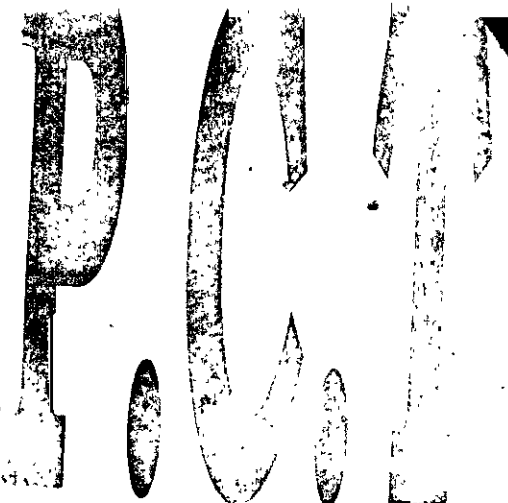


Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 05-128097

54. TÍTULO "DERIVADOS DE PIRIDO 2,1-A ISOQUINOLINA COMO INHIBIDORES DE LA DPP-IV"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/06

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 20 DIC 2005

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 65120057 00000000 Folios: 142
 Fecha (ING): 2005-12-29 17:28:21
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

20-01-06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDICA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BOEHRINGER Markus; KUHN Bernd; MATTEI Patrizio y NARQUIZIAN Robert.

Dirección: Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal; Doernliweg 33, CH-4125 Riehen y 4, rue de Montreux, F-68300 St. Louis.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006355

Fecha: 11/06/04

Publicación Internacional No. WO 2005/000848 A1

Fecha: 06/01/05

⑥

Título (54)

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

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 471/06

A01P 3/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

20/06/03

03013404.3

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 96.173

Fecha: 19-12-05

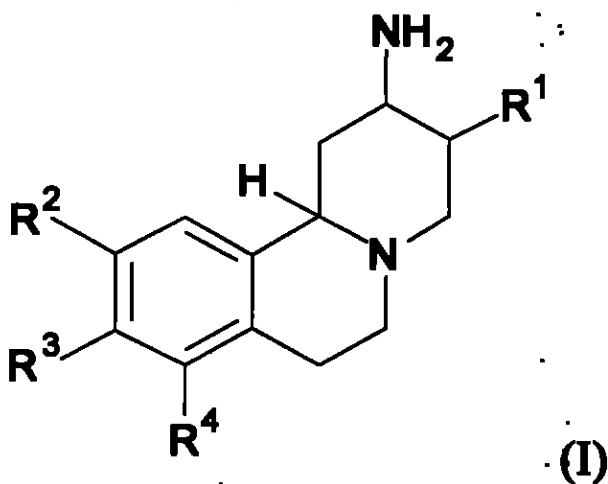
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05120097 00000000 Folios: 142
Fecha (AMB): 2005-12-20 17:20:21
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,173
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2005

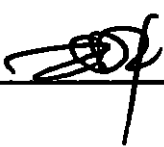
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47045863	19/12/2005	8,351,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

4

abajo firmados, F.H. FFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basilea, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 6th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

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

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

Given and signed this 11th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

(ss)

El día 17 de Agosto de 2004, comparecieron Fridolin Klausner y Denise Strebe quienes conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello-estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

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

Notary Public (Notario Público).

N TARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August 2004 personally. Fridolin Klausner and Denise Strebe came both Swiss citizens and Swiss residents to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

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

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

Dr. P. Kuster
Notar

17.08.2004
2 Fr.
Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. - 20

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

COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuch*

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

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

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

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

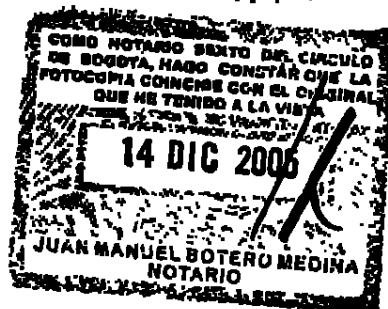
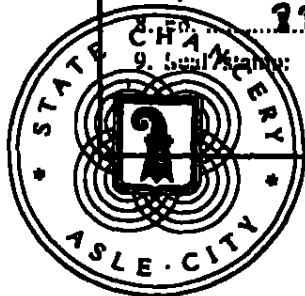
8. No. **1135 / 11 270**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]

Robert Egg



TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

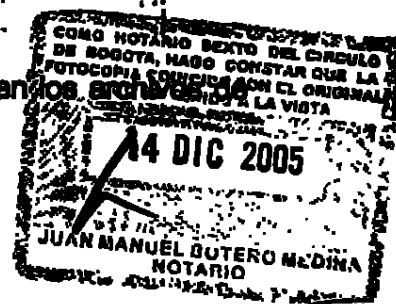
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

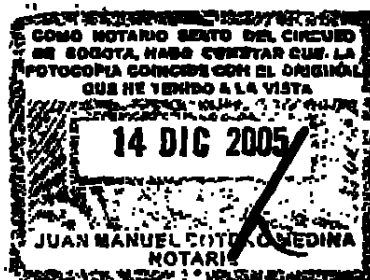
258651

2004 SET -3 P 12:12

Jorge Unzueta

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Folio 8 extracto
9 y 10 folios
→



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100 Bogotá D.C.

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

Observaciones: *parte final*

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006355

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D471/06 A61P3/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 1 308 439 A (WELFIDE CORP) 7 de Mayo de 2003 (2003-05-07) ejemplo experimental 1 página 1, línea 5 – página 1, línea 7; reivindicaciones; compuestos 13-15, 34, 38, 51, 52, 65, 75-77, 83, 84-96, 118-32 0	1-24

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

10 de Septiembre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17/09/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Schmid, A

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006355**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del punto 2 de la primera hoja)**

El Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido de conformidad con ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 19-21 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

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

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/0063555
10A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/06 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 308 439 A (WELFIDE CORP) 7 May 2003 (2003-05-07) experimental example 1 page 1, line 5 - page 1, line 7; claims; compounds 13-15, 34, 38, 51, 52, 65, 75-77, 83, 84-96, 118-32 0	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

10 September 2004

Date of mailing of the international search report

17/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/006355

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19-21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

6 de Enero de 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/000848 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 471/06,
A61P 3/10

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/006355

(22) Fecha de Registro Internacional: 11 de Junio de 2004
(11.06.2004)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
03013404.3 20 de Junio 2003 (20.06.2003) EP(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto
Estado Unidos): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: e

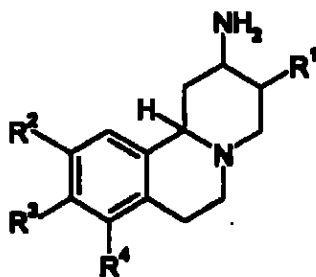
(75) Inventores/solicitantes (para los Estados Unidos
únicamente): BOEHRINGER, Markus [CH/CH];
Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin (CH). KUHN, Bernd
[DE/CH]; Acusser Baselstrasse 51, CH-4125 Riehen (CH).
MATTEI, Patrizio [CH/CH]; Doernliweg 33, CH-4125
Riehen (CH). NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 4, rue de
Montreux, F-68300 St. Louis (FR).(74) Agente: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: "DERIVADOS DE PIRIDO '2,1-A ISOQUINOLINA COMO INHIBIDORES DE LA DPP-IV"

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula
(I) en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos 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.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000848 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/06, A61P 3/10

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/006355

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03013404.3 20 June 2003 (20.06.2003) EP

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

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

(72) Inventors; and

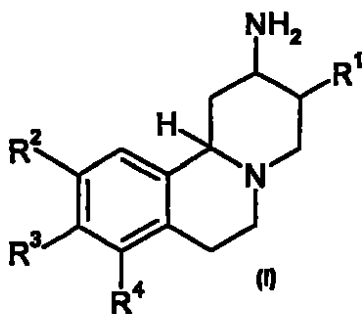
(75) Inventors/Applicants (for US only): BOEHRINGER, Markus [CH/CH]; Dachsweg 4, CH-4313 Mochlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH]; Aenssere Baselstrasse 51, CH-4125 Riehen (CH). MATTEI, Patrizio [CH/CH]; Doernliweg 33, CH-4125 Riehen (CH). NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 4, rue de Montreux, F-68300 St. Louis (FR).

Published:

— with international search report

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

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



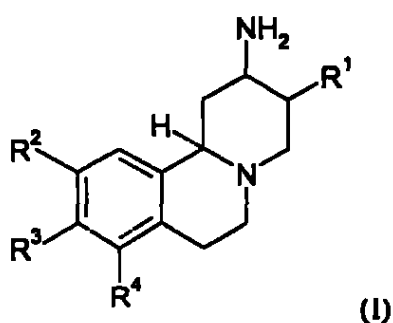
(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV, such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

WO 2005/000848 A1

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

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 5 R¹ es -C(O)-N(R⁵)R⁶ o -N(R⁵)R⁶;
R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquenilo inferior, en los que alquilo inferior, alcoxi inferior y alquenilo inferior pueden estar opcionalmente
10 sustituidos por (alcoxi inferior)carbonilo, arilo o heterociclilo;
R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado o cicloalquilo;
R⁶ es (alquilo inferior)sulfonilo, (alquilo inferior)sulfonilo halogenado, cicloalquilsulfonilo, (alquilo inferior)-
15 fonilo halogenado, cicloalquilsulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)carbonilo halogenado, cicloalquilcarbonilo; o
R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5,
20 6, ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico está opcionalmente mono-, di- o trisustituido,

con independencia entre sí, con alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, oxo, dioxo y/o ciano; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^1 es $-C(O)-N(R^5)R^6$.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^1 es $-N(R^5)R^6$.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo o alcoxi inferior.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^2 es alcoxi inferior.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R^3 es alcoxi inferior.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R^4 es hidrógeno.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R^6 es (alquilo inferior)sulfonylo, (alquilo inferior)carbonylo o cicloalquilcarbonylo.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6, ó 7 eslabones que contiene opcionalmente un átomo de azufre o un átomo de oxígeno en calidad de heteroátomo adicional del anillo, dicho anillo

heterocíclico está opcionalmente mono- o di-sustituido, con independencia entre sí, por alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, oxc, dioxo y/o ciano.

11. Compuestos según la reivindicación 10, en los que
5 R⁵ y R⁶ junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto de pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 4-metil-pirrolidin-2-ona, 4-etil-pirrolidin-2-ona, 3-metil-pirrolidin-2-ona, 5-metil-pirrolidin-2-ona, 4-fluor-metil-pirrolidin-2-ona, pirrolidina-2-carbonitrilo, piperidina, piperidin-
10 2-ona, 4-metil-piperidin-2-ona, 5-metil-piperidin-2-ona, 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona, tiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxo-1,2-pirrolidin-2-ilo, 1,1-dioxo(1,2)tiiazinan-2-ilo, azetidina, azepan-2-ona, oxazolidin-2-ona, 5-metil-oxazolidin-2-ona, 5-fluormetil-oxazolidin-2-ona o [1,3]oxazinan-2-ona.

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

(RS, RS, RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona,
(RS, RS, RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-3-il-metanona,
20 (RS, RS, RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azetidín-1-il-metanona,
(SS)-1-((RS, RS, RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carbonil)-pirrolidina-2-
25 carbonitrilo,
1-((RS, RS, RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
(-)-(S, S, S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-

- 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
 (+)-(R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 5 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-piperidin-2-ona,
 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-2-ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
 10 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-etil-pirrolidin-2-ona,
 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-
 ona,
 15 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona,
 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-9,10-dimetoxi-
 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-
 amina,
 20 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-
 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-
 amina,
 (S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-
 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-
 25 amina,
 (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirroli-
 din-2-ona,

- (RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- (R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- 5 (S)-1-((R,R,R)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- (S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- 10 (R,R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,
- 15 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-piperidin-2-ona,
- (RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propionamida,
- (RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-butiramida,
- 20 ((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
- (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,
- 25 (RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

din-2-ona,

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

- 5 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-oxazolidin-2-ona,

- 10 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona,
1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-pirrolidin-2-ona,

- 15 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-fluormetil-oxazolidin-2-ona,

1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3-metil-pirrolidin-2-

- 20 ona,

3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazolidin-2-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

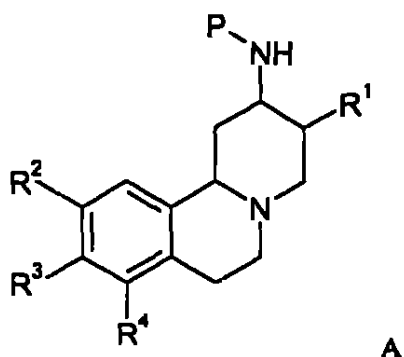
- 25 13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, elegidos entre el grupo formado por:

(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-3-il-metanona,

- (-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
5 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona,
(S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-
10 amina,
(R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
(S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
15 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-piperidin-2-ona,
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,
20 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,
3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazolidin-2-
25 ona,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

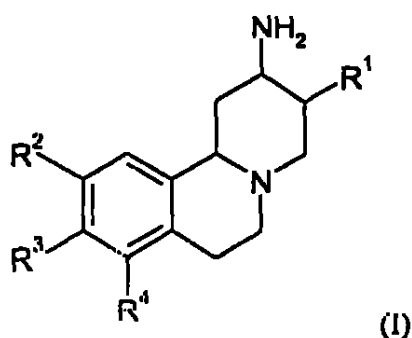
14. Un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindi-

caciones de 1 a 13, dicho proceso consiste en convertir un compuesto de la fórmula A



en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado definido en la reivindicación 1 y P es un grupo protector apropiado del grupo amino;

en un compuesto de la fórmula (I)



en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado definido en la reivindicación 1.

15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 cuando se obtienen por el procedimiento de la reivindicación 14.

16. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

17. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 16 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV.

18. Compuestos según una cualquiera de las 5 reivindicaciones de 1 a 13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

19. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV, por ejemplo diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, trastorno en 10 la tolerancia de la glucosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hipertensión, enfermedades en las que un agente diurético tenga un efecto beneficioso, obesidad y/o síndrome metabólico o protección de las células β , dicho método consiste en 15 administrar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 a un ser humano o a un animal.

20. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV.

21. El uso de los compuestos según una cualquiera de 20 las reivindicaciones de 1 a 13 para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el trastorno en la tolerancia de la glucosa, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis 25 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 .

24

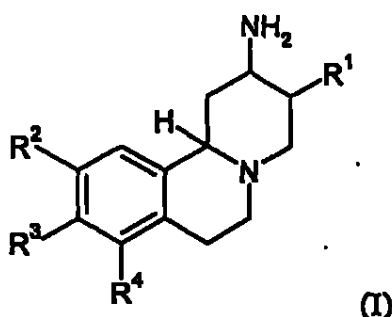
22. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV.

5 23. 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
10 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 .

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

Claims

1. Compounds of formula (I)



wherein

5 R^1 is $-C(O)-N(R^5)R^6$ or $-N(R^5)R^6$;

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

R^5 is hydrogen, lower alkyl, halogenated lower alkyl or cycloalkyl;

10 R^6 is lower alkylsulfonyl, halogenated lower alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, lower alkylcarbonyl, halogenated lower alkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl; or

R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring optionally containing a further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, said heterocyclic ring
15 being optionally mono-, di-, or tri-substituted, independently, with lower alkyl, halogenated lower alkyl, oxo, dioxo and/or cyano;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein R^1 is $-C(O)-N(R^5)R^6$.

3. Compounds according to claim 1, wherein R^1 is $-N(R^5)R^6$.

20 4. Compounds according to any of claims 1 to 3, wherein R^2 , R^3 and R^4 are each independently hydrogen, hydroxy or lower alkoxy.

5. Compounds according to any of claims 1 to 4, wherein R^2 is lower alkoxy.

6. Compounds according to any of claims 1 to 5, wherein R^3 is lower alkoxy.

7. Compounds according to any of claims 1 to 6, wherein R⁴ is hydrogen.
8. Compounds according to any of claims 1 to 7, wherein R⁵ is hydrogen, lower alkyl or halogenated lower alkyl.
9. Compounds according to any of claims 1 to 8, wherein R⁶ is lower alkylsulfonyl, lower alkylcarbonyl or cycloalkylcarbonyl.
10. Compounds according to any of claims 1 to 9, wherein R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring optionally containing a sulfur atom or an oxygen atom as a further heteroatom in the ring, said heterocyclic ring being optionally mono- or disubstituted, independently, with lower alkyl, halogenated lower alkyl, oxo, dioxo and/or cyano.
11. Compounds according to claim 10, wherein R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached are pyrrolidine, pyrrolidin-2-one, 4-methylpyrrolidin-2-one, 4-ethylpyrrolidin-2-one, 3-methylpyrrolidin-2-one, 5-methylpyrrolidin-2-one, 4-fluoromethylpyrrolidin-2-one, pyrrolidine-2-carbonitrile, piperidine, piperidin-2-one, 4-methylpiperidin-2-one, 5-methylpiperidin-2-one, 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one, thiazolidin-3-yl, 1,1-dioxo-1,2-thiazolidin-2-yl, 1,1-dioxo[1,2]thiazinan-2-yl, azetidine, azepan-2-one, oxazolidin-2-one, 5-methyl-oxazolidin-2-one, 5-fluoromethyl-oxazolidin-2-one, or [1,3]oxazinan-2-one.
12. Compounds according to any of claims 1 to 11, selected from the group consisting of:
- (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl-methanone,
- (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-thiazolidin-3-yl-methanone,
- (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-azetidin-1-yl-methanone,
- (SS)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3-carbonyl)-pyrrolidine-2-carbonitrile,
- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-piperidin-2-one,
- (-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-piperidin-2-one,

- (+)-(R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-piperidin-2-one,
- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-piperidin-2-one,
- 5 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-pyrrolidin-2-one,
- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,
- 10 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-ethyl-pyrrolidin-2-one,
- (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one,
- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-azepan-2-one,
- 15 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo-1,2-thiazolidin-2-yl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-ylamine,
- (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]thiazinan-2-yl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-ylamine,
- (S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]thiazinan-2-yl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-
- 20 hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-ylamine,
- (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,
- (RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,
- 25 (R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,
- (S)-1-((R,R,R)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,
- (S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-
- 30 a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,
- (R,R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-5-methyl-piperidin-2-one,

5 (RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-propionamide,

(RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-butyramide,

10 cyclopropanecarboxylic acid ((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-amide,

(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,

(RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,

15 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,

(R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,

20 3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-oxazolidin-2-one,

3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-[1,3]oxazin-2-one,

1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-5-methyl-pyrrolidin-2-one,

25 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-5-fluoromethyl-oxazolidin-2-one,

1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-3-methyl-pyrrolidin-2-one,

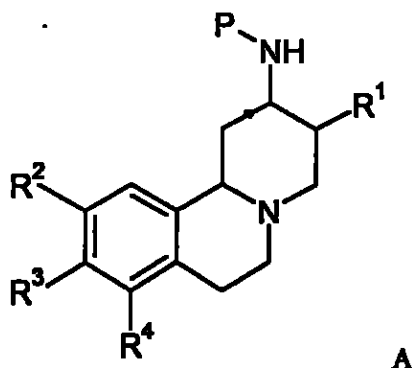
30 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-5-methyl-oxazolidin-2-one,

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. Compounds according to any of claims 1 to 11, selected from the group consisting of:

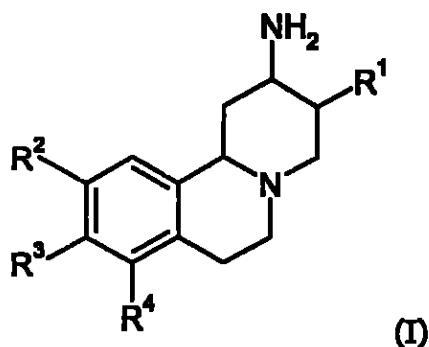
- (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-thiazolidin-3-yl-methanone,
- 5 (-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-piperidin-2-one,
- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,
- 10 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one,
- (S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]thiazinan-2-yl)-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-ylamine,
- (R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,
- 15 (S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-methyl-pyrrolidin-2-one,
- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-5-methyl-piperidin-2-one,
- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,
- 20 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,
- 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-5-methyl-oxazolidin-2-one,
- 25 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

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



wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in claim 1 and P is a suitable amino
5 protecting group;

into a compound of formula (I)



wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in claim 1.

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

16. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 to 13 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

17. Pharmaceutical compositions according to claim 16 for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV.

15 18. Compounds according to any of claims 1 to 13 for use as therapeutic active substances.

19. 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,

31

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 13 to a human being or animal.

20. The use of compounds according to any of claims 1 to 13 for the treatment
5 and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV.

21. The use of compounds according to any of claims 1 to 13 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
10 metabolic syndrome or β -cell protection.

22. The use of compounds according to any of claims 1 to 13 for the preparation of
medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with
DPP-IV.

23. The use of compounds according to any of claims 1 to 13 for the preparation of
15 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.

24. The novel compounds, processes and methods as well as the use of such
20 compounds substantially as described hereinbefore.

30

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 Caso 21783	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/006355	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 C07D471/06, A61P3/10		
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG		

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 <u>6</u> 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 _ 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> <tr> <td>☒ Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <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>☐ Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <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 09.12.2004	Fecha de terminación de este reporte 25.07.2005																
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Schmid, A Teléfono No. +49 89 2399-																

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

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 basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-56 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-24 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

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*):
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a 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. 19-21

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 19-21 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. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ 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.

☐ 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 hoja separada para detalles adicionales.

35

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones	1-24
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones	1-24
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si : Reivindicaciones	1-18, 22-24
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VII Algunos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional han sido anotados:

Ver hoja separada

Casilla No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Los siguientes observaciones sobre la claridad, la descripción, y los dibujos o acerca de las preguntas cuando las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción, están hechas:

ver hoja separada

37

36

Re Ítem III

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

- 1) Las Reivindicaciones 19-21 se relacionan con el asunto materia que deben ser conocido por esta Autoridad y que queda cubierto por las disposiciones de la Norma 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará concepto alguno con respecto de la aplicabilidad en la industria del asunto materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Referencia: Ítem V

Declaración motivada con respecto de novedad, nivel inventivo o aplicabilidad en la industria, citas y explicaciones que sustentan tales declaraciones.

- 1) Los presentes compuestos tienen una estructura básica que es un tanto distinta de la técnica inmediatamente anterior, EP-A-1 308 439, que tiene que ver con el mismo problema (inhibición de DPP).

En este sentido este asunto es novedoso en cumplimiento de lo dispuesto en el Artículo 33(2) PCT.

- 2) Una persona experta que pretenda encontrar compuestos alternos nunca trataría de utilizar la presente estructura anular como base para realizar investigaciones posteriores, por otro lado no se registró ninguna expectativa razonable en el sentido de que los presentes compuestos pudieran en efecto exhibir las propiedades deseadas como pudiera ser demostrado por el solicitante (cf. página 18, tabla).

Por lo tanto el presente asunto implica también un nivel inventivo con respecto de lo dispuesto en el Artículo 33(3) PCT.

- 3) Para la evaluación de estas reivindicaciones 19-21 sobre el tema de si son o no aplicables en la industria, no existe ningún criterio unificado entre los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable en la industria el asunto materia de las reivindicaciones para el uso de un compuesto para tratamiento médico, pero puede sin embargo permitir reivindicaciones para un compuesto conocido que se utilice en primer término en tratamiento médico, además del uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento encaminado a un nuevo tratamiento médico.

38

37

Referencia Item VII

Algunos defectos que se encuentran en la solicitud internacional

- 1) EP-A-1 308 439 que representa una técnica anterior relevante deberá conocerse en la descripción de acuerdo con lo dispuesto en la Regla 5(1)(a)(ii) PCT.

Referencia Item VIII

Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

- 1) La reivindicación 24 contiene referencia a "compuestos, procesos y métodos tal y como se describieron anteriormente" lo que hace que esta reivindicación no sea clara con respecto de lo dispuesto en el Artículo 6 PCT.

39

PCT

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 21783	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA418
International application No. PCT/EP2004/006355	International filing date (day/month/year) 11.06.2004	Priority date (day/month/year) 20.08.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/06, A61P3/10		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
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 6 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 807 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 09.12.2004	Date of completion of this report 25.07.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Schmid, A Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006355

39

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

1-56 as originally filed

Claims, Numbers

1-24 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."

41

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006355

40

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. 19-21
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19-21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ 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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006355

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	1-24
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18,22-24
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

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

Re Item III

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

- 1) Claims 19-21 relate 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).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1) The present compounds have a basic structure which is quite different from the closest prior art, EP-A-1 308 439, which concerns the same problem (inhibition of DPP).

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 33(2) PCT.

- 2) A skilled person looking for alternative compounds would never try to use the present ring structure as a basis for further investigations and there was not reasonable expectation that the present compounds would in fact show the desired properties as could be proved by the applicant (cf. page 18, table).

Therefore the present subject-matter also involves an inventive step with regard to Article 33(3) PCT.

- 3) For the assessment of the present claims 19-21 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.

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

International application No.

PCT/EP2004/006355

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1) EP-A-1 308 439 which represents a relevant prior art should be referred to in the description in accordance to Rule 5(1)(a)(ii) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1) Claim 24 contains a reference to "compounds, processes and methods as described hereinbefore" which makes this claim unclear with respect to Article 6 PCT.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

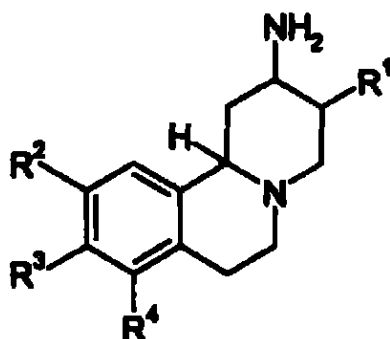
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

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

5

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



10

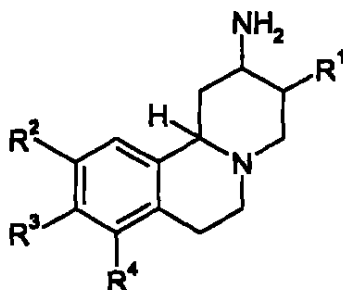
en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV, por ejemplo diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y el trastorno en la tolerancia de la glucosa.

15

- 2 -

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

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



en la que

R^1 es $-C(O)-N(R^5)R^6$ o $-N(R^5)R^6$;

R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquenilo inferior, en los que alquilo inferior, alcoxi inferior y alquenilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos por (alcoxi inferior)carbonilo, arilo o heterociclilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado o cicloalquilo;

R^6 es (alquilo inferior)sulfonilo, (alquilo inferior)sulfonilo halogenado, cicloalquilsulfonilo, (alquilo inferior)carbonilo, (alquilo inferior)carbonilo halogenado, cicloalquilcarbonilo; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6, ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo

heterocíclico está opcionalmente mono-, di- o trisustituido, con independencia entre sí, por alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, oxo, dioxo y/o ciano; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 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 1 de tipo glucagón (GLP-1), que es uno de los estimulantes
10 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 tolerancia de glucosa y diabetes mellitus de tipo 2, una
15 concentran 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 el tratamiento del trastorno en la tolerancia de la glucosa y
20 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, US 6110949, WO 00/34241 y US6011155.

25 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

- 4 -

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 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 despliegan 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 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 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 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 "(alcoxi inferior)carbonilo" indica el grupo $R'-O-C(O)-$, en el que R' es alquilo inferior.

5 El término "arilo" indica un resto mono- o policarbo-
cíclico aromático monovalente, por ejemplo fenilo o naftilo,
con preferencia fenilo, que puede estar opcionalmente mono-,
di- o tri-sustituido, con independencia entre sí, por alquilo
inferior, alcoxi inferior, halo, ciano, azido, amino, di-
10 (alquilo inferior)-amino o hidroxí.

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

El término "heterocíclico" indica un resto N-
20 heterocíclico aromático o saturado, de 5 ó 6 eslabones, que
puede contener opcionalmente otro átomo de nitrógeno o de
oxígeno, por ejemplo imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo,
piridilo, pirimidilo, morfolino, piperazino, piperidino o
pirrolidino, con preferencia piridilo, tiazolilo o morfolino.
25 Tales anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente
mono-, di- o tri-sustituidos, con independencia entre sí, por
alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, ciano, azido, amino,
di-(alquilo inferior)-amino o hidroxí. El sustituyente

preferido es alquilo inferior, siendo preferido el metilo.

El término "un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6, ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre" indica un anillo heterocíclico no aromático, dicho anillo heterocíclico está opcionalmente mono-, di- o trisustituido, con independencia entre sí, con alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, oxo, dioxo y/o ciano. Dichos anillos heterocíclicos saturados son por ejemplo el pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, [1,2]tiazinanilo, [1,3]oxazinanilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo o azetidínilo. Son ejemplos de dichos anillos heterocíclicos insaturados la 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona, el pirrolinilo, la tetrahidropiridina y la dihidropiridina.

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, 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 del ácido metanosulfónico, siendo preferidos en especial los clorhidratos.

En una forma de ejecución de la presente invención, R^1 es $-C(O)-N(R^5)R^6$. En otra forma de ejecución, R^1 es $-N(R^5)R^6$.

52

- 8 -

En otra forma de ejecución, R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por arilo, por heterociclilo o por (alcoxi inferior)carbonilo. Los restos arilo
5 preferidos de R^2 , R^3 y R^4 son fenilo o fenilo sustituido por di(alquilo inferior)amino o por ciano. Los restos heterociclilo
10 preferidos de R^2 , R^3 y R^4 son morfolino, piridilo, tiazolilo o tiazolilo sustituido por alquilo inferior. Los restos (alcoxi inferior)carbonilo preferidos de R^2 , R^3 y R^4 son metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

En otra forma de ejecución, R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo o alcoxi inferior.

En una forma de ejecución preferida, el resto R^2 es alcoxi inferior, con preferencia metoxi, hidrógeno o hidroxilo.
15 El resto R^2 más preferido es el metoxi.

En otra forma de ejecución preferida, el resto R^3 es alcoxi inferior, siendo preferidos el metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi y isobutoxi, o hidrógeno o hidroxilo. El resto R^3 más preferido es el metoxi o el hidroxilo, siendo preferido en
20 especial el metoxi.

En otra forma de ejecución preferida, el resto R^4 es alcoxi inferior, con preferencia metoxi, hidrógeno o hidroxilo. El resto R^4 más preferido es el hidrógeno.

En una forma de ejecución, R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado o cicloalquilo. Los
25 restos alquilo inferior preferidos de R^5 son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo, siendo preferidos en especial el metilo y el etilo. Los

SA

restos alquilo inferior halogenado preferidos R^5 son el fluormetilo, 2-fluoretilo y 3-fluorpropilo, siendo preferido en especial el fluormetilo. Los restos cicloalquilo R^5 preferidos son el ciclopropilo sin sustituir y el ciclobutilo sin sustituir. Con preferencia, R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo metilo, o alquilo inferior halogenado, por ejemplo fluormetilo.

En una forma de ejecución, R^6 es (alquilo inferior)sulfonilo, (alquilo inferior)sulfonilo halogenado, cicloalquilsulfonilo, (alquilo inferior)carbonilo, (alquilo inferior)carbonilo halogenado, cicloalquilcarbonilo. Los restos (alquilo inferior)sulfonilo R^6 preferidos son el metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo, siendo preferidos en especial el metilsulfonilo y el etilsulfonilo. Los restos (alquilo inferior)carbonilo R^6 preferidos son el metilcarbonilo, etilcarbonilo y propilcarbonilo, siendo preferidos en especial el metilcarbonilo y el etilcarbonilo. Los restos (alquilo inferior)sulfonilo halogenado R^6 preferidos son el etilsulfonilo y el propilsulfonilo. Los restos (alquilo inferior)carbonilo halogenado R^6 preferidos son el pentafluoretilsulfonilo y 2,2,2-trifluoretilsulfonilo. Los restos cicloalquilsulfonilo R^6 preferidos son el ciclopropilsulfonilo y el ciclobutilsulfonilo. Los restos cicloalquilcarbonilo R^6 preferidos son el ciclopropilcarbonilo y el ciclobutylcarbonilo.

En una forma preferida de ejecución, R^6 es (alquilo inferior)sulfonilo, con preferencia etilsulfonilo, o (alquilo

inferior)carbonilo, con preferencia etilcarbonilo, o cicloalquilcarbonilo, con preferencia ciclopropilcarbonilo.

En otra forma de ejecución, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6, ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia azufre, dicho anillo heterocíclico está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, con preferencia mono- o di-sustituido, con independencia entre sí, con alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, alquilo inferior halogenado, por ejemplo fluormetilo, oxo, dioxo y/o ciano.

En otra forma de ejecución más, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6, ó 7 eslabones que contiene opcionalmente un átomo de azufre o un átomo de oxígeno en calidad de heteroátomo adicional del anillo, dicho anillo heterocíclico está opcionalmente mono- o di-sustituido, con independencia entre sí, con alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, alquilo inferior halogenado, por ejemplo fluormetilo, oxo, dioxo y/o ciano.

En una forma preferida de ejecución, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una resto de tipo pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 4-metil-pirrolidin-2-ona, 4-etil-pirrolidin-2-ona, 3-metil-pirrolidin-2-ona, 5-metil-pirrolidin-2-ona, 4-fluor-metil-pirrolidin-2-ona, pirrolidina-2-carbonitrilo, piperidina, piperidin-2-ona, 4-metil-piperidin-2-ona, 5-metil-piperidin-2-ona, 5,6-dihidro-1H-piri-

65
din-2-ona, tiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-ilo, azetidina, azepan-2-ona, oxazolidin-2-ona, 5-metil-oxazolidin-2-ona, 5-fluormetil-oxazolidin-2-ona o [1,3]oxazinan-2-ona. Con la mayor preferencia, 5 R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son tiazolidin-3-ilo, piperidin-2-ona, 4-metil-pirrolidin-2-ona, 4-fluormetil-pirrolidin-2-ona, 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona, 5-metil-piperidin-2-ona, 5-metil-oxazolidin-2-ona o 1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-ilo.

10 En otra forma de ejecución más, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es -C(O)-N(R⁵)R⁶ o -N(R⁵)R⁶; R² es alcoxi inferior, por ejemplo metoxi; R³ es alcoxi inferior, por ejemplo metoxi; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que 15 están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6, ó 7 eslabones que contiene opcionalmente un átomo de azufre en calidad de heteroátomo adicional del anillo, dicho anillo heterocíclico está opcionalmente mono- o di-sustituido; con independencia entre sí, con 20 alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, alquilo inferior halogenado, por ejemplo fluormetilo, oxo, dioxo y/o ciano.

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

25 (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona,
(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-3-il-metanona,

56

- (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azetidin-1-il-metanona,
 (SS)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carbonil)-pirrolidina-2-
 5 carbonitrilo,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
 (-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
 10 (+)-(R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-piperidin-2-ona,
 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 15 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-2-ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-etil-pirrolidin-2-ona,
 20 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-
 ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona,
 25 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-9,10-dimetoxi-
 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-
 amina,
 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-

58

57

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

(S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-

5 amina,

(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-
ona,

(RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahi-
10 dro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-
ona,

(R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,

(S)-1-((R,R,R)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
15 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,

(S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,

(R,R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,

20 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-
ona,

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-piperidin-2-ona,

25 (RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propionamida,

(RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-butiramida,

58

59

58

((2RS, 3RS, 11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,

(SR)-1-((RS, RS, RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona

(RS, RS, RS, RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

10 (S)-1-((2S, 3S, 11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

(R)-1-((2S, 3S, 11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

15 diclorhidrato de la (S)-1-((2S, 3S, 11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

diclorhidrato de la (R)-1-((2S, 3S, 11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

3-((RS, RS, RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-oxazolidin-2-ona,

3-((2RS, 3RS, 11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona,

1-((2RS, 3RS, 11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-pirrolidin-2-ona,

20

3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-fluormetil-oxazolidin-2-ona,

1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3-metil-pirrolidin-2-ona,

3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazolidin-2-ona,

10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-3-il-metanona,

15 (-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,

(RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona,

(S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-amina,

25 (R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,

(S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-piperidin-2-ona,
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirroli-
5 din-2-ona,

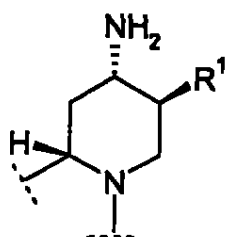
(R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirroli-
din-2-ona,

3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
10 hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazolidin-2-
ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula I tienen tres o más átomos
de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantió-
15 meros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, race-
matos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. La inven-
ción abarca todas estas formas.

En una forma de ejecución preferida, R¹, el grupo amino
de la posición 2 y el hidrógeno de la posición 11b del
20 esqueleto de la pirido[2,1-a]isoquinolina están todos en
configuración S, es decir

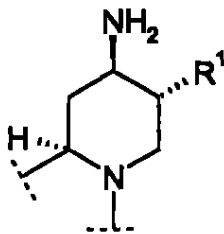


En otra forma de ejecución preferida, R¹, el grupo
25 amino de la posición 2 y el hidrógeno de la posición 11b del

61

- 17 -

esqueleto de la pirido[2,1-a]isoquinolina están todos en configuración R, es decir



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

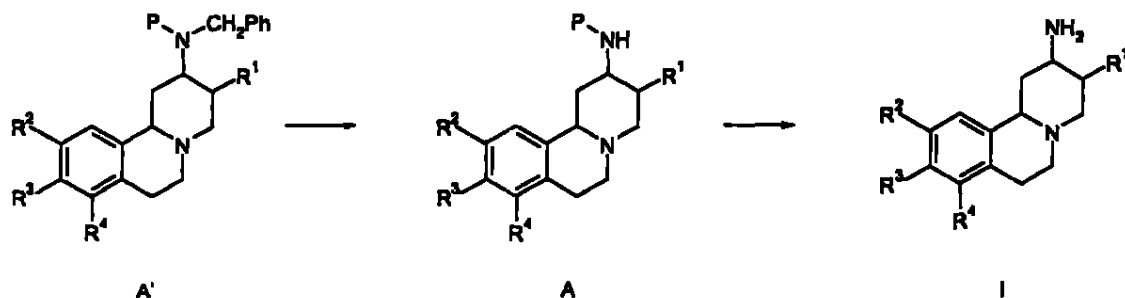
La presente invención se refiere también a un proceso de fabricación de los compuestos de la fórmula I. Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse del modo siguiente:

En los siguientes esquemas de reacción (esquemas de 1 a 6), los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados ya definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de la fórmula general I se sintetizan partiendo del carbamato A por métodos ya conocidos de la técnica, empleando con preferencia cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido trifluoracético en diclorometano cuando P es Boc. El carbamato A puede obtenerse partiendo del N-bencilcarbamato A' por métodos ya conocidos de la técnica, con preferencia por hidrogenación a una presión de 3 bar, en presencia de paladio sobre carbón activo, en un disolvente, por ejemplo etanol (esquema 1).

63

Esquema 1



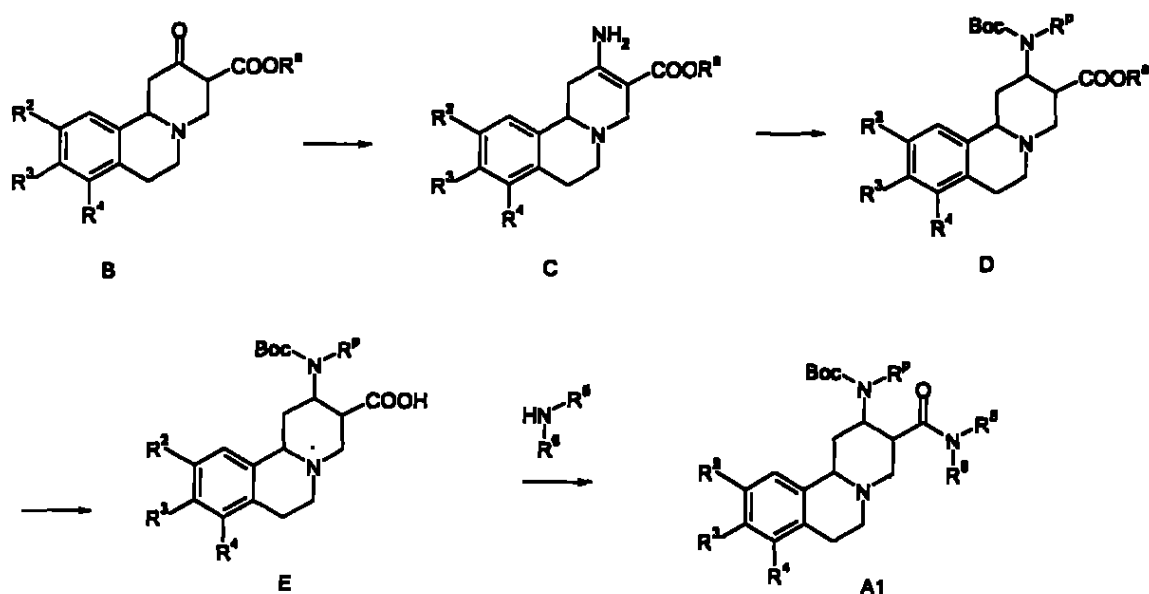
P es un grupo idóneo para proteger el grupo amino, por ejemplo benciloxicarbonilo (Z), aliloxicarbonilo (Aloc), y, con preferencia, tert-butoxicarbonilo (Boc).

La conversión de un compuesto de la fórmula A en un compuesto de la fórmula I se efectúa por eliminación del grupo protector del grupo amino. La eliminación del grupo protector del amino puede realizarse por métodos convencio-
 5 nales, por ejemplo los descritos por P. Kocienski, "Protecting groups", editorial Thieme, Stuttgart-Nueva York 1994, páginas 192-201. La eliminación del grupo protector del amino se realiza con preferencia en condiciones ácidas. El grupo protector preferido del carbamato-amino es el tert-butoxi-
 10 carbonilo que puede eliminarse por acidólisis con ácidos fuertes, por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido trifluoracético, o con ácidos de Lewis. Se elimina con preferencia con una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano. Como
 15 alternativa, el grupo protector del amino se elimina por hidrogenación catalítica en condiciones que el experto en la materia conoce bien.

La síntesis de los derivados amida A1 se presenta en el esquema 2 y se inicia con el β -cetoéster B (R^a = metilo o etilo). Los compuestos de la fórmula B son bien conocidos en
 20 la técnica (p.ej. *Helv. Chim. Acta* 1958, 41, 119). La

reacción de **B** con acetato amónico en un disolvente, por ejemplo metanol, da lugar al β -enamino-éster **C**, que se reduce, con preferencia con borhidruro sódico/ácido trifluoracético, para obtener el correspondiente β -amino-éster. El grupo amino se bencila opcionalmente y después se convierte en el carbamato de tert-butilo de la fórmula **D**. El grupo éster de **D** se hidroliza empleando una base, con preferencia el hidróxido potásico o el hidróxido sódico, en una mezcla de agua/tetrahidrofurano, obteniéndose el ácido **E**. Se hace reaccionar el compuesto **E** con una amina apropiada en presencia de un agente de adición idóneo, p.ej. hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), y una base, p.ej. la N-etildiisopropilamina, obteniéndose la amida **A2**.

Esquema 2



R^a = metilo o etilo, R^p = H o $PhCH_2$.

La síntesis de los derivados lactama o sultama **A2** se

64

- 20 -

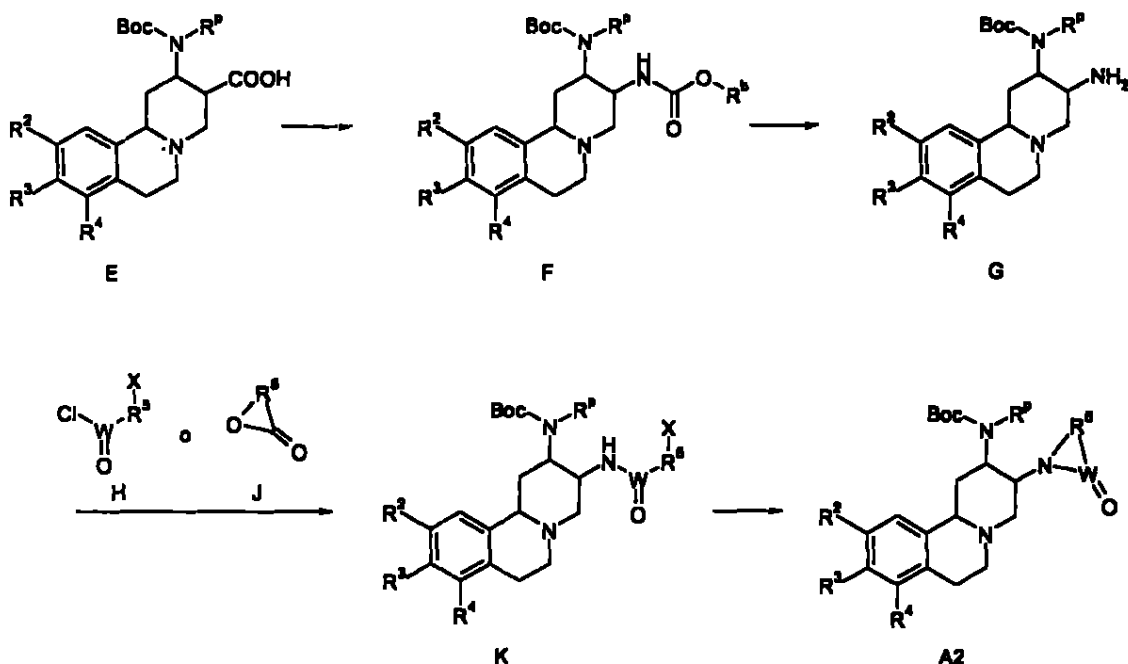
inicia partiendo del ácido carboxílico E y se describe en el esquema 3. Se convierte el ácido E en el carbamato F por un reordenamiento de Curtius utilizando métodos ya conocidos de la técnica (p.ej. *Tetrahedron* 1974, 30, 2157 o *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3515). Se obtiene la amina G partiendo del carbamato F aplicando métodos estándar (H_2 , Pd-C, ácido acético en el caso de ser R^b = bencilo; Bu_4NF/THF , Et_4NF/CH_3CN o CsF/DMF en el caso de ser R^b = $Me_3SiCH_2CH_2$). Se hace reaccionar la amina G con un cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloroformiato H en presencia de una base (p.ej. trietilamina), obteniéndose la amida o sulfonamida K. Como alternativa se obtiene la amida K partiendo de G por reacción con la lactona J, seguida por la conversión del hidroxilo recién formado en un grupo saliente utilizando métodos ya conocidos de la técnica. Finalmente, por ciclación de K empleando una base, p.ej. hidruro sódico, en un disolvente, por ejemplo N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de yoduro sódico, se obtiene el compuesto A2.

71

7

66

Esquema 3



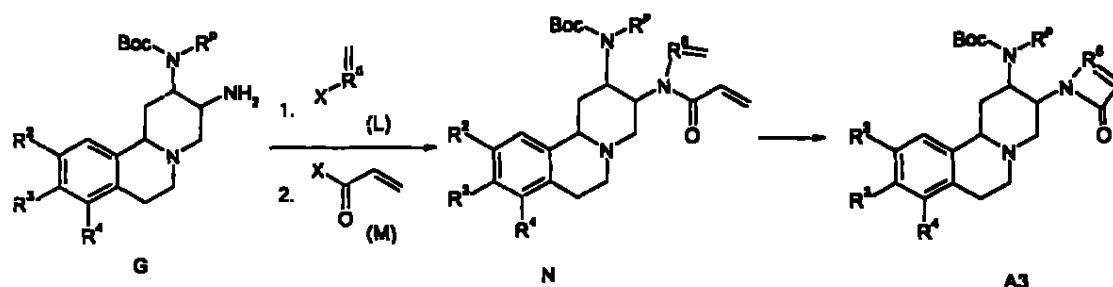
Se sintetizan las lactamas insaturadas de la fórmula **A3** partiendo de la amina **G** con arreglo al esquema 4. De este modo, por alquilación de **G** con un haluro de alqueno **L** (en presencia de una base, p.ej. trietilamina) y posterior

5 acilación (en presencia de una base, p.ej. trietilamina) con haluro de acilo **M** se obtiene la amida **N**. Se somete el compuesto **N** a una metátesis de cierre de anillo (Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18), empleando un catalizador de rutenio, p.ej. dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-bencilideno-

10 rutenio(IV), y opcionalmente un ácido de Lewis, p.ej. ortotitanato de tetraisopropilo, para obtener el compuesto **A3**.

66

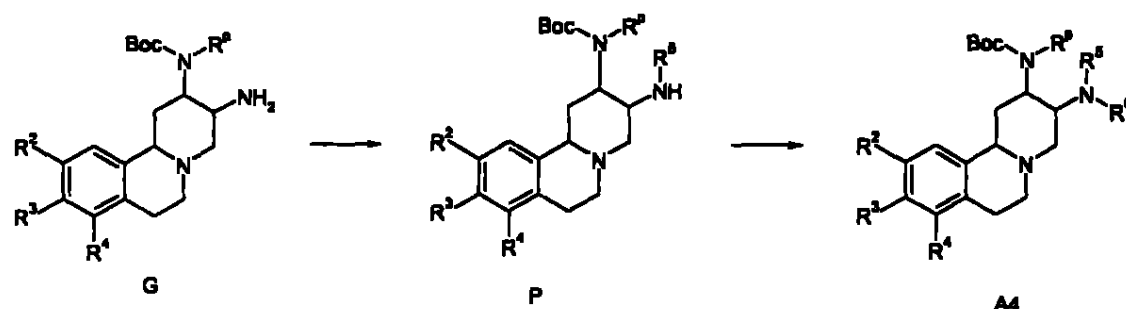
Esquema 4



$R^P = H$ o $PhCH_2$; $X =$ grupo saliente, p.ej. Cl o Br .

Se obtienen las amidas y sulfonamidas de la fórmula **A4** con arreglo al esquema 5, por tratamiento de la amina **G** (en el caso de ser $R^5 = H$) o **P** (en el caso de que $R^5 \neq H$) con los cloruros de ácido o cloruro de sulfonilo apropiados. La transformación de **G** en la amina secundaria **P** se realiza p.ej. por alquilación, alquilación reductora o acilación y posterior reducción, aplicando métodos ya conocidos de la técnica.

Esquema 5



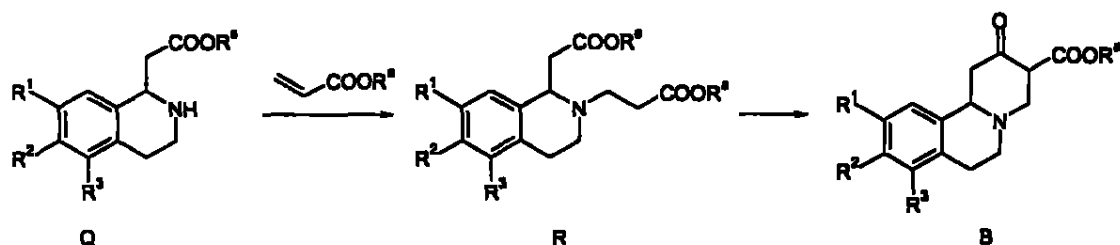
$R^P = H$ o $PhCH_2$.

El cetoéster **B** puede obtenerse a partir del acetato de 1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolina **Q** a través del producto intermedio diéster **R** (esquema 6), con arreglo a procedimientos descritos en la bibliografía técnica (p.ej. *Helv. Chim. Acta* 1958, 41, 119). Los compuestos de la fórmula **Q** son bien

CB

conocidos en la técnica y pueden obtenerse por un amplio abanico de métodos (p.ej. *Synthesis* 1987, 474 y las referencias que se incluyen en el artículo).

Esquema 6



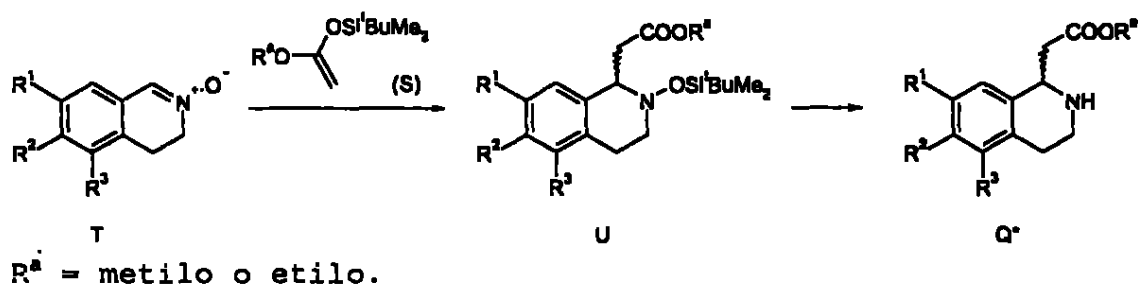
R^a = metilo o etilo.

Los compuestos de la fórmula I tienen tres carbonos
5 asimétricos o más y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, racematos o mezclas de racematos enantioméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por cristalización frac-
10 cionada o cromatografía asimétrica (cromatografía con un ad- sorbente o eluyente quiral) de los racematos de los com-
puestos de la fórmula I. De igual manera, los productos previos de síntesis de los compuestos de la fórmula I pueden separarse en los enantiómeros puros.

En particular, las formas ópticamente puras del acetato
15 de la 1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolina (Q^*) pueden utili- zarse como material de partida para la síntesis de los com-
puestos ópticamente puros de la fórmula I. Las formas ópticamente puras de Q son bien conocidas en la bibliografía técnica y pueden obtenerse a partir de los racematos por
20 cristalización fraccionada utilizando agentes de resolución quirales, p.ej. ácidos tartranílicos, como describen Montzka y col. (US3452086). Como alternativa, los enantiómeros Q^*

puros pueden sintetizarse a partir de productos previos no quirales, p.ej. por adición de ceteno-silil-acetales **S** a las nitronas de la fórmula **T** en presencia de ácidos de Lewis quirales y posterior reducción del producto intermedio **U** con cinc, como describen Murahashi y colaboradores (*J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2888, Esquema 7).

Esquema 7



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

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.

10 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, 15 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 20 invención se refiere además al uso ya definido anteriormente, en el que la enfermedad es la hipertensión o al uso como 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 particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, trastorno en la tolerancia de la glucosa, enfermedad 25

71

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

5 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 fabricación de agentes diuréticos.

10 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 en la tolerancia de la glucosa, la obesidad y/o el síndrome

15 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

20 seguidamente o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

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

73

72

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 recoge el plasma humano citrato de diferentes donantes, se
5 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 utilizan como fuente de enzima de 5 a 10 μl de plasma humano
10 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
15 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
20 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
25 510). 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

7A

73

- 29 -

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 $-20^\circ C$ hasta
5 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
10 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
15 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
20 minutos. Las constantes de velocidad inicial se calculan para ajustar mejor la regresión lineal.

Los ensayos de actividad en la DPP-IV se realizan en placas de 96 hoyos a $37^\circ C$ en un volumen total de ensayo de 100 μl . El tampón de ensayo consiste en 50 mM de Tris/HCl, pH
25 7,8 que contiene 0,1 mg/ml de BSA y 100 mM de NaCl. Se disuelven los compuestos a ensayar en DMSO del 100 %, se diluyen hasta la concentración deseada en DMSO al 10 % en H_2O . La concentración final de DMSO en el ensayo es del 1 %

75

(v/v). En esta concentración, la inactivación de la enzima provocada por el DMSO es < 5 %. Los compuestos se preincuban con la enzima (10 minutos a 37°C) o no se preincuban. Las reacciones enzimáticas se inician con la aplicación de 5 sustrato, seguida por un mezclado inmediato.

Las determinaciones IC_{50} de los compuestos ensayados se calculan por el mejor ajuste de regresión no lineal de la inhibición de la DPP-IV por lo menos en 5 concentraciones diferentes del compuesto. Los parámetros cinéticos de la 10 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.

Los compuestos de la presente invención presentan valores IC_{50} de 0,1 nM a 10 μ M, con mayor preferencia de 0,1 15 a 100 nM, tal como se indica en la tabla siguiente:

Ejemplo	IC_{50} [μ M]
2	0,041
6	0,023
10	0,0093
12	0,033
16	0,131

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos para la administración por vía enteral, parenteral o tópica. Pueden 20 administrarse por ejemplo por vía oral, p.ej: en forma de

75

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 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 la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente 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 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 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 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,

77

76

el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, etcétera. 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 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 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.

78

78

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.

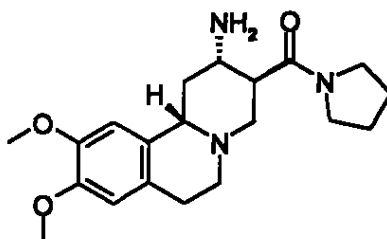
Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, con ellos no se pretende limitar en modo alguno el alcance de la misma.

Ejemplos:

Abreviaturas: EM = espectrometría de masas, aq. = acuoso, t. amb. = temperatura ambiente, THF = tetrahydrofurano, RMN = espectroscopía de resonancia magnética nuclear, DMF = dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, ISP = pulverización iónica (ionspray).

Ejemplo 1

(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-1-il-metana



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

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. Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre diclorometano y una solución acuosa 1 M de

hidróxido sódico. Se seca la capa orgánica (MgSO_4) y se tritura con heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,71 g, 93 %). Sólido blanco mate, EM (ISP) 333,2 (M+H)⁺.

b) (RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-
5 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-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
10 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 otros 40 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y diclorometano.
15 Se 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 le añade a t. amb. una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (4,98 g, 22,8 mmoles) en diclorometano (50 ml). Se agita la solución durante una noche
20 a t. amb., se concentra y se tritura el residuo en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,44 g, 83 %). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 435,4 (M+H)⁺.

c) Ácido (RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-
25 3-carboxílico

Se añaden lentejas de hidróxido potásico (86 %, 4,47 g, 68,5 mmoles) a una suspensión de (RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido-

[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de etilo (7,44 g, 17,1 mmoles) en tetrahidrofurano/agua 1:1 (140 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en tampón acuoso 1M de fosfato potásico (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 (ISP) 405,3 (M-H)⁻.

10 d) (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se añade a t. amb. la N-etildiisopropilamina (96 mg, 0,74 mmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 103 mg, 0,27 mmoles) a una suspensión de ácido (RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonil-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (100 mg, 0,25 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml), pasados 45 min se añade la pirrolidina 20 (19 mg, 0,27 mmoles). Se agita la solución homogénea a t. amb. durante 90 min, después se reparte entre hexano/acetato de etilo 1:1 y agua. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se concentra por evaporación y se cromatografía el residuo (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:1:0,2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (58 mg, 51 %). Sólido 25 ligeramente amarillo, EM (ISP) 460,5 (M+H)⁺.

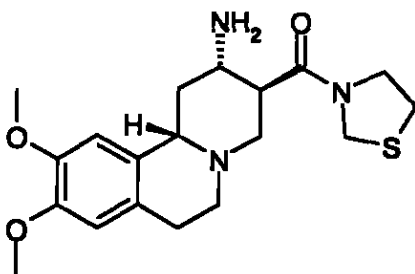
e) (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-1-il-me-

tanona

Se agita a t. amb. durante 1 h una solución de (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (55 mg, 0,12 mmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1 ml), después se neutraliza con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25 y se concentra por evaporación. Por cromatografía del residuo (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (32 mg, 74 %). Espuma blanca mate, EM (ISP) 359,6 (M⁺).

Ejemplo 2

(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-3-il-metana



15

a) (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(tiazolidina-3-carbonil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1d partiendo del ácido (RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (ejemplo 1c) y tiazolidina. Sólido blanco mate, EM (ISP) 478,3 (M+H)⁺.

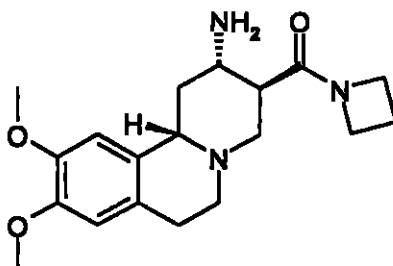
b) (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-he-

xahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-3-il-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(tiazolidina-3-carbonil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Espuma blanca, EM (ISP) 378,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azetidín-1-il-metanona



a) (RS,RS,RS)-[3-(azetidina-1-carbonil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1d partiendo del ácido (RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (ejemplo 1c) y azetidina. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 446,3 (M+H)⁺.

b) (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azetidín-1-il-metanona.

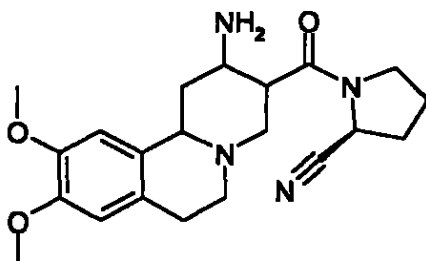
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al mé-

82

todo general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(azetidina-1-carbonil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Espuma blanca, EM (ISP) 346,2 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 4**

(SS)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carbonil)-pirrolidina-2-carbonitrilo



10 a) [(RS,RS,RS)-3-((SS)-2-Ciano-pirrolidina-1-carbonil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1d partiendo del ácido (RS,RS,RS)-
15 2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (ejemplo 1c) y de la (S)-2-ciano-pirrolidina (EP1258476). Sólido amarillo, EM (ISP) 485,5 (M+H)⁺.

20 b) (S)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carbonil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

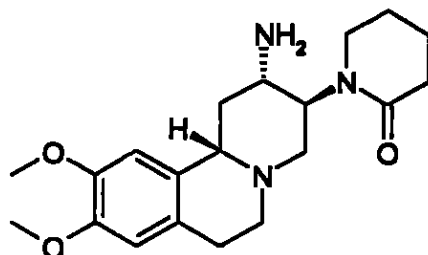
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del [(RS,RS,RS)-3-((SS)-2-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,-

8A

7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 385,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

5 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona



a) (RS,RS,RS)-(2-tert-butoxycarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-
10 carbamato de 2-trimetilsilanil-etilo

Se calienta a 80°C durante 48 h en una ligera corriente de nitrógeno una mezcla del ácido (RS,RS,RS)-2-tert-butoxycarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (ejemplo 1c, 6,91 g, 17,0
15 mmoles), difenilfosforil-azida (7,40 g, 25,6 mmoles), trietilamina (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
20 las fracciones que contienen producto en hexano/acetato de etilo 1:1, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,22 g, 59 %). Sólido blanco, EM (ISP) 522,4 (M+H)⁺.

b) (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-

butilo

Se calienta a 50°C durante 90 min una suspensión de (RS,RS,RS)-(2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,-6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-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, 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)⁺; t_R = 7,2 y 18,9 min (Chiralpak[®] AD 25x0,03 cm, heptano/etanol/trietilamina 70:30:0,3, caudal 4 µl/min).

c) (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-pentanoilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo

Se añade a 0°C el cloruro de 5-clorovalerilo (466 mg, 2,91 mmoles) a una solución de (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (1,00 g, 2,65 mmoles) y trietilamina (295 mg, 2,91 mmoles) y se deja que la suspensión resultante alcance la t. amb. en 30 min. Seguidamente se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano y agua, se lava la capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra por evaporación. Por cromatografía del residuo (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:2:0,2) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,23 g, 94 %). Sólido blanco, EM (ISP) 496,3 (M+H)⁺.

d) (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-

1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-
carbamato de tert-butilo

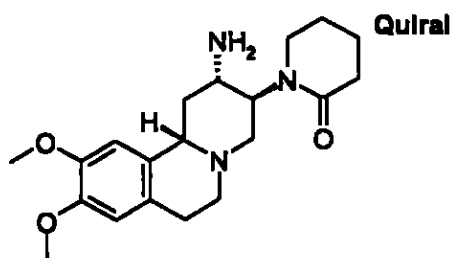
Se trata una solución de (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-penta-
noilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido-
5 [2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (1,22 g,
2,46 mmoles) en N,N-dimetilformamida (18 ml) con yoduro
sódico (369 mg, 2,46 mmoles) y con una dispersión de hidruro
sódico (dispersión al 60 % en aceite, 197 mg, 4,92 mmoles) y
se agita a t. amb. durante 2 h, después se vierte sobre hielo
10 y se reparte entre heptano/acetato de etilo 1:1 y agua. Se
lava la capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se con-
centra por evaporación. Por cromatografía del residuo (SiO₂,
CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:2:0,2) se obtiene el compuesto epigra-
fiado (769 mg, 68 %). Sólido blanco, EM (ISP) 460,3 (M+H)⁺.

15 e) 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[9,10-
dimetoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
20 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido
blanco, EM (ISP) 360,3 (M+H)⁺.

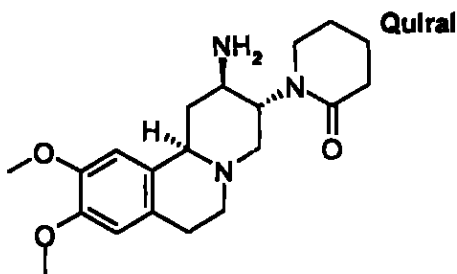
Ejemplos 6 y 7

(-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-he-
xahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona



y

(+)-(R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona



5

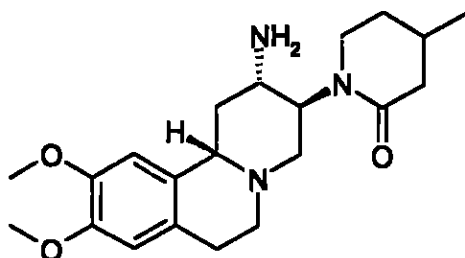
Se disuelve el (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (580 mg, 1,61 mmoles) en etanol/heptano 3:2 (5 ml) y se somete a cromatografía HPLC preparativa (columna Chiralpak® AD, heptano/etanol 80:20).

(-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona: Semisólido de color ligeramente amarillo, 220 mg (38 %), $t_R = 32,0$ min (Chiralpak® AD 25×0,46 cm, heptano/etanol 80:20, caudal 1 ml/min).

(+)-(R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona: Semisólido de color ligeramente amarillo, 207 mg (36 %), $t_R = 55,4$ min (Chiralpak® AD 25×0,46 cm, heptano/etanol 80:20, caudal 1 ml/min).

Ejemplo 8

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-piperidin-2-ona



5 a) (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-3-metil-pentanoilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y de cloruro de 5-cloro-3-metilvalerilo (DE2621576). Sólido blanco, EM (ISP) 510,4 (M+H)⁺.

15 b) (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

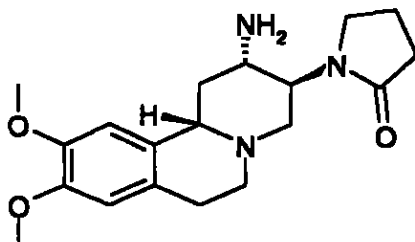
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-3-metil-pentanoilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 474,3 (M+H)⁺.

20 c) 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-piperidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco, EM (ISP) 374,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

(RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-2-ona



10 a) (RS,RS,RS)-[3-(4-cloro-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-[3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y de cloruro de 4-clorobutirilo. Sólido blanco, EM (ISP) 482,4 (M+H)⁺.

20 b) (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(4-cloro-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-

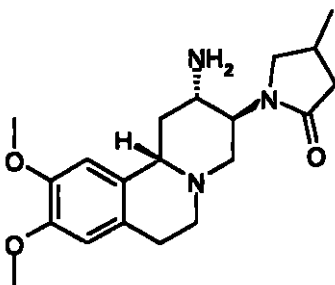
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 446,3 (M+H)⁺.

c) (RS,RS,RS)-[3-(4-cloro-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco, EM (ISP) 346,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona



a) [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-3-metil-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del cloruro de 4-cloro-3-metilbutirilo (Chem. Ber. 1964, 97, 2544). Sólido blanco, EM (ISP) 496,3 (M+H)⁺.

- 46 -

b) [(RS,RS,RS)-9,10-dimetoxi-3-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

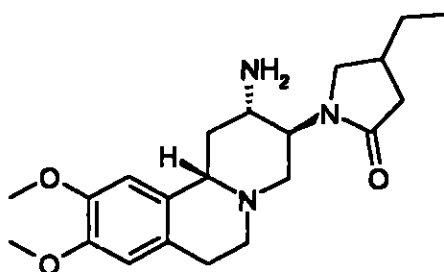
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-3-metil-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 460,3 (M+H)⁺.

c) 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del [(RS,RS,RS)-9,10-dimetoxi-3-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 360,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-etil-pirrolidin-2-ona



a) (RS,RS,RS)-[3-(3-clorometil-pentanoilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y 5 cloruro de 3-(clorometil)-valerilo (*J. Korean Chem. Soc.* 1991, 35, 756). Sólido blanco, EM (ISP) 510,4 (M+H)⁺.

b) (RS,RS,RS)-[3-(4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(3-clorometil-pentanoilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 474,2 (M+H)⁺.

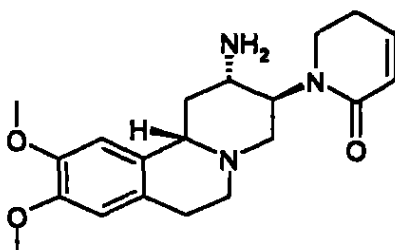
15 c) 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-etil-pirrolidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 374,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

(RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona

25



a) (RS,RS,RS)-(3-but-3-enilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,-
6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato
de tert-butilo

5 Se añade 4-bromo-2-butenol (60 mg, 0,45 mmoles) y tri-
etilamina (49 mg, 0,49 mmoles) a una solución de (RS,RS,RS)-
(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b; 153
mg, 0,41 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a
10 reflujo, pasadas 18 h se añade otra porción de 4-bromo-2-
buteno (60 mg, 0,45 mmoles) y trietilamina (49 mg, 0,49
mmoles). Pasadas otras 24 h se reflujo se vierte la mezcla
reaccionante sobre hielo y se reparte entre una solución
acuosa 1 M de hidróxido sódico y acetato de etilo. Se lava la
15 capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra
por evaporación. Por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH
95:5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (77 mg, 44 %).
Sólido blanco mate, EM (ISP) 432,4 (M+H)⁺.

b) (RS,RS,RS)-[3-(acrilóil-but-3-enil-amino)-9,10-dime-
20 toxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
il]-carbamato de tert-butilo

Se añade por goteo a 0°C cloruro de acríloilo (18 mg,
0,20 mmoles) a una solución de (RS,RS,RS)-(3-but-3-enilamino-
9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoqui-

nolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (77 mg, 0,18 mmoles) y trietilamina (20 mg, 0,20 mmoles) en diclorometano (1,5 ml). Pasados 30 min a 0°C se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra por evaporación. Por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (65 mg, 75 %). Sólido blanco, EM (ISP) 486,5 (M+H)⁺.

c) (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(6-oxo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se añade ortotitanato de tetraaisopropilo (7,6 mg, 27 µmol) y dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-bencilideno-rutenio(IV) (11 mg, 13 µmol) a una solución de (RS,RS,RS)-[3-(acriloil-but-3-enil-amino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (65 mg, 0,13 mmoles) en diclorometano (2,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante 45 min a t. amb., después se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra por evaporación. Por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (59 mg, 96 %). Sólido blanco, EM (ISP) 458,4 (M+H)⁺.

d) (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[9,10-

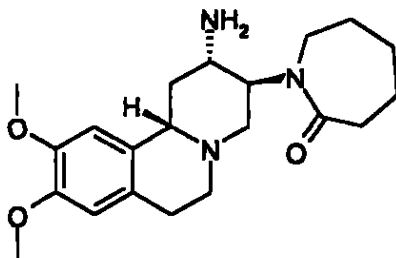
94

- 50 -

dimetoxi-3-(6-oxo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Espuma blanca, EM (ISP) 358,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

5 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona



a) (RS,RS,RS)-2-bencilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-
11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de
10 etilo

A 0°C se añade ácido trifluoracético (20 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 (ejemplo 1a; 2,00 g, 6,02 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), pasados 30
15 min se trata la solución homogénea con borhidruro sódico (474 mg, 12,0 mmoles) y se agita durante otros 40 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y diclorometano. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca
20 (MgSO₄) y se concentra por evaporación. Se disuelve el residuo en metanol (37 ml) y ácido acético (9 ml) y se trata con benzaldehído (723 mg, 6,81 mmoles), después se añade en porciones durante 1 h y a t. amb. el cianoborhidruro sódico (526 mg, 7,95 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante otros

96

95

15 min, después se reparte entre una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca ($MgSO_4$) y se concentra por evaporación. Por cromatografía del residuo (SiO_2 , $CH_2Cl_2/EtOAc$ 4:1, después de haber eluido el producto secundario dibencilado, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 95:5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,31 g, 51 %). Red oil, EM (ISP) 425,2 ($M+H$)⁺.

b) (RS,RS,RS)-2-(bencil-tert-butoxicarbonil-amino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de etilo

Se añade a t. amb. el dicarbonato de di-tert-butilo (752 mg, 3,38 mmoles) a una solución del (RS,RS,RS)-2-bencil-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,30 g, 3,07 mmoles) en 15 diclorometano (13 ml). Pasadas 16 h se concentra la solución y se cromatografía el residuo (SiO_2 , gradiente de heptano-EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,24 g, 77 %). Espuma amarilla, EM (ISP) 525,3 ($M+H$)⁺.

c) (RS,RS,RS)-[2-(Bencil-tert-butoxicarbonil-amino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il]-carbamato de bencilo

Se añaden lentejas de hidróxido potásico (86 %, 1,53 g, 23,4 mmoles) a una solución de (RS,RS,RS)-2-(bencil-tert-butoxicarbonil-amino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,20 g, 2,28 mmoles) en agua/tetrahidrofurano 1:1 (24 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 72 h. Se enfría la solución, se neutraliza con un tampón acuoso 1 M de fosfato

potásico (pH 6,85) y se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran por evaporación. Se suspende el residuo en tolueno (24 ml) y se trata con trietilamina (230 mg, 2,28 mmoles) y 5 difenilfosforil-azida (659 mg, 2,28 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a t. amb. durante 90 min y se calienta a 80°C durante 90 min, después se le añade alcohol bencílico (369 mg, 3,41 mmoles) y se mantiene la temperatura de reacción a 100°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccio- 10 nante con diclorometano y se lava con una solución acuosa del 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra por evaporación. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc) se obtiene el compuesto epigrafiado (805 mg, 59 %).

15 Espuma ligeramente amarilla, EM (ISP) 602,3 (M+H)⁺.

d) (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-bencil-carbamato de tert-butilo

Se hidrogena (1 bar, t. amb., 3 h) en presencia de 20 paladio (al 10 % sobre carbón activo, 40 mg) una solución de (RS,RS,RS)-[2-(bencil-tert-butoxicarbonil-amino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il]-carbamato de bencilo (802 mg, 1,33 mmoles) en ácido acético (24 ml), a continuación se aparta el catalizador por filtra- 25 ción y se concentra el líquido filtrado. Por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (402 mg, 65 %). Espuma ligeramente amarilla, EM (ISP) 468,4 (M+H)⁺.

e) (RS,RS,RS)-bencil-[3-(6-cloro-hexanoilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-bencil-carbamato de tert-butilo y de cloruro de 6-clorohexanoilo. Aceite amarillo, EM (ISP) 600,4 (M+H)⁺.

10 f) (RS,RS,RS)-bencil-[9,10-dimetoxi-3-(2-oxo-azepan-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del (RS,RS,RS)-bencil-[3-(6-cloro-hexanoilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) 564,4 (M+H)⁺.

g) (RS,RS,RS)-1-(2-bencilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-bencil-[9,10-dimetoxi-3-(2-oxo-azepan-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 464,5 (M+H)⁺.

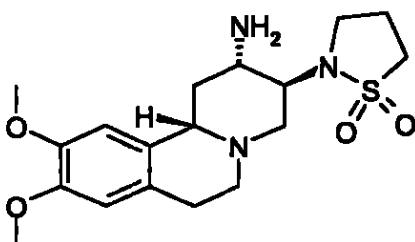
h) 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona

Se hidrogena (3 bar, t. amb., 3 h) en presencia de

paladio (al 10 % sobre carbón activo) una solución de (RS,RS,RS)-1-(2-bencilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona (35 mg, 75 μ mol), a continuación se aparta el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado. Por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (10 mg, 43 %). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 374,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

10 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina



a) (RS,RS,RS)-[3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del cloruro de 3-cloropropanosulfonilo. Sólido blanco, EM (ISP) 516,3 (M-H)⁻.

b) (RS,RS,RS)-[3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-

il]-carbamato de tert-butilo

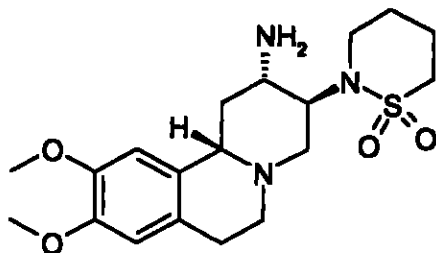
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) 482,3 (M+H)⁺.

c) (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Espuma blanca, EM (ISP) 382,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 15

(RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina



a) (RS,RS,RS)-[3-(4-cloro-butano-1-sulfonilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-[3-

amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del cloruro de 4-clorobutanosulfonilo (DE1300933). Sólido blanco, EM (ISP) 532,3 (M+H)⁺.

- 5 b) (RS,RS,RS)-[3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

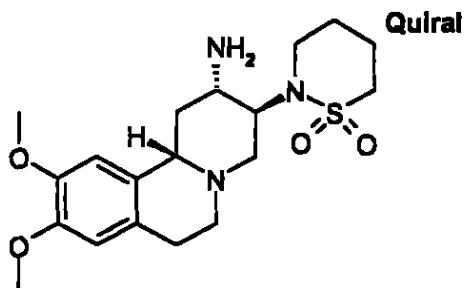
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(4-cloro-butano-1-sulfonilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco, EM (ISP) 496,3 (M+H)⁺.

- 15 c) (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco, EM (ISP) 396,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

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



a) (S)-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acetato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en >99,5 % e.e. partiendo del (6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acetato de etilo (*Synthesis* 1987, 474) por cristalización fraccionada con ácido (-)-2'-nitrotartranílico, con arreglo al procedimiento general de Montzka y col. (US3452086). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 280,2 (M+H)⁺, t_R = 6,4 min (Chiralcel® ODH 15x0,21 cm, heptano/2-propanol/trietil-
10 amina 75:25:0,15, caudal 150 µl/min).

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

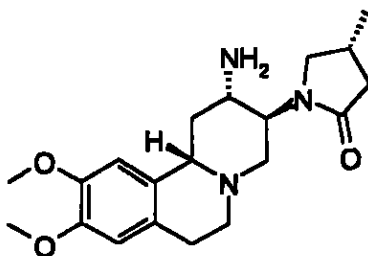
Se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del (S)-
15 (6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acetato de etilo, con arreglo a la síntesis del racemato, (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b). Sólido blanco mate, t_R = 19,3 min (Chiralpak® AD 25x0,03 cm,
20 heptano/etanol/trietilamina 70:30:0,3, caudal 4 µl/min).

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a la
25 síntesis del racemato, (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-ilamina (ejemplo 15). Espuma blanca mate.

Ejemplos 17 y 18

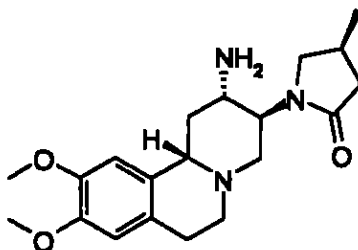
(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona



5

y

(RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona



10

Los compuestos epigrafiados se obtienen partiendo de la 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 10) por separación cromatográfica (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/
15 NH₄OH 90:10:0,25).

(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona: Espuma ligeramente amarilla, R_f = 0,20.

(RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona: Sólido ligeramente amarillo, R_f = 0,15.

Ejemplos 19 y 20

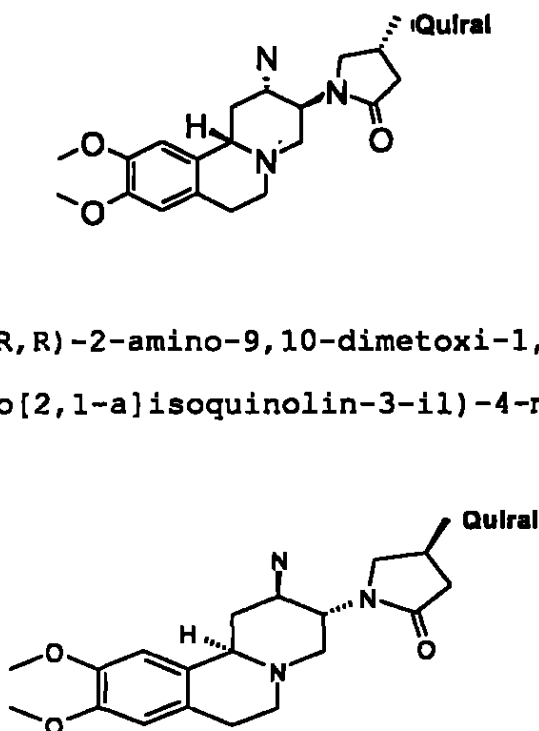
(R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona

5

y

(S)-1-((R,R,R)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona

10



Se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al método general de los ejemplos 6 y 7 partiendo de la (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 17).

(R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona: Espuma blanca mate, $t_R = 40,1$ min (Chiralpak[®] AD 25 x 0,46 cm, heptano/etanol 80:20, caudal 1 ml/min).

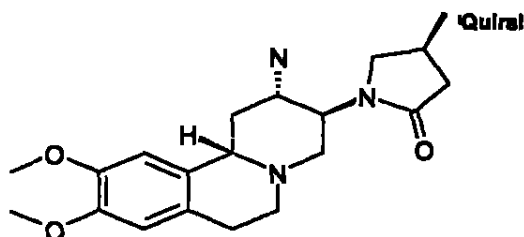
(S)-1-((R,R,R)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-

- 60 -

2-ona: Espuma blanca mate, $t_R = 66,0$ min (Chiralpak® AD 25×0,46 cm, heptano/etanol 80:20, caudal 1 ml/min).

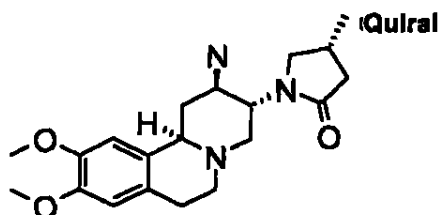
Ejemplos 21 y 22

(S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
5 hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-
ona



y

(R,R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
10 hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-
ona



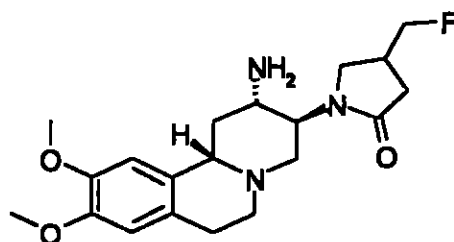
Se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al
15 método general de los ejemplos 6 y 7 partiendo de la
(RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahí-
dro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-
ona (ejemplo 18).

(S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
20 hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-
ona: Espuma blanca mate, $t_R = 29,4$ min (Chiralpak® AD 25×0,46
cm, heptano/etanol 80:20, caudal 1 ml/min).

(R,R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona: Espuma blanca mate, $t_R = 41,8$ min (Chiralpak® AD 25×0,46 cm, heptano/etanol 80:20, caudal 1 ml/min).

5 **Ejemplo 23**

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona



10 a) 4-fluormetil-dihidro-furan-2-ona

Se agita a 40°C durante 1 h una solución de 4-hidroximetil-dihidro-furan-2-ona (*Tetrahedron* 1994, 50, 6839; 1,02 g, 8,78 mmoles) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (3,88 g, 17,6 mmoles) en cloroformo (4,4 ml), después
15 se vierte sobre hielo y se reparte entre una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra por evaporación. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado
20 (576 mg, 56 %). Líquido incoloro, EM (EI) 118,9 (M+H)⁺.

b) cloruro de 3-clorometil-4-fluor-butirilo

Se agita a 80°C durante 72 h una mezcla de 4-fluormetil-dihidro-furan-2-ona (871 mg, 7,37 mmoles), cloruro de tionilo (4,39 g, 36,9 mmoles), y cloruro de cinc (60 mg, 0,44

106

mmoles), después se elimina por destilación el exceso de cloruro de tionilo. Por destilación del residuo en tubo de bolas (85°C, 0,2 mbar) se obtiene el compuesto epigrafiado (450 mg, 35 %). Líquido incoloro, RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$):
5 4,65-4,55 (m, 1 H), 4,50-4,40 (m, 1 H), 3,70-3,60 (m, 2 H), 3,25-3,05 (m, 2 H), 2,80-2,60 (m, 1 H).

c) (RS,RS,RS)-[3-(3-clorometil-4-fluor-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del cloruro de 3-clorometil-4-fluor-butilo. Sólido blanco, EM
15 (ISP) 514,5 (M+H)⁺.

d) (RS,RS,RS)-[3-(4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
20 método general del ejemplo 5d partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(3-clorometil-4-fluor-butilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Espuma blanca mate, EM (ISP) 478,5 (M+H)⁺.

e) 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
25 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona

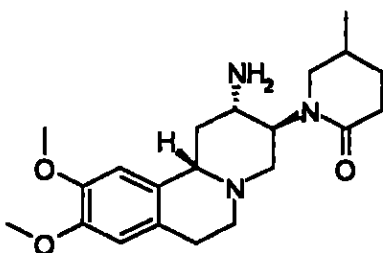
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(4-

108

fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,-
11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de
tert-butilo. Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) 378,5
(M+H)⁺.

5 Ejemplo 24

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-piperidin-2-
ona



10 a) cloruro de 5-cloro-4-metil-pentanoílo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
método general del ejemplo 23b partiendo de la 5-metil-te-
trahidro-piran-2-ona (Tetrahedron 1995, 51, 6237). Líquido
incoloro, RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): 3,50-3,40 (m, 2 H), 2,95
15 (td, 2 H), 2,00-1,85 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,04 (d, 3
H).

b) (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-4-metil-pentanoilamino)-9,10-
dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
2-il]-carbamato de tert-butilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-[3-
amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-
isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del
cloruro de 5-cloro-4-metil-pentanoílo. Sólido blanco mate, EM

(ISP) 510,6 (M+H)⁺.

c) (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(5-metil-2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

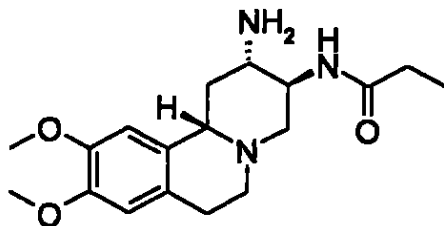
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-4-metil-pentanoilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) 474,5 (M+H)⁺.

10 d) 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-piperidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-[9,10-dimetoxi-3-(5-metil-2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 374,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

(RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propionamida



a) (RS,RS,RS)-(9,10-dimetoxi-3-propionilamino-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al

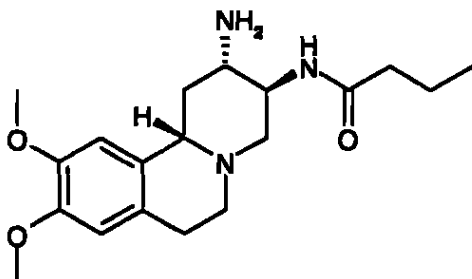
método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y cloruro de propionilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 134,6 (M+H)⁺.

b) (RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del (RS,RS,RS)-(9,10-dimetoxi-3-propionilamino-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) 334,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

(RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-butiramida

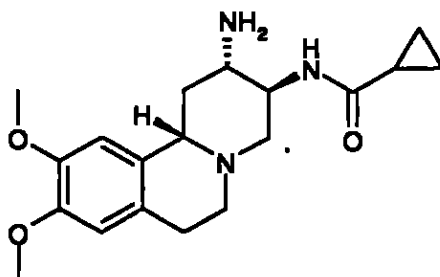


Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los métodos generales del ejemplo 5c y 1e partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del cloruro de butirilo. Sólido amarillo, EM (ISP) 348,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-

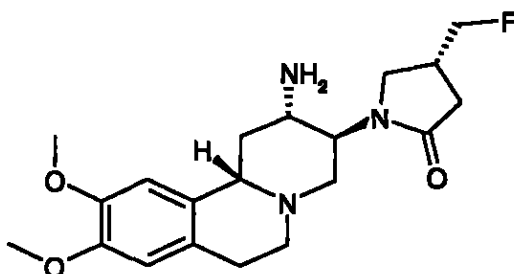
dro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los 5 métodos generales del ejemplo 5c y le partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del cloruro de ciclopropanocarbonilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) 346,3 (M+H)⁺.

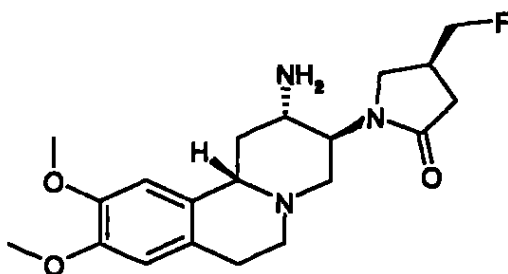
10 Ejemplos 28 y 29

(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona



15 y

(RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona



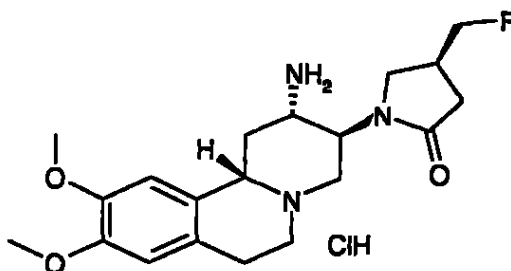
Se obtienen los compuestos epigrafiados partiendo de la
1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-
ona (ejemplo 23) por separación cromatográfica (SiO₂,
CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:1:0,2, después 95:5:0,25).

(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pi-
rrolidin-2-ona: Aceite amarillo, R_f = 0,45 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH
90:10:0,25).

(RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pi-
rrolidin-2-ona: Sólido ligeramente amarillo, R_f = 0,40
(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25).

15 Ejemplo 30

Diclorhidrato de la (S)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimeto-
xi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-
4-fluormetil-pirrolidin-2-ona



20 a) [(S,S,S)-3-(3-clorometil-4-fluor-butirilamino)-9,10-
dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-

2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (S,S,S)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 16b) y del cloruro de 3-clorometil-4-fluor-butirilo (ejemplo 23b). Sólido blanco mate.

b) [(S,S,S)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo y [(S,S,S)-3-((R)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

A t. amb. se añade hidruro sódico (dispersión al 55-65 % en aceite, 1,14 g, 28,5 mmoles) a una suspensión de [(S,S,S)-3-(3-clorometil-4-fluor-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (6,72 g, 13,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (95 ml), pasada 1 h se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra por evaporación. Por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/2-propanol 4:1) se obtiene el [(S,S,S)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2,40 g, 38 %) y el epímero, [(S,S,S)-3-((R)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carba-

mato de tert-butilo (2,73 g, 44 %).

[(S,S,S)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-
9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoqui-
nolin-2-il]-carbamato de tert-butilo: Espuma ligeramente
5 amarilla, $R_f = 0,6$ (SiO_2 , ciclohexano/2-propanol 1:1).

[(S,S,S)-3-((R)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-
9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoqui-
nolin-2-il]-carbamato de tert-butilo: Espuma ligeramente
amarilla, $R_f = 0,4$ (SiO_2 , ciclohexano/2-propanol 1:1).

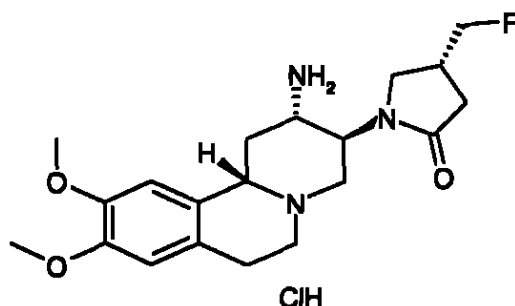
10 c) Diclorhidrato de la (S)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-
dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona

Se convierte el [(S,S,S)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pi-
rrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-piri-
15 do[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2,40 g,
5,02 mmoles) en la (S)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-
fluormetil-pirrolidin-2-ona con arreglo al general método del
ejemplo 1e. Se disuelve el producto en 2-propanol (10 ml) y
20 se trata con cloruro de hidrógeno (5-6 M en 2-propanol, 37
ml). Se agita la suspensión formada a t. amb. durante 64 h,
después se recoge el precipitado por filtración y se seca,
obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,04 g, 91 %). Sólido
blanco, p.f. > 300 °C.

25 Ejemplo 31

Diclorhidrato de la (R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimeto-
xi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-
4-fluormetil-pirrolidin-2-ona

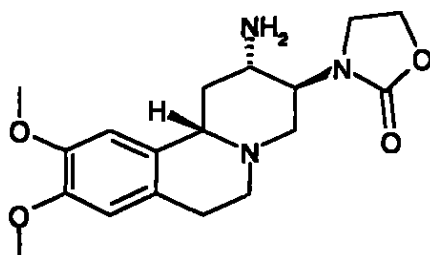
- 70 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 30c partiendo del [(S,S,S)-3-((R)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (ejemplo 30b). Sólido blanco, p.f. > 300 °C.

Ejemplo 32

3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-oxazolidin-2-ona

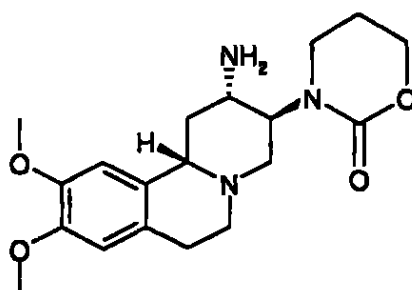


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los métodos generales del ejemplo 5c, 5d y 1e partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del cloroformiato de 2-cloroetilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 348,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



a) ((RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-carbamato de 3-cloro-propilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del cloroformiato de 3-cloropropilo. Sólido blanco mate, EM (ISP)
10 498,4 (M+H)⁺.

b) [(RS,RS,RS)-9,10-dimetoxi-3-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del ((RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-carbamato de 3-cloropropilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) 462,4 (M+H)⁺.

20 c) 3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

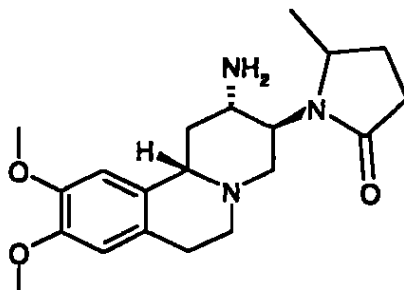
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del [(RS,RS,RS)-9,10-dimetoxi-3-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-

116.

dro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido amarillo, EM (ISP) 362,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
5 hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-pirrolidin-2-
ona



a) Cloruro de 4-cloro-pentanoílo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
10 método general del ejemplo 23b from γ -valerolactona. Líquido
incolore, RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): 4,10-4,00 (m, 1 H), 3,25-
3,05 (m, 2 H), 2,25-2,15 (m, 1 H), 2,05-1,95 (m, 1 H), 1,55
(d, 3 H).

b) ((RS,RS,RS)-3-(4-cloro-pentanoilamino)-9,10-dimeto-
15 xi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-
carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-
amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-
20 isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del
cloruro de 4-cloro-pentanoílo. Sólido blanco mate, EM (ISP)
496,4 (M+H)⁺.

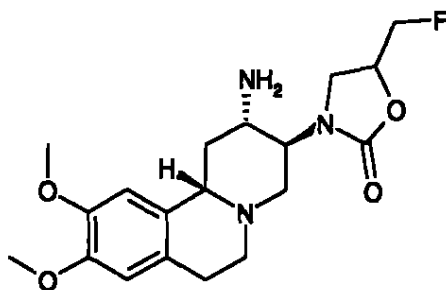
c) 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-pirrolidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los métodos generales del ejemplo 5d y le partiendo del
5 [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-pentanoilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido amarillo, EM (ISP) 360,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-fluormetil-oxazolidin-2-ona



a) [(RS,RS,RS)-3-(2-cloro-1-fluormetil-etoxicarbonil-amino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

A 0°C se añade por goteo piridina (69 mg, 0,87 mmoles) a una solución de 1-cloro-3-fluorisopropanol (34 mg, 0,29 mmoles) en diclorometano (0,8 ml), después se deja que la solución alcance la t. amb. en 2 h. Se enfría de nuevo a 0°C
20 y se añaden el (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b, 100 mg, 0,26 mmoles), piridina (23 mg, 0,29 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (1 mg, 8 µmol). Se deja que la mezcla reaccionante alcance la t. amb.

en 16 h, después se reparte entre una solución acuosa sat. de cloruro amónico y éter. Se lava la capa orgánica con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra por evaporación. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se
5 obtiene el compuesto epigrafiado (65 mg, 48 %). Sólido blanco, EM (ISP) 516,5 (M+H)⁺.

b) [(RS,RS,RS)-3-(5-fluormetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

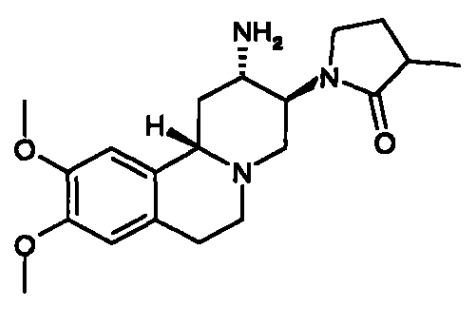
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del [(RS,RS,RS)-3-(2-cloro-1-fluormetil-etoxicarbonilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco, EM (ISP) 480,5 (M+H)⁺.

15 c) 3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-fluormetil-oxazolidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 1e partiendo del [(RS,RS,RS)-3-(5-
20 fluormetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido amarillo, EM (ISP) 380,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
25 hidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3-metil-pirrolidin-2-ona



a) cloruro de 4-cloro-2-metil-butirilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 23b partiendo de la γ -valero-
5 lactona. Líquido incoloro, RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): 3,61 (t, 2 H), 3,25-3,15 (m, 1 H), 2,40-2,25 (m, 1 H), 2,00-1,85 (m, 1 H), 1,36 (d, 3 H).

b) [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-2-metil-butirilamino)-9,10-
10 dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

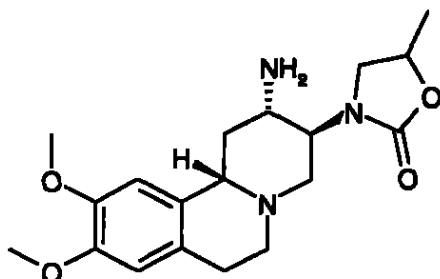
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5c partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y del
15 cloruro de 4-cloro-2-metil-butirilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) 496,4 (M+H) $^+$.

c) 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3-metil-pirrolidin-2-ona

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d y le partiendo del [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-2-metil-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido amarillo, EM (ISP) 360,5 (M+H) $^+$.

Ejemplo 37

3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazolidin-2-ona



a) ((RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-carbamato de 2-cloro-1-metil-etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 35a partiendo del (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 5b) y 1-cloro-propan-2-ol (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 3019). Sólido blanco mate, EM (ISP) 498,4 (M+H)⁺.

b) [(RS,RS,RS)-9,10-dimetoxi-3-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 5d partiendo del ((RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-carbamato de 2-cloro-1-metil-etilo. Sólido blanco, EM (ISP) 462,4 (M+H)⁺.

c) 3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazoli-

din-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo le partiendo del [(RS,RS,RS)-9,10-dimetoxi-3-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 362,4 (M+H)⁺.

Ejemplos galénicos

Ejemplo A

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

122

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
5 para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la película de recubrimiento recién mencionada.

Ejemplo B

Por un método convencional pueden fabricarse cápsulas
10 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 cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición
15 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

12A

Se disuelve el principio activo en una mezcla de 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

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

10

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.

Ejemplo E

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

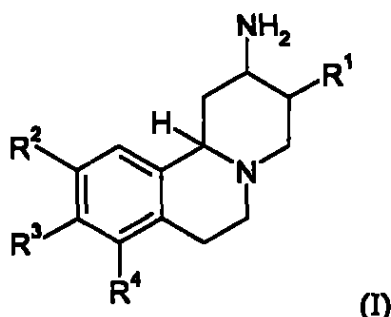
Ingredientes

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 con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes
10 y se envasa en sobres.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

5 R¹ es -C(O)-N(R⁵)R⁶ o -N(R⁵)R⁶;

R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alqueno inferior, en los que alquilo inferior, alcoxi inferior y alqueno inferior pueden estar opcionalmente
10 sustituidos por (alcoxi inferior)carbonilo, arilo o heterociclilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado o cicloalquilo;

R⁶ es (alquilo inferior)sulfonilo, (alquilo inferior)sulfonilo halogenado, cicloalquilsulfonilo, (alquilo inferior)-
15 carbonilo, (alquilo inferior)carbonilo halogenado, cicloalquilcarbonilo; o

R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5,
20 6, ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico está opcionalmente mono-, di- o trisustituido,

con independencia entre sí, con alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, oxo, dioxo y/o ciano; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ es -C(O)-N(R⁵)R⁶.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ es -N(R⁵)R⁶.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo o alcoxi inferior.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R² es alcoxi inferior.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R³ es alcoxi inferior.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R⁴ es hidrógeno.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R⁶ es (alquilo inferior)sulfonylo, (alquilo inferior)carbonylo o cicloalquylcarbonylo.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6, ó 7 eslabones que contiene opcionalmente un átomo de azufre o un átomo de oxígeno en calidad de heteroátomo adicional del anillo, dicho anillo

heterocíclico está opcionalmente mono- o di-sustituido, con independencia entre sí, por alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, oxo, dioxo y/o ciano.

11. Compuestos según la reivindicación 10, en los que
 5 R⁵ y R⁶ junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto de pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 4-metil-pirrolidin-2-ona, 4-etil-pirrolidin-2-ona, 3-metil-pirrolidin-2-ona, 5-metil-pirrolidin-2-ona, 4-fluor-metil-pirrolidin-2-ona, pirrolidina-2-carbonitrilo, piperidina, piperidin-
 10 2-ona, 4-metil-piperidin-2-ona, 5-metil-piperidin-2-ona, 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona, tiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-ilo, azetidina, azepan-2-ona, oxazolidin-2-ona, 5-metil-oxazolidin-2-ona, 5-fluormetil-oxazolidin-2-ona o [1,3]oxazinan-2-ona.

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

(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona,
 (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
 20 pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-3-il-metanona,
 (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azetidín-1-il-metanona,
 (SS)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carbonil)-pirrolidina-2-
 25 carbonitrilo,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
 (-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-

- 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
 (+)-(R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 5 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-piperidin-2-ona,
 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-2-ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
 10 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-etil-pirrolidin-2-ona,
 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-
 ona,
 15 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona,
 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-9,10-dimetoxi-
 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-
 amina,
 20 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-
 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-
 amina,
 (S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-
 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-
 25 amina,
 (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirroli-
 din-2-ona,

- (RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- (R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- 5 (S)-1-((R,R,R)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- (S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- 10 (R,R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,
- 15 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-piperidin-2-ona,
- (RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propionamida,
- (RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-butiramida,
- 20 ((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
- (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,
- 25 (RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-

din-2-ona,

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

5 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-oxazolidin-2-ona,

10 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona,
1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-pirrolidin-2-ona,

15 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-fluormetil-oxazolidin-2-ona,

1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3-metil-pirrolidin-2-ona,

20 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazolidin-2-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

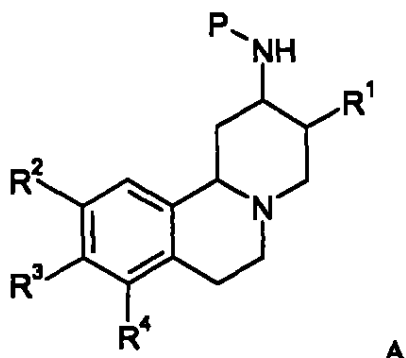
(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-3-il-metanona,

- (-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
 5 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona,
 (S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il-
 10 amina,
 (R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
 (S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
 15 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-piperidin-2-ona,
 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,
 20 (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,
 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazolidin-2-
 25 ona,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindi-

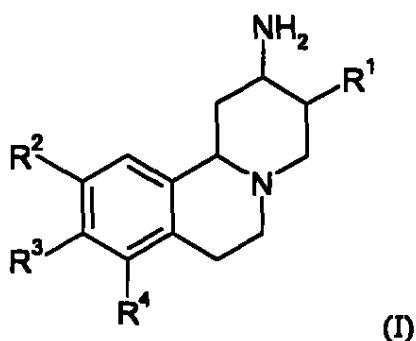
132

caciones de 1 a 13, dicho proceso consiste en convertir un compuesto de la fórmula A



5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado definido en la reivindicación 1 y P es un grupo protector apropiado del grupo amino;

en un compuesto de la fórmula (I)



10 en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado definido en la reivindicación 1.

15 15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 cuando se obtienen por el procedimiento de la reivindicación 14.

16. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

17. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 16 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la DPP-IV.

18. Compuestos según una cualquiera de las 5 reivindicaciones de 1 a 13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

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 enfermedades asociadas con la DPP-IV.

20. 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 10 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 .

TRADUCCION OFICIAL No. 11074
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. 2004/238 por el notario Peter Kuster, el 27.04.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21783, escrito en inglés, presentado a él 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 28 de abril de 2004
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
- 8. bajo el No. 4694/7277
- 9. Sello
- 10. Firma
- Cancillería de Estado
- Fdo.: firma ilegible
- de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)
- Heidi Fischer

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

Bogotá, 15 de diciembre de 2005.
C. 1009

Luz Arriaga de Herber
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No.599 M.Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 19 A 11: 33

WCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

WCS 339872
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COLOMBIA

CASO 21783

DECLARACION

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, por medio del presente declaro que la copia adjunta intitulada: "Traspaso" es una copia válida del documento original que me ha sido presentado por

F. Hoffmann – La Roche AG

Basel / Suiza, este 27-04-2004 (veintisiete de Abril del año dos mil cuatro)

Firma (ilegible)

Dr. Peter Kuster, Abogado y Notario

N. del T. este documento porta un sello-emblema en relieve sobre por un cintillo blanco-negro, con la leyenda: "PETER KUSTER JUD NOTARIUS BASILIENSIS"


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

TRASPASO

Caso 21783

Yo/Nosotros, los suscritos

Markus Boehringer, Químico, ciudadano Suizo

Dachasweg 4

CH-4313 Moehlin, Suiza

Bernd Kuhn, Químico, ciudadano Alemán

Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal, Suiza

Patrizio Mattel, Químico, ciudadano Suizo

Doemliweg 33

CH-4125 Riehen, Suiza

Robert Narqulzian, Químico, ciudadano Francés

4 Rue de Montreux

F-68300 St. Louis, Francia

**CEDENTES, por el presente declaramos que somos los inventores colectivos
de la invención intitulada:**

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

Para la cual fue registrada la primera solicitud de la manera siguiente:

<u>País</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>Serie N°</u>
Europa	20.06.2003	03013404.3


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

Y que por una contraprestación válida y efectiva, cuya recepción y suficiencia son reconocidas por el presente, NOSOTROS hemos vendido, cedido y traspasado, todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud (es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

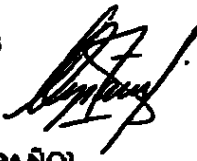
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza,

La asignación presente 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, Kazakstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Los Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República de la Genta de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Africa del Sur, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

En virtud de este traspaso el mencionado CESIONARIO está plenamente facultado para solicitar y para obtener en su nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y consideraciones la PATENTE a nivel mundial, especialmente en los países anteriormente mencionados; y para reivindicar por ello el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en los países antes mencionados, de conformidad con los convenios internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza el 16 de Abril de 2004


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0929
Agosto de 1996

Firmas (ilegibles)

Markus Boehringer, Bernd Kuhn, Patrizio Mattei, Robert Narquizian

LEGALIZACION

Por el presente certificamos que las firmas de los anteriores individuos son auténticas: Markus Boehringer, Bernd Kuhn, Patrizio Mattei, Robert Narquizian, todos químicos, empleados al servicio de F. Hoffmann-La Roche AG, y todos conocidos por nosotros.

Basilea, Suiza, 22 de Abril de 2004

Nº 6591

Firma (ilegible) Ruedi Eggs

N. del T.: hay un sello Impreso: "STATE CHANCERY * BASLE CITY *



ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

Colombia

Case 21783

Declaration

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

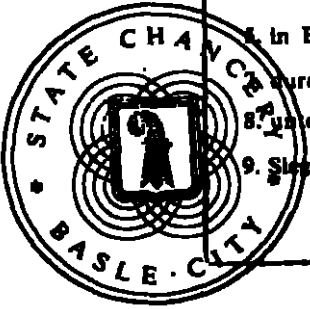
F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Swit. this 27-04-2004 (twenty-seventh day of April two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

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

Leg. F. Nr. 2006 No. 236



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von *P. Kuster*

3. In seiner Eigenschaft als *Notar*

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

Bestätigt 28. April 2004

5. In Basel (Bâle) durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

6. unter Nr. *4694/7277*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift: *Fischer*
Heidi Fischer

Assignment

140

I/WE, the undersigned

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

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
~~Aussere-Baselstrasse 51~~ ~~CH-4125 Riehen, Switzerland~~ **Sonnathweg 42, CH-4410 Liestal, Switzerland**

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

Robert Narquizian, chemist, a French citizen
4 Rue de Montreux
F-68300 St. Louis, France

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

PYRIDO[2,1-A]-ISOQUINOLINE DERIVATIVES AS DPP-IV INHIBITORS
~~DPP-IV Inhibitors~~

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

Country	Filing date	Serial No.
Europe	20.06.2003	03013404.3

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.

Legalization required

142

20 DEC 2005



143
141

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [X]

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 []

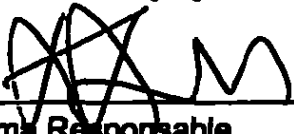
INCOMPLETA []

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05120097 00000000 Folios: 142
Fecha (AÑO): 2005-12-29 17:29:21
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

142

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 144

2020
Bogotá D.C.,

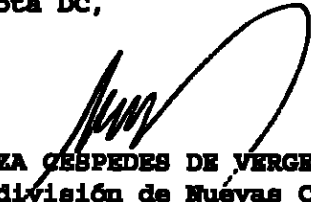
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	05 128097
	Solicitud internacional	EP2004/006355
	Fecha inicio fase nacional	20/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	245
	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,

27 MAR. 2006


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

adpal