschemata A bis H:

**Syntheschema A: Darstellung der enantiomerenreinen oder racemischen
5 allgemeinen Verbindung A9**



Es wird Cyclohexandiol zunächst mit Dibutylzinnnoxid in Toluol mehrere Stunden am
10 Wasserabscheider erhitzt und dann unter Zusatz von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid
und einem Oxazol der allgemeinen Formel A1, worin R₁, R₂ und R₃ die oben

beschriebenen Bedeutungen haben, durch mehrstündiges Röhren bei Raumtemperatur zu einer Verbindung der allgemeinen Formel A2 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- 5 Die Verbindung der allgemeinen Formel A2 wird unter Verwendung von Chirazym L2 und Vinylacetat umgesetzt. Dabei entstehen die Verbindungen A3 und A4, von denen A4, nach Trennung, mit Alkalihydroxiden zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur A5 umgesetzt wird, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.
- 10 Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 oder A2 wird zu einer enantiomerenreinen oder racemischen Verbindung der allgemeinen Struktur A6 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Zur Knüpfung der Etherbindung wird A5 oder A2 beispielsweise in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid deprotoniert und mit
- 15 ungesättigten Bromiden, z. B. Allylbromid umgesetzt.

Die enantiomerenreine oder racemische Verbindung der allgemeinen Formel A6 wird unter Verwendung von Osmiumtetroxid und Natriumperodat zu der enantiomerenreinen oder racemischen Verbindung der allgemeinen Struktur A7

20 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die enantiomerenreine oder racemische Verbindung der allgemeinen Formel A7 wird zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Struktur A8 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Dabei wird

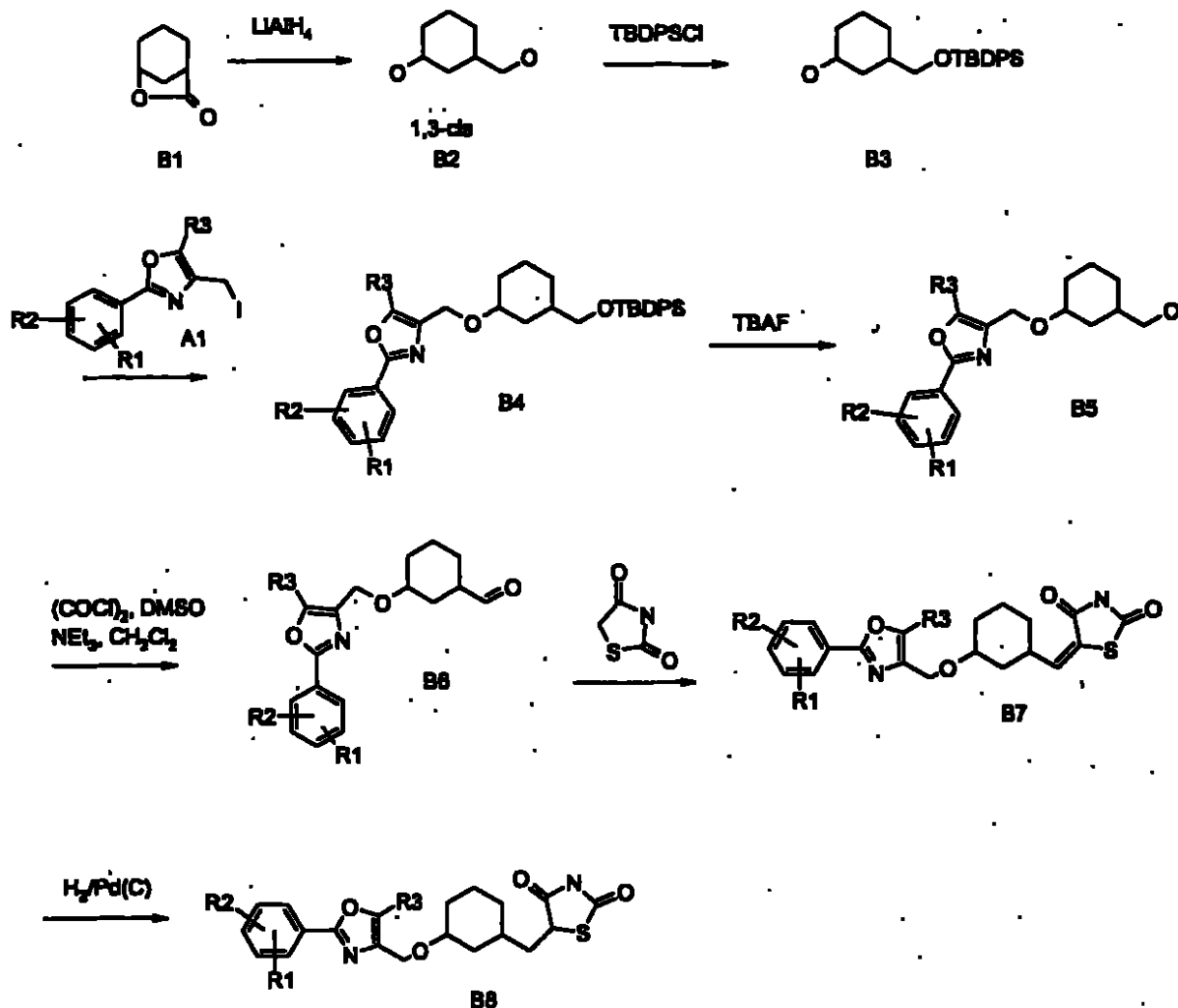
25 Thiazolidindion zuerst in einem inerten Lösungsmittel mit einer starken Base, z.B. n-Butyllithium, deprotoniert und anschließend mit der Komponente A7 bei -70 °C umgesetzt, wobei nach saurer Aufarbeitung mit z.B. 6N Salzsäure, die Verbindung A8 entsteht.

30 Die enantiomerenreine oder racemische Verbindung A8 wird durch Hydrierung, beispielsweise durch Palladium auf Kohle als Katalysator in Lösungsmitteln wie Methanol oder Essigsäureethylester, zu einer enantiomerenreinen oder racemischen

Verbindung der allgemeinen Formel A9 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Syntheschema B: Darstellung der allgemeinen Verbindung B8

5



Die Verbindung der allgemeinen Formel B4, worin R1, R2 und R3 die oben genannten Bedeutungen haben, wird aus dem Lacton B1 durch Lithiumalanat - Reduktion zum Diol B2, selektive Silylierung an der primären Alkoholfunktion zu Verbindung B3, Deprotektion unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid und Alkylierung mit Phenyloxazoyliodiden der allgemeinen Formel A1, worin R1, R2 und R3 die oben genannten Bedeutungen haben, gewonnen.

Die Verbindung der allgemeinen Formel B4, worin R1, R2 und R3 die oben genannten Bedeutungen wird zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur B5 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben, beispielsweise durch
5 Entfernen der Silylschutzgruppe mit Fluorid, z.B. Tetrabutylammoniumfluorid.

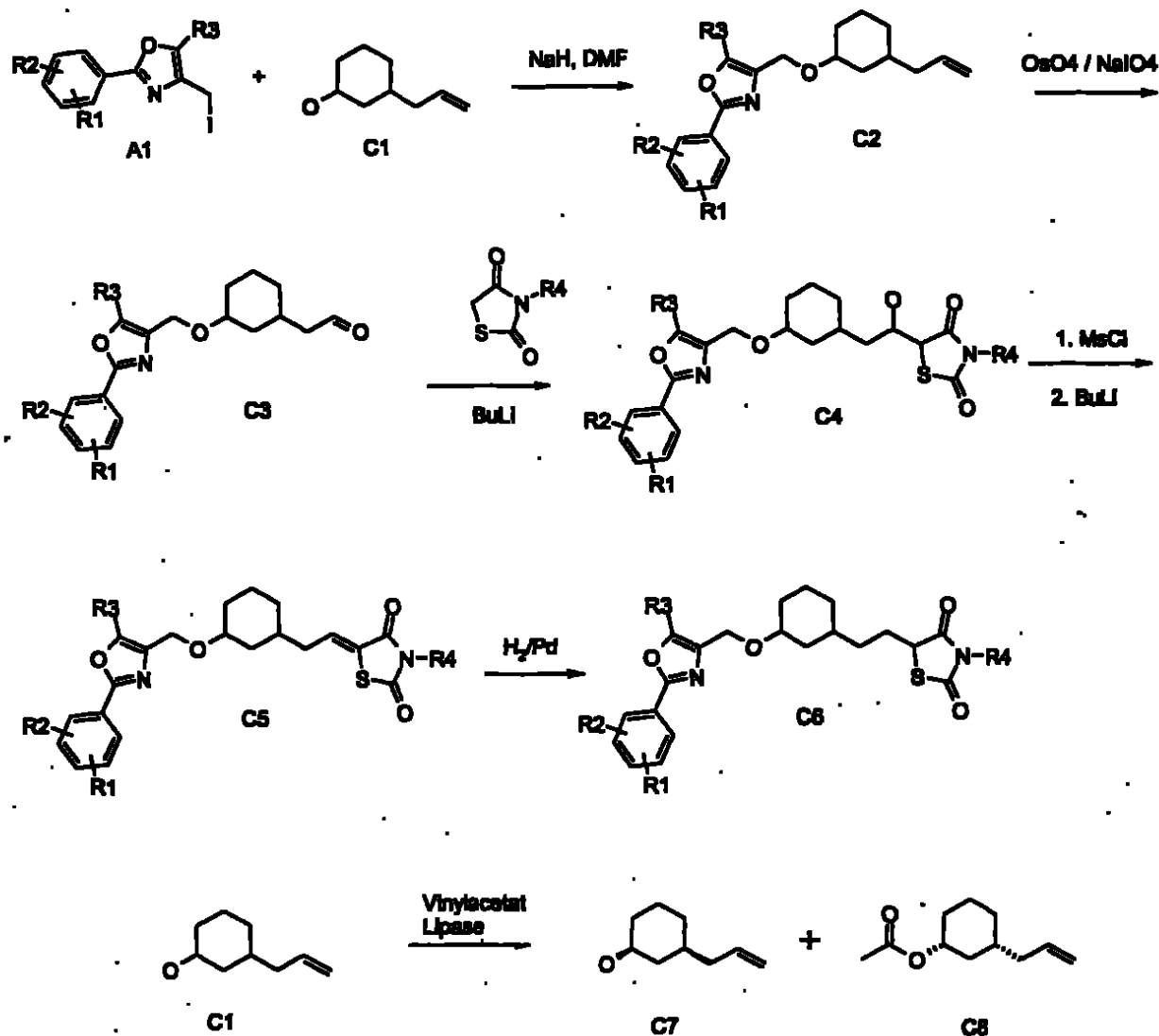
Die Verbindung der allgemeinen Formel B5 wird unter Verwendung von Osmiumtetroxid und Natriumperlodat zu der Verbindung der allgemeinen Struktur B6 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

10

Die Verbindung der allgemeinen Formel B6 wird zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur B7 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Dabei wird Thiazolidindion zuerst in einem inerten Lösungsmittel mit einer starken Base, wie z. B. n-Butyllithium, deprotoniert und anschließend mit der
15 Komponente B6 bei -70 °C umgesetzt, wobei nach saurer Aufarbeitung mit z. B. 6N Salzsäure, die Verbindung B7 entsteht.

Die Verbindung B7 wird durch Hydrierung, beispielsweise bei 3 bar Wasserstoffdruck durch Palladium auf Kohle als Katalysator in Lösungsmitteln wie Methanol oder
20 Essigsäureethylester, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel B8 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Syntheschema C: Darstellung der allgemeinen Verbindung C6



- 5 Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel A1, worin R₁, R₂, R₃ die oben beschriebenen Bedeutungen haben, mit cis-3-Allyl-cyclohexanol C1 (oder wahlweise mit (1S, 3S)-3-Allylcyclohexanol C7) in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid gelöst und mit starken Basen wie z. B. Natriumhydrid zu Verbindungen der allgemeinen Formel C2, worin R₁, R₂, R₃ die oben beschriebenen
- 10 Bedeutungen haben, umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel C2 wird unter Verwendung von Osmiumtetroxid und Natriumperiodat zu der Verbindung der allgemeinen Struktur C3 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- 5 Die Verbindung der allgemeinen Formel C3 wird zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur C4 umgesetzt, worin R1, R2, R3 und R4 die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Dabei wird Thiazolidindion zuerst in einem inerten Lösungsmittel mit einer starken Base, wie z. B. n-Butyllithium, deprotoniert und anschließend mit der Komponente C3 bei -70 °C umgesetzt, wobei nach Aufarbeitung mit z. B. 1N
- 10 Salzsäure, die eine Verbindung der allgemeinen Formel C4 entsteht.

Die Verbindung C4 wird zu einer Verbindung der allgemeinen Formel C5 umgesetzt, worin R1, R2, R3 und R4 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Der Alkohol C4 wird beispielsweise mit Mesylchlorid und Triethylamin in polaren

- 15 Lösungsmitteln wie Dichlormethan versetzt und das Rohprodukt bei -70 °C mit n-Butyllithium zu C5 umgesetzt.

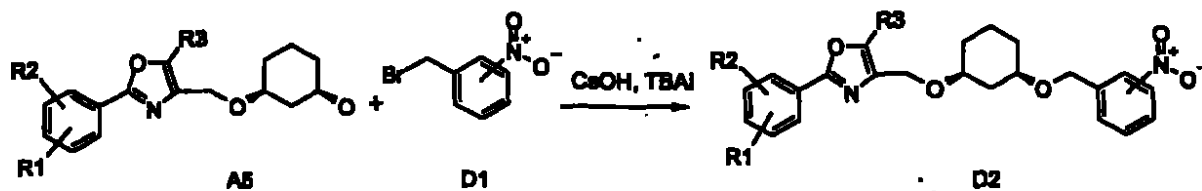
Die Verbindung der allgemeinen Formel C5 wird durch Hydrierung, beispielsweise bei 5 bar Wasserstoffdruck mit Palladium auf Kohle als Katalysator in

- 20 Essigsäureethylester, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel C6 umgesetzt, worin R1, R2, R3 und R4 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Enantiomerenreines (1S, 3S)-3-Allylcyclohexanol C7 kann man aus racemischem C1 durch Behandlung mit Lipase in Vinylacetat erhalten. Das ebenfalls entstehende (1R,

- 25 3R)-3-Allylcyclohexanylacetat C8 kann chromatographisch abgetrennt werden.

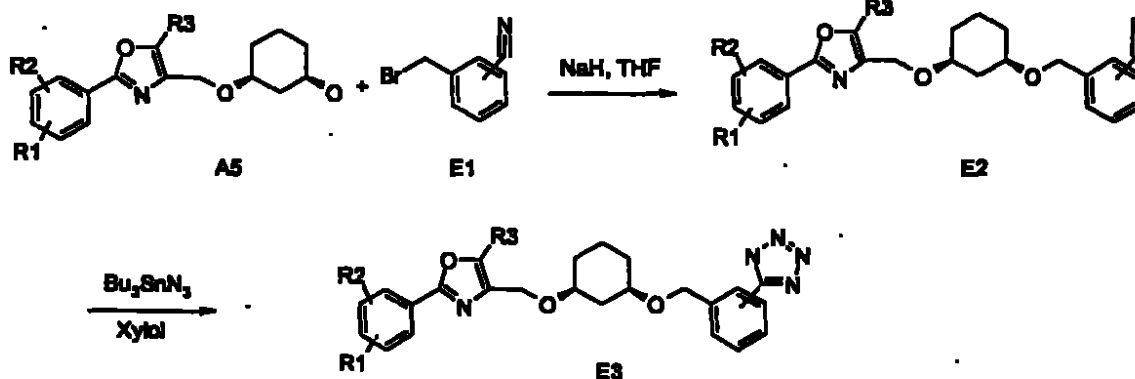
Syntheschema D: Darstellung der allgemeinen Verbindung D2



Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 oder A2 wird unter Verwendung von Basen, z. B. Cäsiumhydroxid in einem Gemisch aus Wasser und Acetonitril, unter Verwendung eines Phasen - Transfer - Katalysators , beispielsweise Tetrabutylammoniumiodid, mit Nitrobenzylbromiden der allgemeinen Formel D1 zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Struktur D2 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

10

Syntheschema E: Darstellung der enantiomerenreinen oder racemischen allgemeinen Verbindung E3



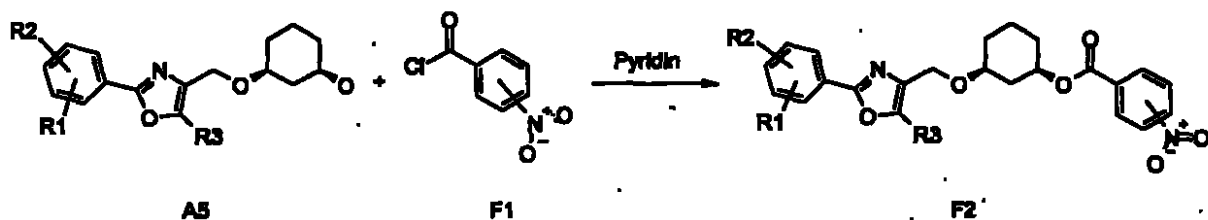
15

Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 oder A2 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel deprotoniert und mit Cyanobenzylbromiden der allgemeinen Formel E1 zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Struktur E2 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die Verbindung der allgemeinen Formel E2 wird unter Verwendung eines Metallazides, z. B. Tributylzinnazid, zu enantiomerenreinen oder racemischen

Verbindungen der allgemeinen Struktur E3 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

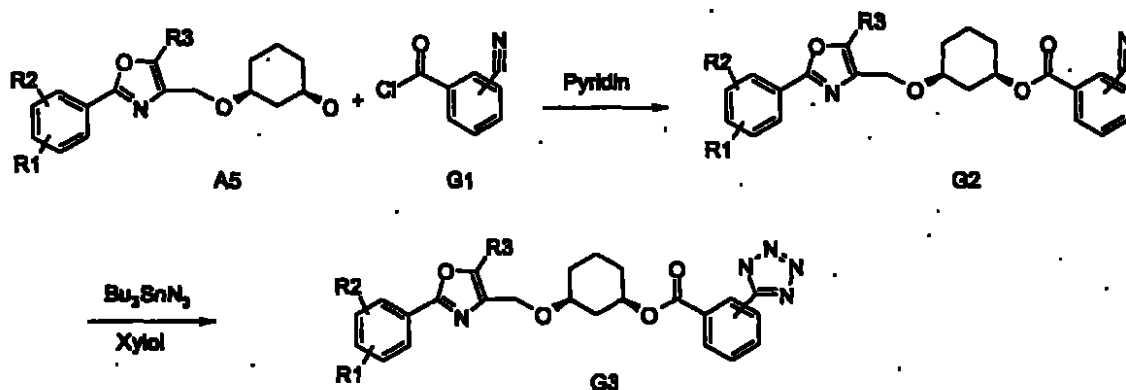
5 Syntheschema F: Darstellung der enantiomerenreinen oder racemischen allgemeinen Verbindung F2



Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 oder A2 wird unter Verwendung von Basen, z. B. Pyridin, mit Nitrobenzoylchloriden der allgemeinen Formel F1 bei ca. 50 °C umgesetzt zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel F2, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

15

Syntheschema G: Darstellung der enantiomerenreinen oder racemischen allgemeinen Verbindung G3



20

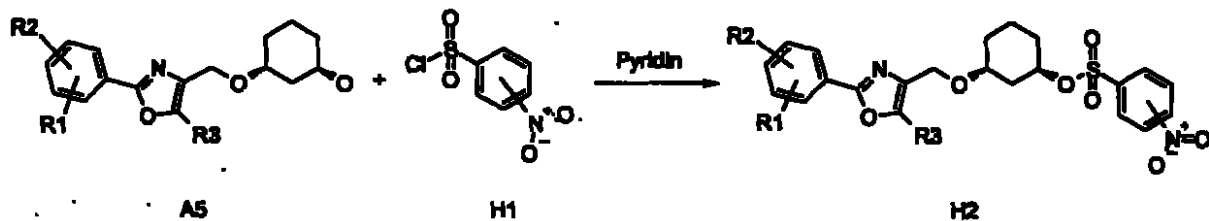
Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 oder A2 wird unter Verwendung von Basen, z. B. Pyridin, mit Cyanobenzoylchloriden der allgemeinen Formel G1 bei ca. 50

°C umgesetzt zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel G2, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

- 5 Die Verbindung der allgemeinen Formel G2 wird unter Verwendung eines Metallazides, z. B. Tributylzinnazid, bei ca. 160 °C zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Struktur G3 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

10

Syntheschema H: Darstellung der enantiomerenreinen oder racemischen allgemeinen Verbindung H2



- 15 Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 oder A2 wird unter Verwendung von Basen, z. B. Pyridin, mit Nitrobenzolsulfonsäurechloriden der allgemeinen Formel G1 bei Raumtemperatur umgesetzt zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel G2, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

20

Die verwendeten Abkürzungen stehen für:

Ac	Acetyl
ⁱ Bu	Isobutyl
^t Bu	tert-Butyl
BuLi	n-Butyllithium

Cy	Cyclohexyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
EDC	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent
ESI	Elektronenspray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
h	Stunde
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
MsCl	Methansulfonylchlorid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd/C	Palladium auf Kohle
ⁱ Pr	Isopropyl
ⁿ Pr	n-Propyl
R _t	Retentionszeit (bei DC)
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid

TBDPSCI tert.-Butyl-di-phenyl-silyl-chlorid
THF Tetrahydrofuran

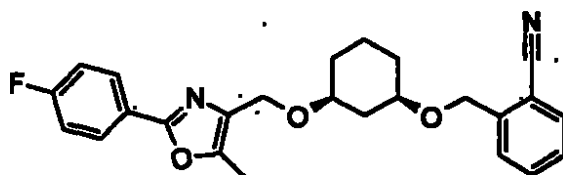
Andere Verbindungen der Formel I können nach bekannten Verfahren oder entsprechend den oben beschriebenen Reaktionsschemata erhalten werden.

5

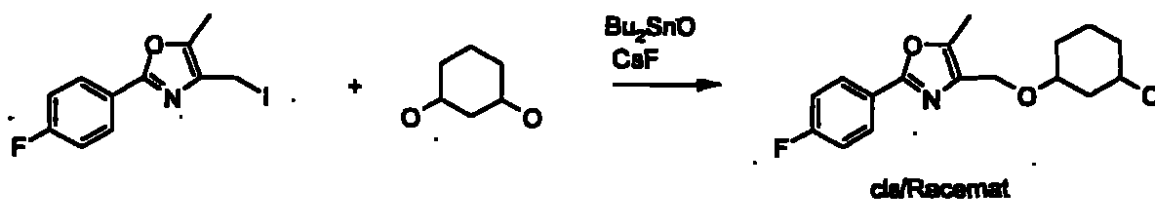
Beispiel I

2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(2-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

10



rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol



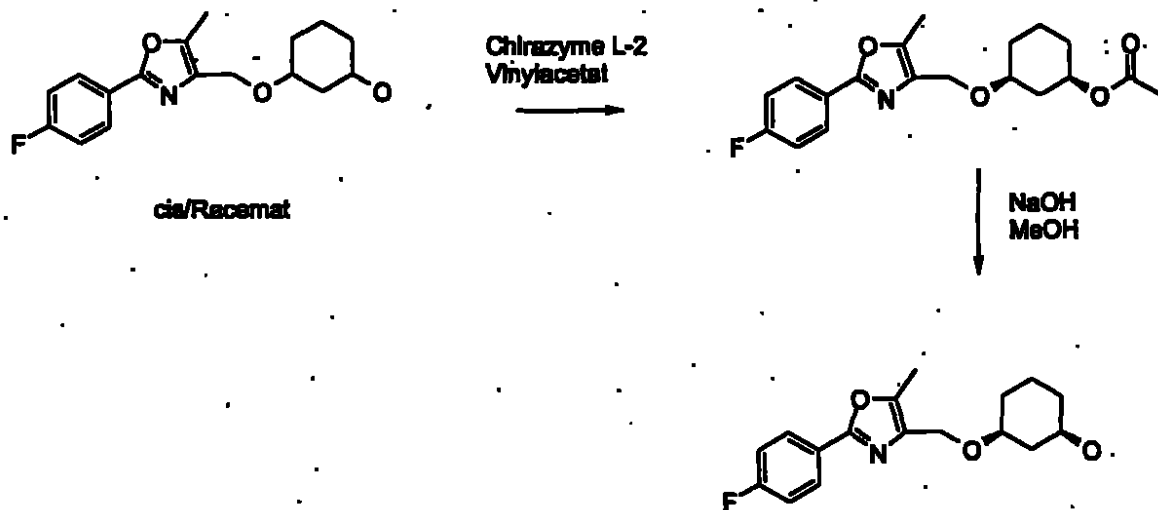
15

21.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 30.3 g Dibutylzinnoxid in 450 ml Toluol gelöst und unter Rückfluß am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert. Nach 3 Stunden wird das
20 Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und mit 300 ml Dimethylformamid, 29 g 2-(4-Fluoro-phenyl)-4-iodomethyl-5-methyl-oxazol 1 und 23.5 g Cäsiumfluorid versetzt. Man rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid - Lösung

gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 10:1 -> 1:4) gereinigt. Man erhält 58 g rac-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol als gelblichen Feststoff, 5 der aus n-Heptan/Ethylacetat umkristallisiert wird. $C_{17}H_{20}FNO_3$ (305.35), MS (ESI): 306 ($M + H^+$).

(1R,3S)-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol

10

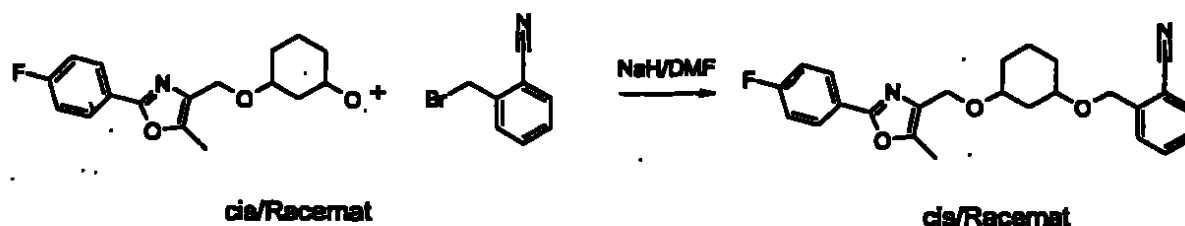


25 g rac-cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 320 ml Vinylacetat gelöst und mit 1,3 g Chirazyme L-2 Lyo (Boehringer Mannheim) versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur (LC-MS Kontrolle auf 40-

15 45% Umsatz) wird das Enzym abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 8 g Essigsäure-(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester als farbloses Öl. $C_{19}H_{22}FNO_4$ (347.39), MS (ESI): 348 ($M + H^+$). Man nimmt das Acetat in 20 170 ml Methanol auf und rührt nach Zugabe von 27 ml 2N Natriumhydroxid-Lauge für eine Stunde bei Raumtemperatur. Der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von je 150 ml Wasser und Ethylacetat, wird die organische Phase mit Natriumchlorid - Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über

Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6,7 g 3-(1R,3S)-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol als gelblichen Feststoff. $C_{17}H_{20}FNO_3$ (305.35); MS (ESI): 306 ($M + H^+$).

5 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(2-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

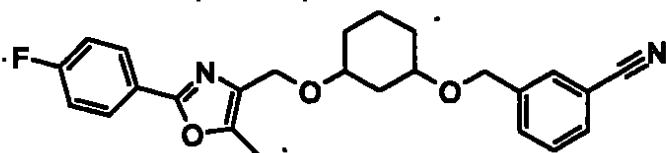


- 10 In einem ausgeheizten 25 ml-Zweihalskolben werden 0,15 g des Alkohols 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol in 5 ml Dimethylformamid (trocken) gelöst und mit 0,05 g Natriumhydrid versetzt. Es wird 15 Minuten gerührt, anschließend 0,19 g 2-(Brommethyl)-benzonitril zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2 ml 1N Salzsäure
- 15 abgebrochen und mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid - Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Durch Reinigung über präparative HPLC erhält man 0,07 g des gewünschten
- 20 Produktes 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(2-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol als farbloses Öl.
- $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ (420.48), MS(ESI): 421 ($M + H^+$)

Beispiel II

- 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(3-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-
- 25 oxazol

Analog zu Beispiel I wird aus dem Alkohol 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-(Brommethyl)-benzonitril die Verbindung 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(3-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol erhalten:



cis/Racemat

5.

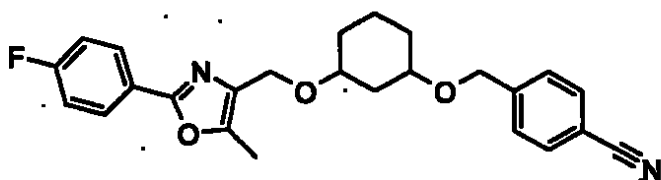
$C_{25}H_{25}FN_2O_3$ (420.48), MS(ESI): 421 ($M + H^+$)

Beispiel III

10

2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(4-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

Analog zu Beispiel I wird aus dem Alkohol 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 4-(Brommethyl)-benzonitril die Verbindung 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(4-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol erhalten:



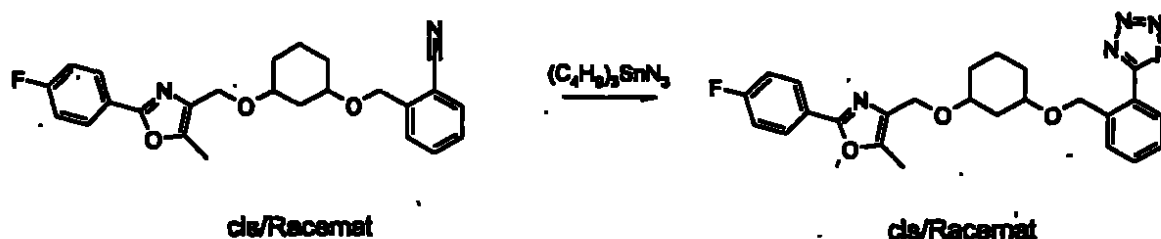
cis/Racemat

20 $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ (420.48), MS(ESI): 421 ($M + H^+$)

Die so synthetisierten Verbindungen (Beispiel I – III) können in die entsprechenden Tetrazole umgewandelt werden:

Beispiel IV

5-(2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-phenyl)-1-H-tetrazol

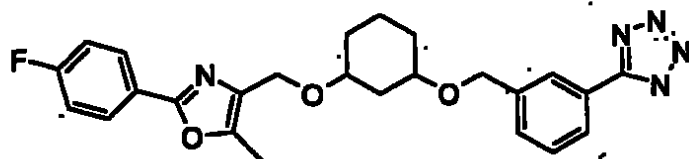


0,03 g des Nitrils 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(2-cyano-benzyloxy)-
 10 cyclohexyloxymethyl]-oxazol werden in 5 ml Xylol gelöst, mit 50 µl Tributylzinnäzid
 versetzt und 24 Stunden bei 160 °C refluxiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1
 ml Trifluoressigsäure (in 1 ml Methanol) abgebrochen, mit 3 ml Wasser versetzt und
 mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit
 gesättigter Natriumchlorid - Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
 15 das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Durch Reinigung über
 präparative HPLC erhält man 0,02 g des gewünschten 5-(2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-
 5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-phenyl)-1-H-tetrazols als
 amorphen Feststoff. $C_{25}H_{28}FN_5O_3$ (463.51), MS(ESI): 464 (M + H⁺)

20 Beispiel V

5-(3-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-phenyl)-1H-tetrazol

25 Analog zu Beispiel IV wurde aus 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(3-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol aus Beispiel II durch Umsetzung mit Tributylzinnhydrid 5-(3-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-phenyl)-1H-tetrazol erhalten:



cis/Racemat

$C_{25}H_{28}FN_5O_3$ (463.51), MS(ESI): 464 ($M + H^+$)

5

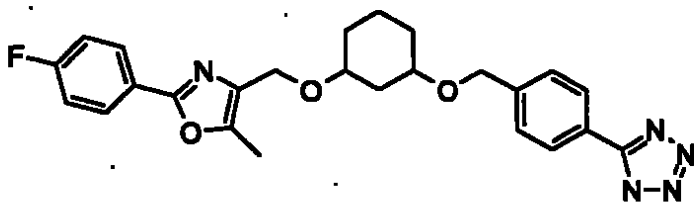
Beispiel VI

5-(4-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-phenyl)-1H-tetrazol

10

Analog zu Beispiel IV wurde aus 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(4-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol aus Beispiel III durch Umsetzung mit Tributylzinnhydrid 5-(4-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-phenyl)-1H-tetrazol erhalten:

15

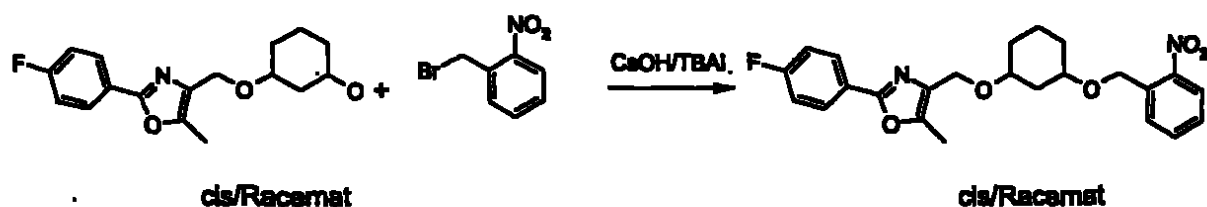


cis/Racemat

$C_{25}H_{28}FN_5O_3$ (463.51), MS(ESI): 464 ($M + H^+$)

20 Beispiel VII

2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(2-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol



0,1 g 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 3 ml Acetonitril gelöst und mit 0,21 g 2-Nitrobenzylbromid sowie 0,36 g

- 5 Tetrabutylammoniumiodid versetzt. 0,57 ml Cäsiumhydroxid - Lösung (50%ige Lösung in Wasser) wird zugetropft und das Zwei-Phasen-Gemisch 12 Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle (LCMS) zeigt die Bildung des gewünschten Produktes neben unumgesetztem Alkohol 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol. Durch Zugabe von weiteren 0,2 g 2-Nitrobenzylbromid (2 eq) bei Raumtemperatur und weiteren 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 2 ml 1N Salzsäure abgebrochen und mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid - Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach HPLC - Reinigung erhält man 0,05 g der Verbindung 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(2-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol als klares farbloses Öl.

$C_{24}H_{25}FN_2O_5$ (440,47), MS (ESI): 441 ($M + H^+$)

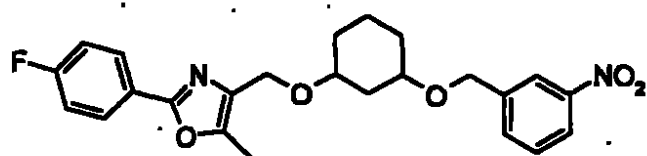
Beispiel VIII

20

2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(3-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

- Analog zu Beispiel VII wurde aus 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-Nitrobenzylbromid die folgende Verbindung 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(3-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol erhalten:

25



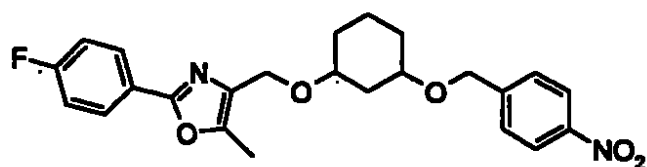
cis/Racemat

$C_{24}H_{25}FN_2O_5$ (440.47), MS (ESI): 441

5 Beispiel IX

2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(4-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

Analog zu Beispiel VII wurde aus 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-10 cyclohexanol und 4-Nitrobenzylbromid die folgende Verbindung 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[cis-3-(4-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol erhalten:



cis/Racemat

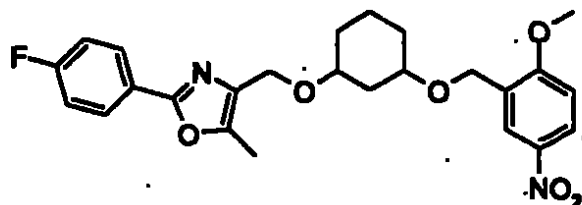
15 $C_{24}H_{25}FN_2O_5$ (440.47), MS (ESI): 441

Beispiel X

2-(4-Fluoro-phenyl)-4-[cis-3-(2-methoxy-5-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-5-20 methyl-oxazol

Analog zu Beispiel VII wurde aus cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 2-Methoxy-5-nitro-benzylbromid die folgende Verbindung

2-(4-Fluoro-phenyl)-4-[cis-3-(2-methoxy-5-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-oxazol erhalten:



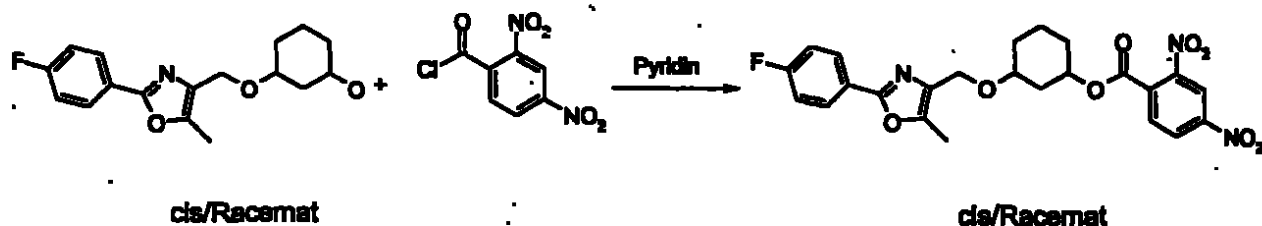
cis/Racemat

5

$C_{25}H_{27}FN_2O_8$ (470.50) MS (ESI): 471 ($M + H^+$)

Beispiel XI

10 3,5-Dinitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester



0,5 g 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 15 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 0,6 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten auf 50 °C erhitzt. Reaktionskontrolle (LCMS) zeigt die Bildung des gewünschten Produktes neben unumgesetztem Alkohol cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol. Nach weiteren 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml 20 konzentrierter Salzsäure abgebrochen und das Rohprodukt abgesaugt, mit Essigsäureethylester aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid - Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach HPLC - Reinigung erhält man 0,15 g der Verbindung 3,5-Dinitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester als gelben Feststoff.

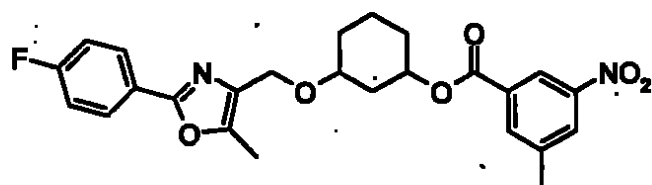
$C_{24}H_{22}FN_3O_8$ (499,46), MS (ESI): 500 ($M + H^+$)

Beispiel XII

5 3-Methyl-5-nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-Methyl-5-nitro-benzoylchlorid die folgende Verbindung

10 3-Methyl-5-nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



cis/Racemat

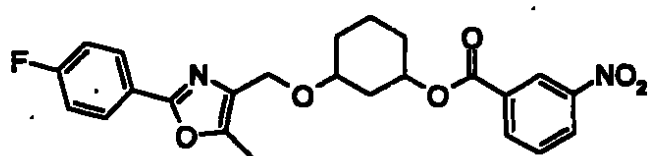
15 $C_{25}H_{25}FN_2O_8$ (468,48), MS (ESI): 469 ($M + H^+$)

Beispiel XIII

3-Nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-
20 cyclohexylester

Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-Nitro-benzoylchlorid die folgende Verbindung 3-Nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

25 erhalten:



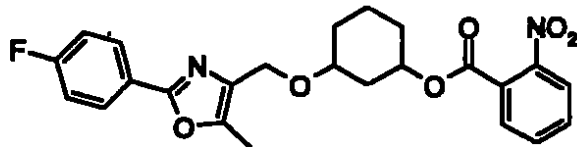
cis/Racemat

$C_{24}H_{23}FN_2O_6$ (454.46), MS (ESI): 455 ($M + H^+$)

5 Beispiel XIV

2-Nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

10 Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 2-Nitro-benzoylchlorid die folgende Verbindung 2-Nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



cis/Racemat

15

$C_{24}H_{23}FN_2O_6$ (454.46) MS (ESI): 455 ($M + H^+$)

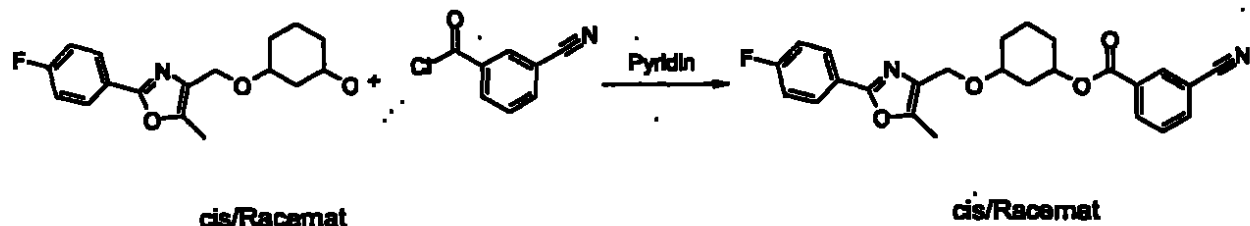
Beispiel XV

20

3-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-Cyano-benzoylchlorid die folgende Verbindung 3-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:

5

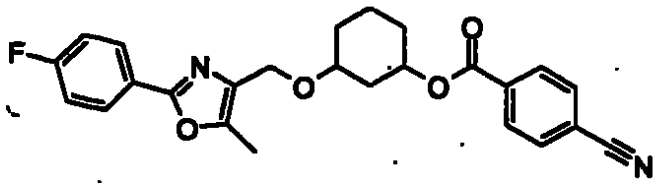


0,1 g 3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 3 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 0,1 g 3-Cyano-benzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten auf 50 °C erhitzt. Reaktionskontrolle (LCMS) zeigt die Bildung des gewünschten Produktes neben unumgesetztem Alkohol cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol. Nach Zugabe von weiteren 0,9 g 3-Cyanobenzoylchlorid und 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml konzentrierter Salzsäure abgebrochen, mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid - Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach HPLC - Reinigung erhält man 0,1 g der Verbindung 3-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester als braunen Feststoff. $C_{25}H_{23}FN_2O_4$ (434,47), MS (ESI): 435 ($M + H^+$)

20 Beispiel XVI

4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

25 Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 4-Cyano-benzoylchlorid die folgende Verbindung 4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



cis/Racemat

$C_{25}H_{23}FN_2O_4$ (434.47), MS(ESI): 435 ($M + H^+$)

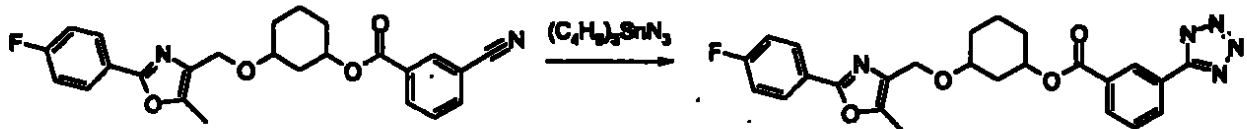
5

Die so synthetisierten Verbindungen (Beispiele XV – XVI) können durch Reaktion mit Tributylzinnazid in die entsprechenden Tetrazole umgewandelt werden

Beispiel XVII

10

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester



cis/Racemat

cis/Racemat

- 15 0,06 g des 3-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester werden in 5 ml Xylol gelöst, mit 150 μ m Tributylzinnazid versetzt und 24 Stunden bei 160 °C refluxiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml Trifluoressigsäure (in 1 ml Methanol) abgebrochen, mit 3 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit
- 20 gesättigter Natriumchlorid - Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Durch Reinigung über präparative HPLC erhält man 0,04 g des gewünschten 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-esters als amorphen Feststoff.

$C_{25}H_{24}FN_5O_4$ (477.49), MS(ESI): 478 (M + H⁺)

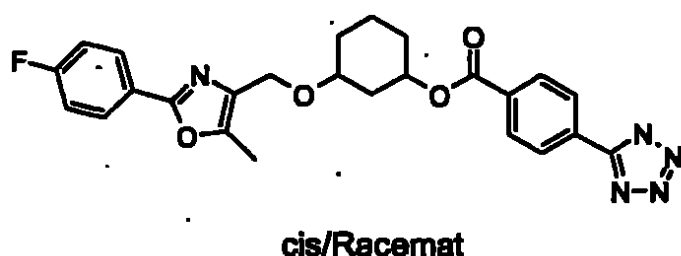
Beispiel XVIII.

4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

5

Analog zu Beispiel XVII wurde aus 4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester und Tributylzinnazrid 4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:

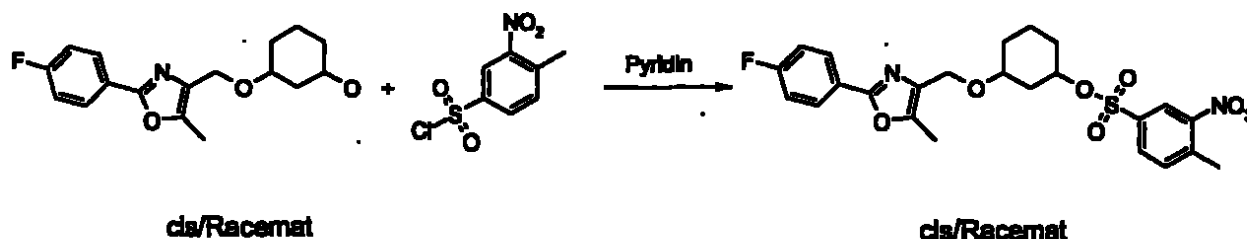
10



C₂₅H₂₄FN₅O₄ (477.49), MS(ESI): 478 (M + H⁺)

15 Beispiel XIX

4-Methyl-3-nitro-benzolsulfonsäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester



0,1 g cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 0,15 g 4-Methyl-3-nitrobenzol-sulfonsäurechlorid werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst und bei 0 °C mit 2 ml Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle (LCMS) zeigt die Bildung

des gewünschten Produktes neben unumgesetztem Alkohol cis-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol. Nach weiteren 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 2 ml konzentrierter Salzsäure abgebrochen, mit Dichlormethan extrahiert und mit gesättigter

5 Natriumhydrogencarbonat- sowie Natriumchlorid - Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach HPLC - Reinigung erhält man 0,14 g der Verbindung 4-Methyl-3-nitro-benzensulfonsäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester als zähes Öl.

$C_{24}H_{25}FN_2O_7S$ (504,53), MS (ESI): 505 ($M + H^+$)

10

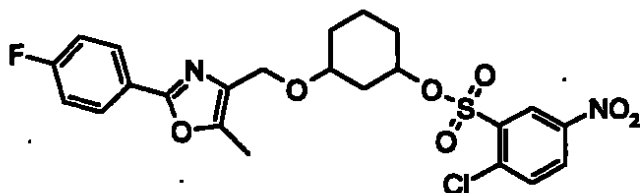
Beispiel XX

2-Chloro-5-nitro-benzolsulfonsäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester

15

Analog zu Beispiel XIX wurde aus cis-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 2-Chloro-5-nitro-benzolsulfonsäure die Verbindung 2-Chloro-5-nitro-benzolsulfonsäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:

20



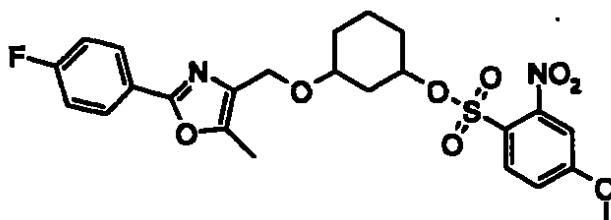
cis/Racemat

$C_{23}H_{22}FCIN_2O_7S$ (524.95), MS (ESI): 525 ($M + H^+$)

25 Beispiel XXI

4-Methoxy-2-nitro-benzolsulfonsäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester

Analog zu Beispiel XIX wurde aus cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 4-Methoxy-2-nitro-benzolsulfonsäure 4-Methoxy-2-nitro-benzolsulfonsäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



cis/Racemat

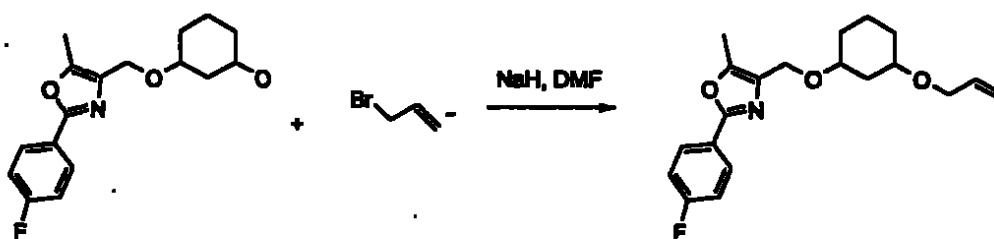
10

$C_{24}H_{25}FN_2O_8S$ (520.53), MS (ESI): 521 ($M + H^+$)

Beispiel XXII

15 **5-(2-(cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-ethyliden)-thiazolidin-2,4-dion**

4-(cis-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol



cis/Racemat

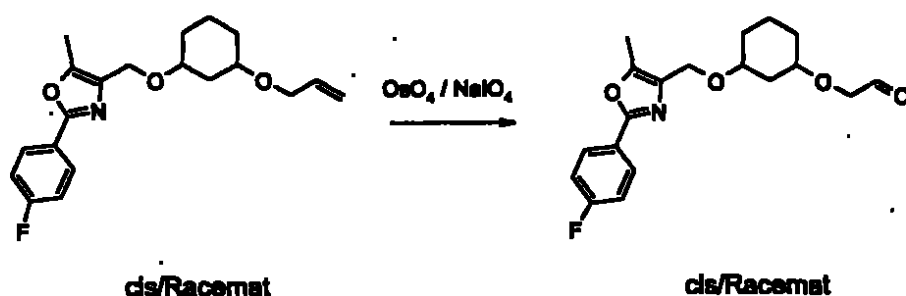
cis/Racemat

20

2 g cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.3 g Natriumhydrid versetzt. Nach 30 Minuten

werden 2.4 g Allylbromid zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur nach. Dann wird 15 ml 1N Salzsäure zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit 15 ml Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels 5 RP-HPLC gereinigt. Man erhält 2.4 g 4-(cis-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol als gelbliches Öl. $C_{20}H_{24}FNO_3$ (345,42) MS(ESI): 346 (M+H⁺)

10 [cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyd



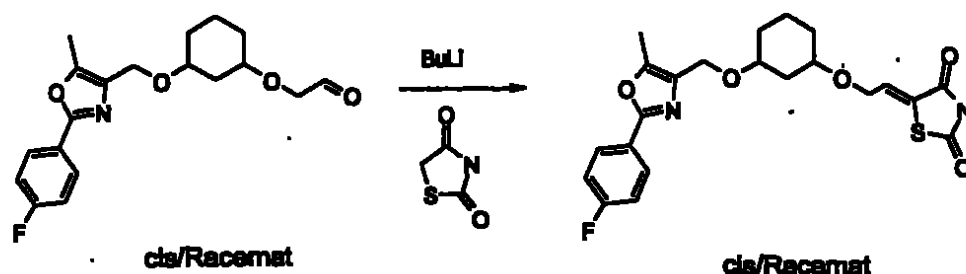
2.0 g 4-(cis-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol

15 werden in 50 ml Diethylether gelöst und mit 3.8 g Natriumperiodat, gelöst in 50 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0 °C 1 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 8 Stunden werden 100 ml Methyl-tert-butylether zugegeben und mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über

20 Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel (n-Heptan:Ethylacetat = 1:1 → 1:5) gereinigt. Man erhält 1.4 g [cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyds als farbloses Öl. $C_{20}H_{25}NO_4$ (343.42), MS(ESI): 344 ($M+H^+$), R_f (n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.25.

25

5-(2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyliden)-thiazolidin-2,4-dion



66 mg Thiazolidindion werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 0,11 ml einer 2,7 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -78°C nach und fügt dann 150 mg [cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyd, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, hinzu. Nach 30 Minuten Rühren bei -78°C lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Es werden 5 ml 1N Salzsäure zugefügt und dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 184 mg 5-(2-{cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyliden)-thiazolidin-2,4-dion als weißen Feststoff. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ (446,01), MS(ESI): 447 ($\text{M}+\text{H}^+$).

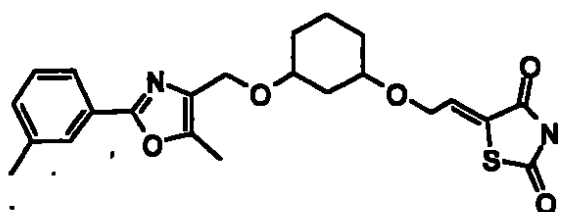
15

Beispiel XXIII

5-[2-[3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyliden]-thiazolidin-2,4-dion

20

Analog zu Beispiel XXII wurde aus [cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-acetaldehyd und Thiazolidindion die Verbindung 5-[2-[cis-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyliden]-thiazolidin-2,4-dion erhalten:



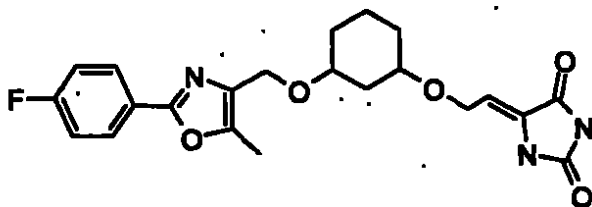
cis/Racemat

$C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (442,53), MS(ESI): 443 ($M+H^+$)

5 Beispiel XXIV

5-[2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyliden]-imidazolidin-2,4-dion

10 Analog zu Beispiel XXII wurde aus [3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyd und Hydantoin die Verbindung 5-[2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyliden]-imidazolidin-2,4-dion erhalten:



cis/Racemat

15

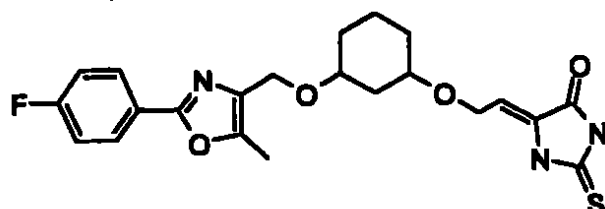
$C_{22}H_{24}FN_3O_5$ (429,45), MS(ESI): 430 ($M+H^+$)

Beispiel XXV

20

5-[2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyliden]-2-thioxo-imidazolidin-4-on

Analog zu Beispiel XXII wurde aus [cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyd und 2-Thioxo-Imidazolidin-4-on -5-[2-{cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyliden]-2-thioxo-5 imidazolidin-4-on erhalten:



cis/Racemat

$C_{22}H_{24}FN_3O_4S$ (445,51), MS(ESI): 446 ($M+H^+$)

10

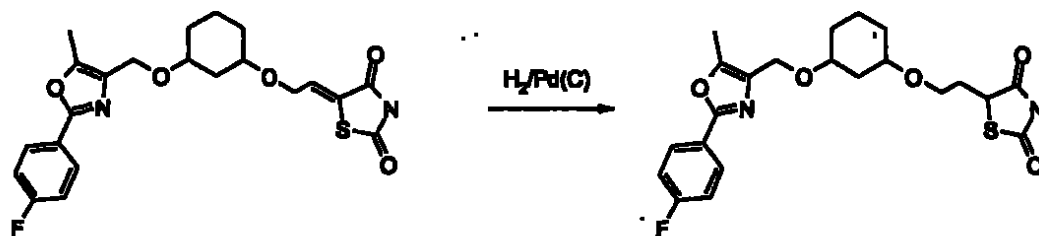
Beispiel XXVI

5-(2-{cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion

15

Durch Hydrierung der in Beispiel Beispiel XXII genannten Verbindung 5-(2-{cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyliden)-thiazolidin-2,4-dion mit Wasserstoff wird die Verbindung 5-(2-{cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion erhalten:

20



cis/Racemat

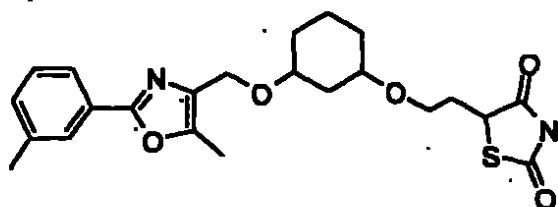
cis/Racemat

180 mg des ungesättigten 5-(2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyliden)-thiazolidin-2,4-dions wird in 10 ml Ethylacetat gelöst und mit 20 mg Palladium auf Kohle versetzt. Anschließend wird bei 2 bar Wasserstoffdruck 2 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über RP-HPLC gereinigt. Man erhält 140 mg der Verbindung 5-(2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion als gelblichen Feststoff. $C_{22}H_{25}FN_2O_5S$ (448.01), MS(ESI): 449 ($M+H^+$).

10 Beispiel XXVII

5-{2-[(cis-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy)-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion

15 Wie in Beispiel XXVI wird durch Hydrierung der in Beispiel Beispiel XXIII genannten Verbindung 5-[2-[cis-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyliden]-thiazolidin-2,4-dion mit Wasserstoff die Verbindung 5-{2-[(cis-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy)-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion erhalten:



20

cis/Racemat

$C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (444,55), MS(ESI): 445 ($M+H^+$)

Beispiel XXVIII

25

5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion