



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-55676

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "BENZOQUINOLICINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE DPP-IV PARA EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04 A61K 31/4745
A 61 P 3/10

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 2007

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055676- -00000-0000

Fecha: 2007-08-01 16:27:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI Eva: 370 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 212

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

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

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

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; HUNZIKER, Daniel; KUHN, Bernd;
LOEFFLER, Bernd, Michael; RICKLIN, Fabienne; WESSEL, Hans, PeterDirección: Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin; Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin;
Sonnmatweg 42, CH-4410 Liestal; Industriestrasse 27, CH-6300 Zug; 6 Impasse
des Cerciers, F-68490 Hombourg; Schwarzwaldstrasse 15, D-79418
Schliengen.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Francia y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/012436Fecha: 21/11/05Publicación Internacional No. WO 2006/058628 A3Fecha: 08/08/06

⑥

Título (54) "BENZOQUINOLICINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE DPP-IV PARA EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04 A61K 31/4745 A61P 3/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

30/11/04

(31) Número de Solicitud

04106191.2

⑨

Comprobante de Pago No. 07-35.281Fecha: 07-05-07

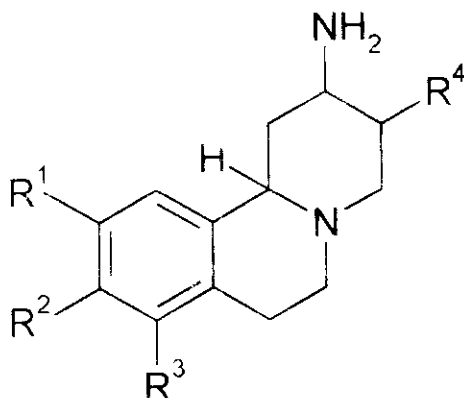
10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del 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 Revindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055676- -00000-0000

Fecha: 2007-08-01 16:27:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 212

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,281
FECHA : MAYO 7 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64016222	07/05/2007	7,446,000.00

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL : - \$	482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

17

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

10. Firma

Cancillería de Estado

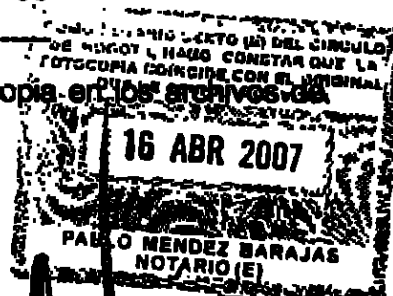
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Pang Uncochea

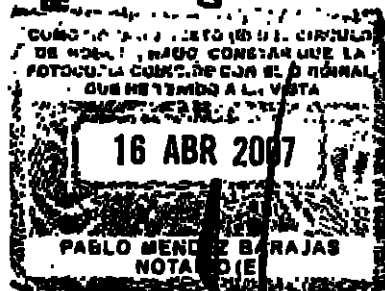
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12:12

Luc

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



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

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistirse, 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.

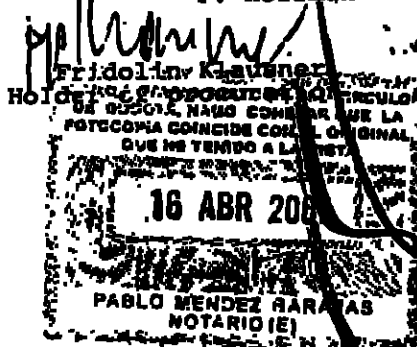
domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize 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 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG



Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss}

Switzerland
Basel

{ss}

6

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien decididamente 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.

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

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, 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.

Notary Public (Notario Público).

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

D. P. Kuster
Notar

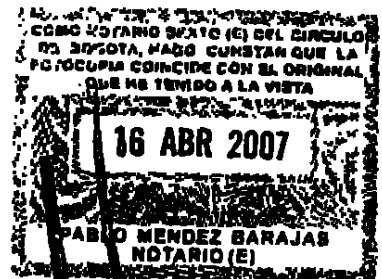
17.08.2004

2 Fr.

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. No. 20

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



6

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

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Müller*

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

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

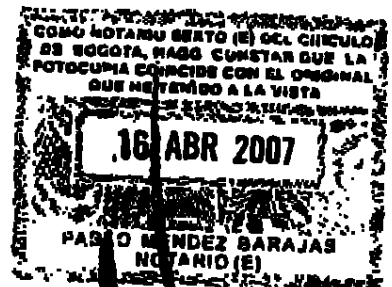
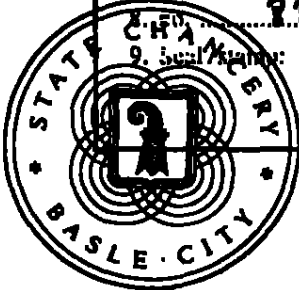
Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. File No. **8835 / 113 276**

9. Seal/Stamp: 10. Signature: *P*



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO

AB GAD S

CALLE 72 No 5 83 5o PISO

APARTADO AEREO 12384

TELEFAX 606 9701 606 9702 606 9703 606 9704

BOGOTA COLOMBIA S A

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2005/012436

ARTE FINAL (1)



Expediente No		No de Folio
07085676		
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA X	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Un sobre q1 contiene arte final.		

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012436

9

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D471/04 A61K31/4745 A61P 3/10

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)

C07D

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, BEILSTEIN Dato, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 03/055881 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 de Julio de 2003 (2003-07-10) Ejemplos	1-31
Y	GB 2 134 108 A (JOHN * WYETH & BROTHER LIMITED) 8 de Agosto de 1984 (1984-08-08) reivindicación 1	1-31
P, Y	WO 2005/000848 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; BOEHRINGER, MARKUS; KUHN, BERND, MATTEI, PATR) 6 de Enero de 2005 (2005-01-06) reivindicación 1	1-31
P, Y	WO 2005/000846 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; BOEHRINGER, MARKUS, BERND; LUEBBERS, THO) 6 de Enero de 2005 (2005-01-06) reivindicación 1	1-31

☒ 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

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

11 de Mayo de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

19/05/2006

Nombre y dirección de correo de 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) 340-3016

Funcionario autorizado

Baston, E

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Abril 2005)

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2005/012436

10

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WEBER A E: "INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 47, 2004, páginas 4135-4141, XP002329845 ISSN: 0022-2623 el documento completo	1-31

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012436

11

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

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

La búsqueda para la reivindicación 27 se basó en los efectos alegados de los compuestos / composiciones reivindicadas. Regla 39.1(iv) PCT - Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 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.

74

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/012436

12

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03055881	A	10-07-2003	AU	2002360074 A1	15-07-2003
			BR	0215396 A	07-12-2004
			CA	2471262 A1	10-07-2003
			CN	1639162 A	13-07-2005
			HR	20040556 A2	30-06-2005
			JP	2005518398 T	23-06-2005
			MX	PA04006241 A	01-11-2004
			US	2003149071 A1	07-08-2003
			ZA	200404926 A	13-09-2005
GB 2134108	A	08-08-1984	NONE		
WO 2005000848	A	06-01-2005	AU	2004251830 A1	06-01-2005
			CA	2529443 A1	06-01-2005
			US	2004259903 A1	23-12-2004
WO 2005000848	A	06-01-2005	AU	2004251829 A1	06-01-2005
			CA	2528784 A1	06-01-2005
			US	2004259902 A1	23-12-2004

Numero 2286000
Roche

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012436

13

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/4745 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) C07D 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, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/055881 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 July 2003 (2003-07-10) Examples	1-31
Y	GB 2 134 108 A (JOHN + WYETH & BROTHER LIMITED) 8 August 1984 (1984-08-08) claim 1	1-31
P,Y	WO 2005/000848 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; BOEHRINGER, MARKUS; KUHN, BERND; MATTEI, PATR) 6 January 2005 (2005-01-06) claim 1	1-31
P,Y	WO 2005/000846 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; BOEHRINGER, MARKUS; KUHN, BERND; LUEBBERS, THO) 6 January 2005 (2005-01-06) claim 1 -/-	1-31
☒ Further documents are listed in the continuation of Bar C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 May 2006		Date of mailing of the international search report 19/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5618 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer Baston, E

46

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012436

14

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEBER A E: "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF DIABETES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 47, 2004, pages 4135-4141, XP002329845 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/012436

15

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:
The search for claim 27 was based on the alleged effects of the compounds / compositions claimed. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
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 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012436

16

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03055881	A	10-07-2003	AU 2002360074 A1 BR 0215396 A CA 2471262 A1 CN 1639162 A HR 20040556 A2 JP 2005518398 T MX PA04006241 A US 2003149071 A1 ZA 200404926 A	15-07-2003 07-12-2004 10-07-2003 13-07-2005 30-06-2005 23-06-2005 01-11-2004 07-08-2003 13-09-2005
GB 2134108	A	08-08-1984	NONE	
WO 2005000848	A	06-01-2005	AU 2004251830 A1 CA 2529443 A1 US 2004259903 A1	06-01-2005 06-01-2005 23-12-2004
WO 2005000846	A	06-01-2005	AU 2004251829 A1 CA 2528784 A1 US 2004259902 A1	06-01-2005 06-01-2005 23-12-2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

8 de Junio de 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/058628 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/012436

(22) Fecha de Registro Internacional: 21 de Noviembre de 2005 (21.11.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

04106191.2

30 de Noviembre de 2004 (30.11.2004)

EP

(74) Agente: KLOSTERMEYER, Deerte, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AI, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursinica (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, IS, IT, LT, LU, LV, 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

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:

10 de Agosto de 2006

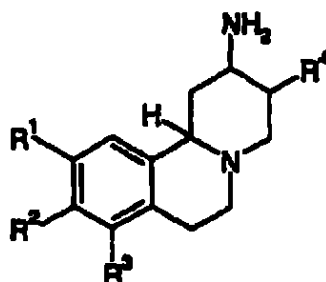
Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

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

(72) Inventores; e

(72) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BOEHRINGER, Marius [CH/CH]; Dachweg 4, CH-4313 Moehlin (CH). HUNZIKER, Daniel [CH/CH]; Buerklistrasse 14, CH-4313 Moehlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH]; Sonnenmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). LOEFFLER, Bernd, Michael [DE/CH]; Industriestrasse 27, CH-6300 Zug (CH). RICKLIN, Fabienne [FR/FR]; 6 Impasse des Cariciers, F-68490 Hombourg (FR). WESSEL, Hans, Peter [DE/DE]; Schwarzwaldstrasse 15, 79418 Schliengen (DE).

(54) Título: "BENZOQUINOLICINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE DPP-IV PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES"



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I); en donde R¹ a R⁴ son como se han definido en la descripción y reivindicaciones, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP-IV, tales como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, e intolerancia a la glucosa.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 June 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/058628 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(74) Agent: KLOSTERMEYER, Doerte; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/012436

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
21 November 2005 (21.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04106191.2 30 November 2004 (30.11.2004) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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.HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

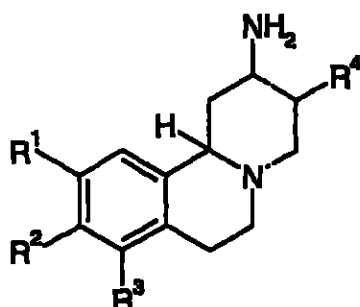
(73) Inventors/Applicants (for US only): BOEHRINGER,
Markus [CH/CH]; Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin
(CH). HUNZIKER, Daniel [CH/CH]; Buecklistrasse
14, CH-4313 Moehlin (CH). KUHN, Bernd [DE/CH];
Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). LOEFFLER,
Bernd, Michael [DE/CH]; Industriestrasse 27, CH-6300
Zug (CH). RICKLIN, Fabienne [FR/FR]; 6 Impasse des
Corisiers, F-68490 Hombourg (FR). WESSEL, Hans,
Peter [DE/DE]; Schwarzwaldstrasse 15, 79418 Schliengen
(DE).

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
10 August 2006

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

(54) Title: SUBSTITUTED BENZOQUINOLIZINES AS DPP-IV INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF DIABETES



(I)

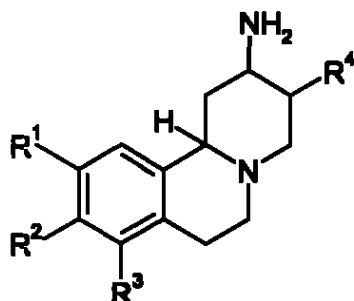
(57) Abstract: The present invention relates
to compounds of formula (I); wherein R¹ to R⁴
are as defined in the description and claims, and
pharmaceutically acceptable salts thereof. The
compounds are useful for the treatment and/or
prophylaxis of diseases which are associated with
DPP-IV, such as diabetes,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

WO 2006/058628 A3

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

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general



en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno o metoxi;

5 R^2 se selecciona del grupo consistente en hidroxilo,

alcoxi inferior, siempre y cuando que R^2 no sea metoxi cuando R^1 es metoxi,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

10 hidroxilo, alcoxi inferior, benciloxi,

amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,

15 tetrazolilo,

$-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 o 2 y en donde R^8

y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6

20 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

$-O-(CH_2)_n-COOR^{10}$, en donde n es 1 ó 2 y R^{10} es hidrógeno

ó alquilo inferior,

-O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, en donde p es 1 ó 2 y en donde R¹¹ es alquilo inferior,

-O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior,

5 -NR¹³R¹⁴, en donde R¹³ es hidrógeno o alquilo inferior y R¹⁴ es alquilo inferior o bencilo, y

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es alquilo inferior o tetrazolilo;

R³ se selecciona del grupo consistente en
10 hidrógeno,

hidroxi,

alcoxi inferior,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, benciloxi,

15 amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a

tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alco-

xi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,

tetrazolilo, y

20 -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, ó R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por al-

25 quilo inferior,

-O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, en donde n es 1 ó 2 y R¹⁰ es hidrógeno ó alquilo inferior,

22

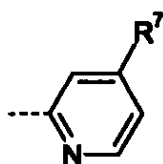
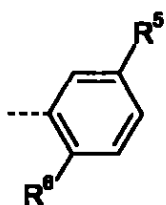
-O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, en donde p es 1 ó 2 y en donde R¹¹ es alquilo inferior,

-O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior,

-NR¹³R¹⁴, en donde R¹³ es hidrógeno o alquilo inferior y R¹⁴ es alquilo inferior o bencilo, y

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es alquilo inferior o tetrazolilo;

R⁴ es



o

10 en donde

R⁵ es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; o

R⁵ también puede ser hidrógeno cuando R² es seleccionado del grupo consistente en

15 -(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, -O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, -O-SO₂-R¹², -NR¹³R¹⁴,

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵ y alcoxi inferior que es mono- o disustituido por un grupo seleccionado de hidroxí, benciloxi, 20 amino, alquilamino, dialquilamino o ciano;

R⁶ es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo;

R⁷ es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno y 25

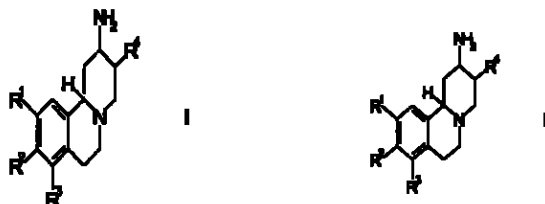
25

halogenoalquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

5 R⁴ es



O

y en donde

R⁵ se selecciona del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo;

R⁶ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; y

R⁷ se selecciona del grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno y halogenoalquilo inferior.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R² se selecciona del grupo consistente en

20 hidroxí,
alcoxi inferior, siempre y cuando R² no sea metoxi cuando R¹ es metoxi,
alcoxi inferior mono- o disustituido por hidroxí, alcoxi inferior, benciloxi,
25 amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionado de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,

tetrazolilo,

5 $-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 ó 2 y en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

$-O-(CH_2)_n-COOR^{10}$, en donde n es 1 ó 2 y R^{10} es hidrógeno ó alquilo inferior,

15 $-O-(CH_2)_p-NH-C(O)-OR^{11}$, en donde p es 1 ó 2 y en donde R^{11} es alquilo inferior,

$-O-SO_2-R^{12}$, en donde R^{12} es alquilo inferior,

$-NR^{13}R^{14}$, en donde R^{13} es hidrógeno o alquilo inferior y R^{14} es alquilo inferior o bencilo, y

20 $-NH-CO-(CH_2)_q-R^{15}$, en donde q es 1 ó 2 y en donde R^{15} es alquilo inferior o tetrazolilo;

y R^3 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, hidroxí y alcoxi inferior.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 se selecciona del grupo consistente en

hidroxí,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxí, benciloxi, amino, ciano, fenil o tetrazolilo,

25

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

-O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, en donde n es 1 ó 2 y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior,

10 -O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, en donde p es 1 ó 2 y en donde R¹¹ es alquilo inferior,

-O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior,

-NR¹³R¹⁴, en donde R¹³ es hidrógeno o alquilo inferior y R¹⁴ es alquilo inferior o bencilo, y

15 -NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es alquilo inferior o tetrazolilo.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² es hidroxilo o alcoxi inferior mono- o disustituido por hidroxilo, benciloxi, amino, ciano, fenilo o tetrazolilo.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² es -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior

26

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^2 es

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo.

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es -O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, en donde n es 1 ó 2 y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es -O-SO₂-R¹¹, en donde R¹¹ es alquilo inferior.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es -NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es alquilo inferior o tetrazolilo.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones de 1 a 10, en donde R³ es hidrógeno.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R³ se selecciona del grupo consistente en

hidroxi,

alcoxi inferior,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, alcoxi, benciloxi,

amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido de uno a

tres grupo seleccionados del alquilo inferior,

alcoxi inferior, halógeno o halogenoalquilo in-

27

ferior,

tetrazolilo, y

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno a los que se une forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior, y

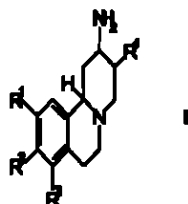
10 R² es hidroxí o alcoxi inferior.

13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, ó 12, en donde R³ es hidroxí o alcoxi inferior mono- o disustituido por hidroxí, alcoxi, benciloxi o fenilo.

15 14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 12, en donde R³ es -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen
20 forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 12 a 14, en donde R² es metoxi.

25 16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, en donde R⁴ es

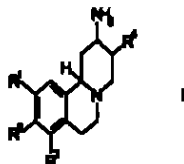


R⁵ se selecciona del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; y

R⁶ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo.

17. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16, en donde R⁵ es alquilo inferior o halogenoalquilo inferior, y R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior.

10 18. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R⁴ es



y R⁷ es alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior.

15 19. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 ó 18, en donde R⁷ es alquilo inferior.

20 20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, seleccionados del grupo consistente en:

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-amino-etoxi)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

25 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-

a]isoquinolin-9-ol,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-

5 ilamina,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -3-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propionitrilo,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol

Clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-metil-

acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -N- [2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -10-metoxi-9-metilamino-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2,9-diamina,

Clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - [2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-(2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-N-metil-acetamida,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-(2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-(2-amino-10-metoxi-3-

m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-etanol,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona,

(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propan-1,3-diol,

Clorhidrato de (2R,3S,11bS) - y (2S,3R,11bR) -2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

Metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(4-fluorometil-piridin-2-il)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

5 *rac*-(2S,3S,11bS)-2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-ol, *rac*-2-(2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-acetamida, diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS),

10 *rac*-2-((2S,3S,11bS)-2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-*N,N*-dimetil-acetamida,

rac-9-metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina, diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS),

15 *rac*-2-(2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-etanol, diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS),

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, seleccionados del grupo consistente en:

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

25 Clorhidrato del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(1H-

5 tetrazol-5-il)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-

10 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-metil-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-N-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-

15 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,

Clorhidrato del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

20 Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico,

25 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-

9-ol,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2 - (2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi) - etanol,

5 Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2 - (2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi) - acetamida,

(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR) - 2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il) - 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

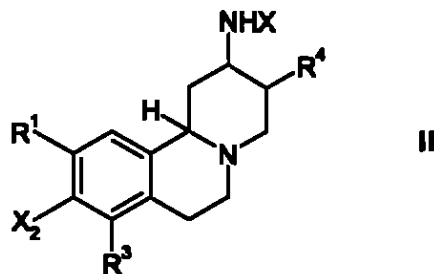
(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2 - [2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il) - 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] - etanol,

15 rac-2 - ((2S,3S,11bS) - 2-amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi) - N,N-dimetil-acetamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

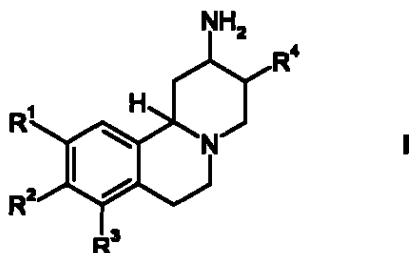
22. Un proceso para la elaboración de compuestos de fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, cuyo proceso comprende

a) convertir un compuesto de la fórmula

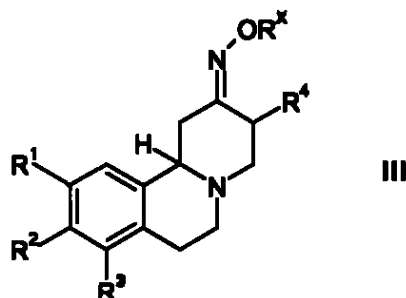


35

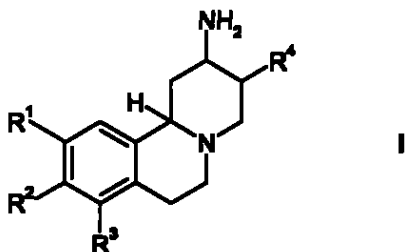
en donde X es hidrógeno o terc-butoxicarbonilo, X₂ es -OH ó -NH₂, R¹ y R⁴ con como se ha definido en la reivindicación 1, y R³ es hidrógeno, por transformación de la cadena lateral en un compuesto de la fórmula



- 5 en donde R¹, R² y R⁴ se definen como en la reivindicación 1 y R³ es hidrógeno, o alternativamente,
b) convertir un compuesto de la fórmula



- en donde R^x es hidrógeno o bencilo y desde R¹ hasta R⁴ son como se han definido en la reivindicación 1, por reducción catalítica del hidrógeno a un compuesto de la fórmula



en donde R¹ a R⁴ se definen como en la reivindicación 1,
y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula a una sal farmacéuticamente aceptable.

38

23. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 cuando se elaboran por un proceso de acuerdo con la reivindicación 22.

24. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para el uso como sustancias terapéuticas activas.

26. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para el uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP-IV.

27. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP-IV tales como diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad inflamatoria del intestino, encefalitis periaxialis de la esclerótica, artritis reumatoide, Colitis Ulcerosa, Enfermedad del Crohn, psoriasis, liquen plano, hipertrofia benigna de la próstata, hipertensión, enfermedades en donde un agente diurético tiene un efecto beneficioso, obesidad, y/o síndrome metabólico, protección de células β , el cuál comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 a un ser humano o animal.

28. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 21 para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad inflamatoria del intestino, encefalitis periaxialis de la esclerótica, artritis reumatoide, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, psoriasis, liquen plano, hipertrofia benigna de próstata, hipertensión, enfermedades en donde un agente diurético tiene un efecto beneficioso, obesidad, y/o síndrome metabólico o protección de células β .

10 29. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP-IV.

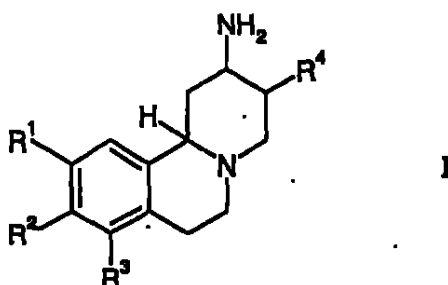
15 30. El uso de acuerdo con la reivindicación 29 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad inflamatoria del intestino, encefalitis periaxialis de la esclerótica, artritis reumatoide, Colitis Ulcerosa, Enfermedad del Crohn, psoriasis, liquen plano, hipertrofia benigna de próstata, hipertensión, enfermedades en donde un agente diurético tiene un efecto beneficioso, obesidad, y/o síndrome metabólico o protección de células β

20 31. Los nuevos compuestos, procesos y métodos así como el uso de tales compuestos sustancialmente como se ha descrito hasta aquí.

~~42~~

Claims

1. Compounds of the general formula



wherein

5 R^1 is selected from hydrogen or methoxy;

R^2 is selected from the group consisting of

hydroxy,

lower alkoxy, provided that R^2 is not methoxy in case R^1 is methoxy,

lower alkoxy mono- or disubstituted by

10 hydroxy, lower alkoxy, benzyloxy,
amino, alkylamino, dialkylamino, cyano,
unsubstituted phenyl, phenyl substituted by one to three groups selected from
lower alkyl, lower alkoxy, halogen or lower halogenalkyl,
tetrazolyl,

15 $-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, wherein m is 1 or 2 and wherein R^8 and R^9 are
independently selected from hydrogen, lower alkyl or tetrazolyl, or R^8 and R^9
together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-
membered heterocycle which may contain an additional heteroatom selected
from N, O or S, and which may be substituted by lower alkyl,

20 $-O-(CH_2)_n-COOR^{10}$, wherein n is 1 or 2 and R^{10} is hydrogen or lower alkyl,

$-O-(CH_2)_p-NH-C(O)-OR^{11}$, wherein p is 1 or 2 and wherein R^{11} is lower alkyl,

$-O-SO_2-R^{12}$, wherein R^{12} is lower alkyl,

$-NR^{13}R^{14}$, wherein R^{13} is hydrogen or lower alkyl and R^{14} is lower alkyl or benzyl,
and

PA

- 84 -

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, wherein q is 1 or 2 and wherein R¹⁵ is lower alkyl or tetrazolyl;

R³ is selected from the group consisting of

hydrogen,

5 hydroxy,

lower alkoxy,

lower alkoxy mono- or disubstituted by

hydroxy, alkoxy, benzyloxy,

amino, alkylamino, dialkylamino, cyano,

10 unsubstituted phenyl, phenyl substituted one to three groups selected from lower alkyl, lower alkoxy, halogen or lower halogenalkyl, tetrazolyl, and

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, wherein m is 1 or 2 and wherein R⁸ and R⁹ are independently selected from hydrogen, lower alkyl or tetrazolyl, or R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocycle which may contain an additional heteroatom selected from N, O or S, and which may be substituted by lower alkyl,

-O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, wherein n is 1 or 2 and R¹⁰ is hydrogen or lower alkyl,

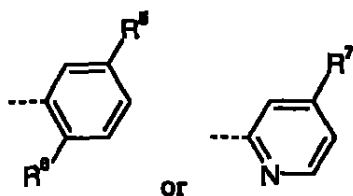
-O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, wherein p is 1 or 2 and wherein R¹¹ is lower alkyl,

20 -O-SO₂-R¹², wherein R¹² is lower alkyl,

-NR¹³R¹⁴, wherein R¹³ is hydrogen or lower alkyl and R¹⁴ is lower alkyl or benzyl, and

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, wherein q is 1 or 2 and wherein R¹⁵ is lower alkyl or tetrazolyl;

25 R⁴ is



- 85 -

wherein

R^5 is selected from the group consisting of lower alkyl, lower hydroxyalkyl, lower halogenalkyl, halogen and cycloalkyl; or

R^5 can also be hydrogen in case R^2 is selected from the group consisting of
 5 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, $-O-(CH_2)_p-NH-C(O)-OR^{11}$, $-O-SO_2-R^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$,
 $-NH-CO-(CH_2)_q-R^{15}$ and lower alkoxy which is mono- or disubstituted by a
 group selected from hydroxy, benzyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino or
 cyano;

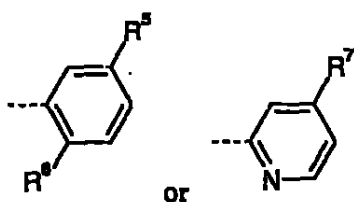
R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy,
 10 lower hydroxyalkyl, lower halogenalkyl, halogen and cycloalkyl;

R^7 is selected from the group consisting of lower alkyl, cycloalkyl, lower
 hydroxyalkyl, halogen and lower halogenalkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. Compounds of formula I according to claim 1, wherein

15 R^4 is



and wherein

R^5 is selected from the group consisting of lower alkyl, lower hydroxyalkyl, lower
 halogenalkyl, halogen and cycloalkyl;

20 R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy,
 lower hydroxyalkyl, lower halogenalkyl, halogen and cycloalkyl; and

R^7 is selected from the group consisting of lower alkyl, cycloalkyl, lower
 hydroxyalkyl, halogen and lower halogenalkyl.

3. Compounds of formula I according to claims 1 or 2, wherein R^2 is selected from
 25 the group consisting of

hydroxy,

lower alkoxy, provided that R^2 is not methoxy in case R^1 is methoxy,

- 86 -

lower alkoxy mono- or disubstituted by
 hydroxy, lower alkoxy, benzyloxy,
 amino, alkylamino, dialkylamino, cyano,
 unsubstituted phenyl, phenyl substituted by one to three groups selected from
 5 lower alkyl, lower alkoxy, halogen or lower halogenalkyl,
 tetrazolyl,

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, wherein m is 1 or 2 and wherein R⁸ and R⁹ are
 independently selected from hydrogen, lower alkyl or tetrazolyl, or R⁸ and R⁹
 10 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-
 membered heterocycle which may contain an additional heteroatom selected
 from N, O or S, and which may be substituted by lower alkyl,

-O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, wherein n is 1 or 2 and R¹⁰ is hydrogen or lower alkyl,

-O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, wherein p is 1 or 2 and wherein R¹¹ is lower alkyl,

-O-SO₂-R¹², wherein R¹² is lower alkyl,

15 -NR¹³R¹⁴, wherein R¹³ is hydrogen or lower alkyl and R¹⁴ is lower alkyl or benzyl,
 and

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, wherein q is 1 or 2 and wherein R¹⁵ is lower alkyl or
 tetrazolyl;

and R³ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy and lower alkoxy.

20 4. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 3, wherein R² is
 selected from the group consisting of

hydroxy,

lower alkoxy mono- or disubstituted by
 hydroxy, benzyloxy, amino, cyano, phenyl or tetrazolyl,

25 -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, wherein m is 1 or 2 and wherein R⁸ and R⁹ are
 independently selected from hydrogen, lower alkyl or tetrazolyl, or R⁸ and R⁹
 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-
 membered heterocycle which may contain an additional heteroatom selected
 from N, O or S, and which may be substituted by lower alkyl,

30 -O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, wherein n is 1 or 2 and R¹⁰ is hydrogen or lower alkyl,

-O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, wherein p is 1 or 2 and wherein R¹¹ is lower alkyl,

-O-SO₂-R¹², wherein R¹² is lower alkyl,

X

- 87 -

-NR¹³R¹⁴, wherein R¹³ is hydrogen or lower alkyl and R¹⁴ is lower alkyl or benzyl, and

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, wherein q is 1 or 2 and wherein R¹⁵ is lower alkyl or tetrazolyl.

5 5. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 4, wherein R² is hydroxy or lower alkoxy mono- or disubstituted by hydroxy, benzyloxy, amino, cyano, phenyl or tetrazolyl.

6. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 4, wherein R² is
10 -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, wherein m is 1 or 2 and wherein R⁸ and R⁹ are independently selected from hydrogen, lower alkyl or tetrazolyl, or R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocycle which may contain an additional heteroatom selected from N, O or S, and which may be substituted by lower alkyl.

7. Compounds of formula I according to claim 6, wherein R² is
15 -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, wherein m is 1 or 2 and wherein R⁸ and R⁹ are independently selected from hydrogen, lower alkyl or tetrazolyl.

8. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 4, wherein R² is
-O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, wherein n is 1 or 2 and R¹⁰ is hydrogen or lower alkyl.

9. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 4, wherein R² is
20 -O-SO₂-R¹², wherein R¹² is lower alkyl.

10. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 4, wherein R² is
-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, wherein q is 1 or 2 and wherein R¹⁵ is lower alkyl or tetrazolyl.

11. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 10, wherein R³ is hydrogen.

25 12. Compounds of formula I according to claims 1 or 2, wherein R³ is selected from the group consisting of
hydroxy,

48

lower alkoxy,

lower alkoxy mono- or disubstituted by

hydroxy, alkoxy, benzyloxy,

amino, alkylamino, dialkylamino, cyano,

5 unsubstituted phenyl, phenyl substituted one to three groups selected from lower alkyl, lower alkoxy, halogen or lower halogenalkyl, tetrazolyl, and

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, wherein m is 1 or 2 and wherein R⁸ and R⁹ are independently selected from hydrogen, lower alkyl or tetrazolyl, or R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-
10 membered heterocycle which may contain an additional heteroatom selected from N, O or S, and which may be substituted by lower alkyl, and

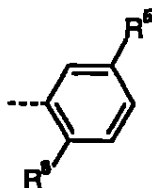
R² is hydroxy or lower alkoxy:

13. Compounds of formula I according to claims 1, 2 or 12, wherein R³ is hydroxy
15 or lower alkoxy mono- or disubstituted by hydroxy, alkoxy, benzyloxy or phenyl.

14. Compounds of formula I according to claims 1, 2 or 12, wherein R³ is -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, wherein m is 1 or 2 and wherein R⁸ and R⁹ are independently selected from hydrogen, lower alkyl or tetrazolyl, or R⁸ and R⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocycle which may
20 contain an additional heteroatom selected from N, O or S, and which may be substituted by lower alkyl.

15. Compounds of formula I according to any one of claims 1, 2 or 12 to 14, wherein R² is methoxy.

16. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 15, wherein R⁴ is



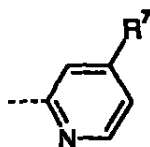
25

R⁵ is selected from the group consisting of lower alkyl, lower hydroxyalkyl, lower halogenalkyl, halogen and cycloalkyl; and

R⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower hydroxyalkyl, lower halogenalkyl, halogen and cycloalkyl.

17. Compounds of formula I according to claims 1 to 16, wherein R⁵ is lower alkyl or lower halogenalkyl, and R⁶ is hydrogen or lower alkyl.

5 18. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 15, wherein R⁴ is



and R⁷ is lower alkyl, cycloalkyl, lower hydroxyalkyl, halogen or lower halogenalkyl.

19. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 15 or 18, wherein R⁷ is lower alkyl.

10 20. Compounds according to any of claims 1 to 19, selected from the group consisting of:

(2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-9-(2-amino-ethoxy)-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-ylamine,

(2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-
15 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-9-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethoxy]-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-ylamine hydrochloride,

(2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-3-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-
20 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-propionitrile,

(2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-methanesulfonic acid 2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yl ester hydrochloride,

(2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-
25 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-ethanol hydrochloride

45

- 90 -

- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-acetic acid hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-acetamide hydrochloride,
- 10 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-N-methyl-acetamide hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-N-[2-Amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide hydrochloride,
- 15 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-10-methoxy-9-methylamino-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-2,9-diamine hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-[2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-acetic acid hydrochloride,
- 20 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-N-(2H-tetrazol-5-yl)-acetamide hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-methanesulfonic acid 2-amino-10-methoxy-3-phenyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yl ester,
- 25 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-methoxy-3-phenyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy)-N-methyl-acetamide,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-methoxy-3-phenyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy)-N,N-dimethyl-acetamide,
- 30 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-amino-10-methoxy-3-m-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

46

- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-methoxy-3-*m*-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-9-yloxy)-ethanol,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-methoxy-3-*m*-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-9-yloxy)-acetamide hydrochloride,
- 5 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-methoxy-3-*m*-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-9-yloxy)-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride,
- (2S,3S,11bS) and (2R,3R,11bR)-2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-9-ol,
- 10 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-9-yloxy)-ethanol,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-9-yloxy]-propane-1,3-diol,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-9-yloxy]-1-morpholin-4-yl-ethanone hydrochloride,
- 15 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-9-yloxy]-acetamide hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(4-fluoromethyl-pyridin-2-yl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-9-yloxy]-acetic acid methyl ester,
- 20 *rac*-(2S,3S,11bS)-2-amino-9-methoxy-3-*m*-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-ol,
- rac*-2-(2-amino-9-methoxy-3-*m*-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-yloxy)-acetamide, (2S,3S,11bS) and (2R,3S,11bS) diastereomers,
- 25 *rac*-2-((2S,3S,11bS)-2-amino-9-methoxy-3-*m*-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-yloxy)-*N,N*-dimethyl-acetamide,
- rac*-9-methoxy-8-(2-methoxy-ethoxy)-3-*m*-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ylamine, (2S,3S,11bS) and (2R,3S,11bS) diastereomers,
- rac*-2-(2-amino-9-methoxy-3-*m*-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-yloxy)-ethanol, (2S,3S,11bS) and (2R,3S,11bS) diastereomers,
- 30

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

21. Compounds according to any of claims 1 to 20, selected from the group consisting of:

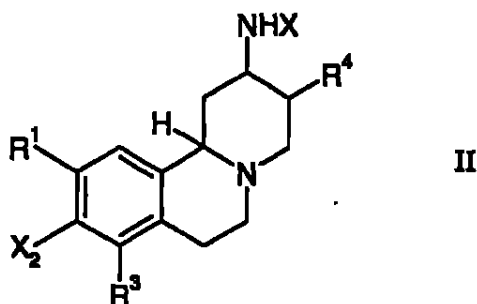
- 5 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-9-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethoxy]-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-ylamine hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-acetic acid hydrochloride,
- 10 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-acetamide
- 15 hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-10-methoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-N-methyl-acetamide hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-N-[2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-
- 20 acetamide hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-[2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-acetic acid hydrochloride,
- 25 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-N-(2H-tetrazol-5-yl)-acetamide hydrochloride,
- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-methanesulfonic acid 2-amino-10-methoxy-3-phenyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yl ester,
- 30 (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-amino-10-methoxy-3-m-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

- 93 -

- (2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-methoxy-3-m-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy)-ethanol,
- ~(2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-methoxy-3-m-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy)-acetamide hydrochloride,
- 5 (2S,3S,11bS) and (2R,3R,11bR)-2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,
- ..(2S,3S,11bS)- and (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-methoxy-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-ethanol,
- ..rac-2-((2S,3S,11bS)-2-amino-9-methoxy-3-m-tolyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-8-yloxy)-N,N-dimethyl-acetamide,
- 10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

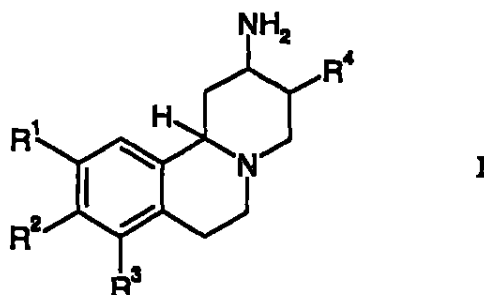
22. A process for the manufacture of compounds of formula I as defined in any one of claims 1 to 21, which process comprises

a) converting a compound of the formula



15

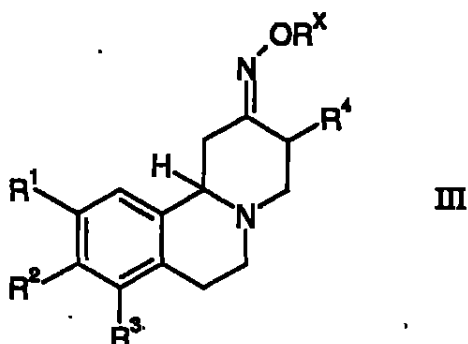
wherein X is hydrogen or tert-butoxycarbonyl, X₂ is -OH or -NH₂, R¹ and R⁴ are as defined in claim 1 and R³ is hydrogen, by side chain transformation into a compound of the formula



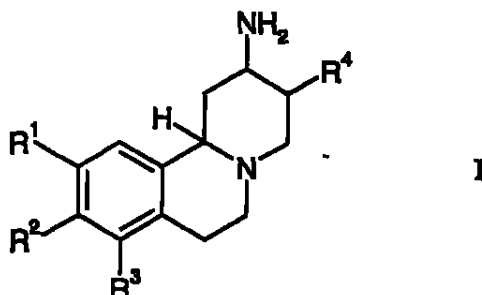
- 94 -

wherein R^1 , R^2 and R^4 are defined as in claim 1 and R^3 is hydrogen, or alternatively,

b) converting a compound of the formula



wherein R^X is hydrogen or benzyl and R^1 to R^4 are as defined in claim 1,
by catalytic hydrogen reduction into a compound of the formula



wherein R^1 to R^4 are defined as in claim 1,

and optionally converting the compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt.

23. Compounds according to any of claims 1 to 21 when manufactured by a process according to claim 22.

24. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any one of claims 1 to 21 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

25. Compounds according to any one of claims 1 to 21 for use as therapeutic active substances.

- 95 -

26. Compounds according to any of claims 1 to 21 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV.

27. A method for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated
5 with DPP-IV such as diabetes, non-insulin dependent diabetes mellitus, impaired
glucose tolerance, inflammatory bowel disease, encephalitis periaxialis scleroticans,
rheumatoid arthritis, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, psoriasis, lichen planus, benign
prostate hypertrophy, hypertension, diseases wherein a diuretic agent has a beneficial
effect, obesity, and/or metabolic syndrome or β -cell protection, which method comprises
10 administering a compound according to any of claims 1 to 21 to a human being or
animal.

28. The use of compounds according to any of claims 1 to 21 for the treatment
and/or prophylaxis of diabetes, non-insulin dependent diabetes mellitus, impaired
glucose tolerance, inflammatory bowel disease, encephalitis periaxialis scleroticans,
15 rheumatoid arthritis, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, psoriasis, lichen planus, benign
prostate hypertrophy, hypertension, diseases wherein a diuretic agent has a beneficial
effect, obesity, and/or metabolic syndrome or β -cell protection.

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

30. The use according to claim 29 for the preparation of medicaments for the
treatment and/or prophylaxis of diabetes, non-insulin dependent diabetes mellitus,
impaired glucose tolerance, inflammatory bowel disease, encephalitis periaxialis
scleroticans, rheumatoid arthritis, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, psoriasis, lichen
25 planus, benign prostate hypertrophy, hypertension, diseases wherein a diuretic agent has
a beneficial effect, obesity, and/or metabolic syndrome or β -cell protection.

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

82

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 22860	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416 51																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/012436	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 21.11.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.11.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D471/04 A61K31/4745 A61P3/10																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 6 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 style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">☒</td> <td style="width: 30%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 08.05.2006	Fecha de terminación de este reporte 02.02.2007																									
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 -0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Baston, Eckhard Teléfono No. +49 89 2399-8229																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al lenguaje, este reporte se llevó a cabo según:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____ el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).
- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-82 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-31 como se presentaron originalmente

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

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

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

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

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

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 27 "con respecto a la aplicabilidad industrial"

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 27 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13 ter.2..

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

PCT/EP2005/012436

54

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)	Sí: Reivindicaciones 1-31
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-31
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-26, 28-31
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Se publicaron ciertos documentos (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no-escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Sección III

La reivindicación 27 se relaciona con materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Sección V

Los siguientes documentos fueron citados en el reporte de búsqueda y fueron considerados para el examen de la presente solicitud:

- D1: WO 03/055881 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 de julio de 2003
- D2: GB-A-2 134 108 (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 8 de agosto de 1984
- D5: WEBER A E: "INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 47, 2004, páginas 4135-4141.

La presente solicitud está dirigida a benzoquinolizinas que se consideran útiles para el tratamiento de la diabetes debido a una inhibición de DPP-IV. El documento más relevante de la técnica anterior D1 anticipa estructuras específicas que se caracterizan por la presencia de grupos metoxi para ambos grupos R¹ y R². Esta opción se excluye de la presente solicitud por medio de una condición. Por lo tanto, se cumplen los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

El documento D1 (reivindicación 1) ya sugiere esas estructuras reivindicadas (comparar las definiciones para los grupos R). Además, D2 propone la estructura básica de benzoquinolizina para el tratamiento de la diabetes. En el momento no es aparente cuáles ventajas especiales podrían atribuirse a la escogencia de v.g. un grupo fenil o piridil para R⁴. No puede reconocerse la implicación de un paso inventivo (Art. 33(3) PCT).

Además se invita al solicitante a demostrar cuál concepto inventivo común está presente entre esas estructuras que represente un concepto unificador sobre la técnica anterior (Regla 13.1 PCT). La exclusión de estructuras donde ambos R¹ y R² son metoxi necesariamente resulta en una compilación no unitaria de estructuras.

El solicitante proporcionó argumentos que se refieren principalmente al documento D2, aunque la técnica anterior más cercana está representada por D1. Por lo tanto, las objeciones permanecen sin

modificaciones. El solicitante debe tener en cuenta que D1 anticipa estructuras específicas que tienen todas características reivindicadas y únicamente se establece novedad con la condición.

Las reivindicaciones 27 y 29 no son aceptables debido a la expresión "DPP-IV". En su lugar se han usado condiciones patológicas bien definidas (Art. 6 PCT).

Para la evaluación de la presente reivindicación 27 sobre la pregunta de si es aplicable industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Sección VI

El documento de prioridad de la presente solicitud no está aún disponible. En caso de que la materia objeto reivindicada en el presente no esté completamente sustentada por el documento de prioridad, D3 y D4 podrían ser relevantes para la evaluación de novedad y/o paso inventivo en la fase nacional/europea.

D3: WO 2005/000848 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG: BOEHRINGER, MARKUS; KUHN, BERND; MATTEI, PATR) 6 de enero de 2005

D4: WO 2005/000846 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG: BOEHRINGER, MARKUS; KUHN, BERND; LUEBBERS, THO) 6 de enero de 2005

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

57

Applicant's or agent's file reference Case 22860	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA416
International application No. PCT/EP2005/012436	International filing date (day/month/year) 21.11.2005	Priority date (day/month/year) 30.11.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D471D4 A61K314745 A61P310			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.			
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 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 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic 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 report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 08.05.2006		Date of completion of this report 02.02.2007	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Baston, Eckhard Telephone No. +49 89 2399-8229 	

62

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012436

58

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
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

1-82 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 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."

[Handwritten mark]

59

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. 27 "with respect to industrial applicability"

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 27 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 (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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

62

**INTERNATI NAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/012436

60

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	1-31
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-26, 28-31
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

To section III

Claim 27 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

- D1: WO 03/055881 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 July 2003
D2: GB-A-2 134 108 (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 8 August 1984
D5: WEBER A E: "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF DIABETES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 47, 2004, pages 4135-4141.

The present application is directed to benzoquinolizines which are considered useful for the treatment of diabetes due to an inhibition of DPP-IV. The most relevant document of the prior art D1 anticipates specific structures which are characterized by the presence of methoxy groups for both groups R¹ and R². This option is excluded from the present application via proviso. Thus the requirements of Art. 33(2) PCT are met.

Document D1 (claim 1) already suggests those structures claimed (compare definitions for R groups). Moreover D2 proposes the benzoquinolizine basic structure for the treatment of diabetes. At present it is not apparent which special advantages might be attributed to the choice of e.g. a phenyl or pyridyl group for R⁴. The involvement of an inventive step cannot be acknowledged (Art. 33(3) PCT).

The applicant is moreover invited to demonstrate which common inventive concept is present amongst those structures claimed which represents a unifying concept over the prior art (Rule 13.1 PCT). The exclusion of structures where both R¹ and R² are methoxy necessarily results in a non-unitary compilation of structures.

The applicant provided arguments which mainly refer to document D2, although the closest prior art is represented by D1. Thus the objections remain unchanged. The

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

62
International application No.

PCT/EP2005/012436

applicant should bear in mind that D1 anticipates specific structures which have all claimed features and novelty is only established with the proviso.

Claims 27 and 29 are not acceptable due to the expression "DPP-IV". Well defined pathological conditions have to be used instead (Art. 6 PCT).

For the assessment of the present claim 27 on the question whether it is 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.

T section VI

The priority document of the present application is not yet available. In case that the presently claimed subject matter is not fully supported by the priority document, D3 and D4 might be relevant for the assessment of novelty and / or inventive step in the national / European phase.

D3: WO 2005/000848 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; BOEHRINGER, MARKUS; KUHN, BERND; MATTEI, PATR) 6 January 2005

D4: WO 2005/000846 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; BOEHRINGER, MARKUS; KUHN, BERND; LUEBBERS, THO) 6 January 2005

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REVINDICACIONES**

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.

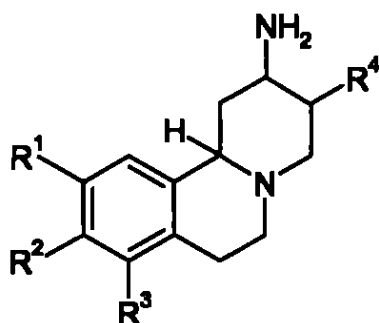
BENZOQUINOLICINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE DPP-
IV PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

64

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

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



I

en donde R¹ a R⁴ son como se han definido en la descripción y reivindicaciones, y sales farmacéuticamente
10 aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP-IV, tales como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, y tolerancia
15 a la glucosa deteriorada.

67

BENZOQUINOLICINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE DPP-

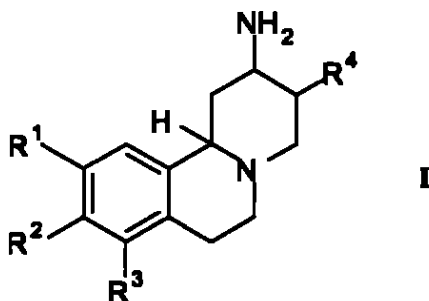
65

IV PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Caso 22860

La presente invención se refiere a nuevos derivados
5 pirido[2,1-a]isoquinolina, su elaboración y su uso como me-
dicamentos.

En particular, la invención se refiere a compuestos de
la fórmula general



10 en donde

R¹ se selecciona de hidrógeno o metoxi;

R² se selecciona del grupo consistente en
hidroxi,

alcoxi inferior, excepto que R² no es metoxi cuando R¹
15 es metoxi,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, alcoxi inferior, benciloxi,

amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a

20 tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alco-
xi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,
tetrazolilo,

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 o 2 y en donde R⁸

68

86
y R⁹ son independientemente seleccionados de, hidrógeno al-
quilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo
de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6
miembros que puede contener un heteroátomo adicional selec-
5 cionado de N, O o S, y que puede ser sustituido por alquilo
inferior,

-O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, en donde n es 1 ó 2 y R¹⁰ es hidrógeno
ó alquilo inferior,

-O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, en donde p es 1 ó 2 y en donde
10 R¹¹ es alquilo inferior,

-O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior,

-NR¹³R¹⁴, en donde R¹³ es hidrógeno o alquilo inferior y
R¹⁴ es alquilo inferior o bencilo, y

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es
15 alquilo inferior o tetrazolilo;

R³ se selecciona del grupo consistente en
hidrógeno,

hidroxi,

alcoxi inferior,

20 alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, benciloxi,

amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a
tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alco-

25 xi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,

tetrazolilo, y

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸
y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, al-

67

quilo inferior o tetrazolilo, ó R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

$-O-(CH_2)_n-COOR^{10}$, en donde n es 1 ó 2 y R^{10} es hidrógeno ó alquilo inferior,

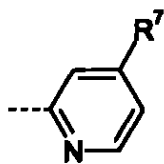
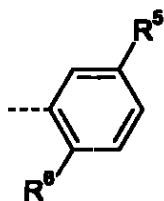
$-O-(CH_2)_p-NH-C(O)-OR^{11}$, en donde p es 1 ó 2 y en donde R^{11} es alquilo inferior,

10 $-O-SO_2-R^{12}$, en donde R^{12} es alquilo inferior,

$-NR^{13}R^{14}$, en donde R^{13} es hidrógeno o alquilo inferior y R^{14} es alquilo inferior o bencilo, y

$-NH-CO-(CH_2)_q-R^{15}$, en donde q es 1 ó 2 y en donde R^{15} es alquilo inferior o tetrazolilo;

15 R^4 es



o

en donde

R^5 es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; o

R^5 también puede ser hidrógeno cuando R^2 es seleccionado del grupo consistente en

$-(CH_2)_n-C(O)-NR^8R^9$, $-O-(CH_2)_p-NH-C(O)-OR^{11}$, $-O-SO_2-R^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$,

25 $-NH-CO-(CH_2)_q-R^{15}$ y alcoxi inferior que es mono- o di-

76

68

sustituido por un grupo seleccionado de hidroxilo, benciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino o ciano;

R⁶ es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo;

R⁷ es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno y halogenoalquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La enzima dipeptidil peptidasa IV (EC.3.4.14.5, abreviado a continuación como DPP-IV) está implicada en la regulación de las actividades de varias hormonas. En particular DPP-IV degrada eficientemente y rápidamente péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), que es uno de los estimulantes más potentes de la producción y secreción de insulina. Inhibiendo DPP-IV se potenciaría el efecto de GLP-1 endógeno, y llevaría a concentraciones plasmáticas de insulina más altas. En pacientes que sufren tolerancia a la glucosa deteriorada y diabetes mellitus de tipo 2, las concentraciones plasmáticas de insulina más altas moderarían la hiperglucemia peligrosa y por lo tanto reducirían el riesgo de daño tisular. Consecuentemente, los inhibidores del DPP-IV se han sugerido como fármacos candidatos para el tratamiento de la tolerancia a la glucosa deteriorada y diabetes mellitus de tipo 2 (pej. Villhauer, WO98/19998). Otro estado relacionado de la materia se puede encontrar WO 99/38501, DE 19616486, DE 19834591, WO 01/40180, WO 01/55105, US 6110949, WO 00/34241 y US6011155.

94

Además, DPP IV contribuye a la generación y modulación de una respuesta inmune de célula T. DPP IV (también conocida como CD26) tiene un papel esencial en la regulación inmunológica como molécula de activación de células T y como regulador de la función de quimiocinas sugiriendo así un papel para DPP-IV en la fisiopatología de alteraciones mediadas por el sistema inmune así como enfermedades autoinmunes (Hosano O. et al., *Modern Rheumatology* 2003, 13(3), 199-204). Se encuentra expresión anómala de DPP-IV en caso de enfermedades autoinmunes, enfermedades relacionadas con el HIV y cáncer. Los sustratos naturales para DPP-IV están implicados en la inmunomodulación, psico/neuro-modulación y procesos fisiológicos en general (Boonacker E.; Van Noorden C. J. F, *European Journal of Cell Biology* 2003, 82(2), 53-73). Además, se ha mostrado que hay una correlación entre DPP-IV y la proteína clave topoisomerasa alfa nuclear (Aitac U., Dang, N. H., *Current Drug Targets: Immune, Endocrine and Metabolic Disorders* 2004, 4(1), 11-18). Así, los inhibidores DPP-IV pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento de varias enfermedades en que está implicada DPP-IV.

Hemos encontrado que nuevos inhibidores de DPP-IV que disminuyen muy eficientemente los niveles plasmáticos de glucosa. Consecuentemente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, y/o tolerancia a la glucosa deteriorada, así como otras condiciones en donde la amplificación de la acción

de un péptido normalmente inactivado por DPP-IV da un beneficio terapéutico. Además, los compuestos de la presente invención también pueden usarse en el tratamiento y/o profilaxis de obesidad, síndrome metabólico, protección de células β , enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, encefalitis periaxialis de la esclerótica y artritis reumatoide, colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn, psoriasis, liquen plano y/o hipertrofia benigna de próstata. Los compuestos pueden ser útiles para la prevención del SIDA (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida) o para prevenir metástasis, particularmente prevenir metástasis de cáncer de mama y próstata hasta el pulmón. Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar como agentes diuréticos y para el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión.

Inesperadamente, los compuestos de la presente invención exhiben propiedades terapéuticas y farmacológicas mejoradas comparadas con otros inhibidores de DPP-IV conocidos en el campo, tales como pej. en contexto de farmacocinética y biodisponibilidad.

Objetivos de la presente invención son compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables por sí mismas y como sustancias farmacéuticamente activas, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de fórmula I y su producción, así como el uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades del tipo que antes se ha mencionado, y, respectivamente, para la producción de los medicamentos co-

rrespondientes.

71

A menos que se indique lo contrario, las definiciones siguientes están publicadas para ilustrar y definir el significado y alcance de varios términos usados para describir la invención hasta aquí.

En esta especificación el término "inferior" se usa para definir un grupo consistente en uno a seis, preferiblemente de uno a cuatro átomo(s) de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos flúor y cloro. El halógeno más preferido es cloro.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o simple de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono. El término "alquilo inferior", sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o simple de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término además se ejemplifica mediante radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares. Preferiblemente los residuos alquilo inferior son metilo y etilo, siendo metilo especialmente preferido.

El término "halogenoalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior en donde al menos uno de los hidró-

#

72

genos del grupo alquilo inferior se reemplaza por un átomo halógeno, preferiblemente flúor o cloro, más preferiblemente flúor. Entre los grupos halogenoalquilo preferidos grupos son trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y 5 clorometilo, con fluorometilo y trifluorometilo siendo específicamente preferidos.

El término "alcoxi" se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo inferior. Ejemplos 10 de grupos alccxi inferior son pej. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi, con metoxi siendo especialmente preferido.

El término "hidroxialquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior en donde al menos uno de los hidró- 15 genos del grupo alquilo inferior se reemplaza por un grupo hidroxil. Entre los grupos hidroxialquilo preferidos están hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, y 1-hidroximetil-2-hidroxietilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente de tres a seis, preferiblemente de 20 tres a cinco átomos de carbono. Este término además se ejemplifica mediante radicales tales como ciclopropilo, clobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, con ciclopropilo siendo preferido.

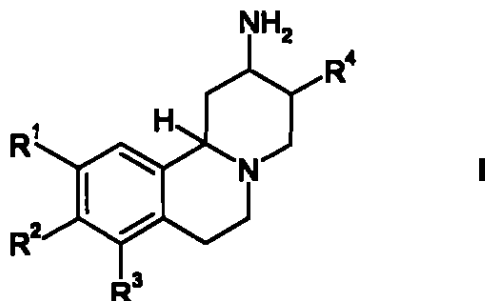
25 El término "R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S" significa que R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno

98

forman un anillo tal como pirrolidinilo, piperidilo, imida-
zolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o
tiomorfolinilo, con morfolinilo y piperazinilo siendo espe-
cíficamente preferidos.

5 El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca
sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgáni-
cos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhí-
drico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético,
10 ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido me-
tanosulfónico, ácido salicílico, ácido p-toluenosulfónico y
similares, que no son tóxicos en organismos vivientes. Sa-
les preferidas con ácidos son formiatos, maleatos, citra-
tos, clorhidratos, bromhidratos y sales del ácido metano-
15 sulfónico, con clorhidratos que son especialmente preferi-
dos.

Con detalle, la presente invención se refiere a com-
puestos de la fórmula general



en donde

20 R^1 se selecciona de hidrógeno o metoxi;
 R^2 se selecciona del grupo consistente en
hidroxi,
alcoxi inferior, excepto cuando R^2 no es metoxi cuando

R^1 es metoxi,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, alcoxi inferior, benciloxi,

amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

5 fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior, tetrazolilo,

$-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 ó 2 y en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

$-O-(CH_2)_n-COOR^{10}$, en donde n es 1 ó 2 y R^{10} es hidrógeno ó alquilo inferior,

$-O-(CH_2)_p-NH-C(O)-OR^{11}$, en donde p es 1 ó 2 y en donde R^{11} es alquilo inferior,

20 $-O-SO_2-R^{12}$, en donde R^{12} es alquilo inferior,

$-NR^{13}R^{14}$, en donde R^{13} es hidrógeno o alquilo inferior y R^{14} es alquilo inferior o bencilo, y

$-NH-CO-(CH_2)_q-R^{15}$, en donde q es 1 ó 2 y en donde R^{15} es alquilo inferior o tetrazolilo;

25 R^3 se selecciona del grupo consistente en
hidrógeno,
hidroxi,
alcoxi inferior,

75

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, alcoxi, benciloxi,

amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a

5 tres grupos seleccionados de alquilo inferior, al-
coxi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,
tetrazolilo, y

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸
y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, al-
10 quilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo
de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6
miembros que puede contener un heteroátomo adicional selec-
cionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo
inferior,

15 -O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, en donde n es 1 ó 2 y R¹⁰ es hidrógeno
o alquilo inferior,

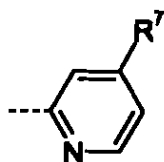
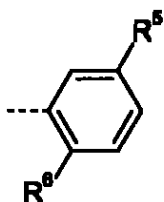
-O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, en donde p es 1 ó 2 y en donde
R¹¹ es alquilo inferior,

-O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior,

20 -NR¹³R¹⁴, en donde R¹³ es hidrógeno o alquilo inferior y
R¹⁴ es alquilo inferior o bencilo, y

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 o 2 y en donde R¹⁵ es
alquilo inferior o tetrazolilo;

R⁴ es



25

o

76

en donde

R⁵ se selecciona del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; o

5 R⁵ también puede ser hidrógeno cuando R² se selecciona del grupo consistente en

- (CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, -O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, -O-SO₂-R¹²,
-NR¹³R¹⁴,

10 -NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵ y alcoxi inferior que es mono- o disustituido por un grupo seleccionado de hidroxí, benciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino o ciano;

R⁶ es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo;

15 R⁷ es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno y halogenoalquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 La presente invención además incluye todos los estereoisómeros específicos y enantiómeros de los compuestos de fórmula I.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I como se ha definido antes, en donde R⁴ es fenilo y R² es seleccionado del grupo consistente en -
25 (CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, -O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, -O-SO₂-R¹², -NR¹³R¹⁴, -NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵ y alcoxi inferior que es mono- o disustituido por un grupo seleccionado de hidroxí, benciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino o ciano, con aquellos compuestos en donde R⁴ es fenilo y R² es -(CH₂)_m-

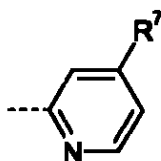
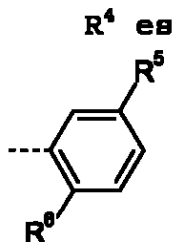
76

77

en donde R^4 es fenilo y R^2 es $-(CH_2)_m-C(O)-NR^6R^9$ siendo especialmente preferidos.

Compuestos preferidos de fórmula I como se ha definido antes son aquellos compuestos, en donde

5



o

y en donde

R^5 es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo;

R^6 es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; y

R^7 es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno y halogenoalquilo inferior.

Se prefieren además compuestos de fórmula I de la presente invención, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente en

20 hidroxí,

alcoxi inferior, a menos que R^2 no es metoxi cuando R^1 es metoxi,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxí, alcoxi inferior, benciloxi,

25 amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

78

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior, tetrazolilo,

5 $-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 ó 2 y en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

$-O-(CH_2)_n-COOR^{10}$, en donde n es 1 o 2 y R^{10} es hidrógeno o alquilo inferior,

$-O-(CH_2)_p-NH-C(O)-OR^{11}$, en donde p es 1 o 2 y en donde
15 R^{11} es alquilo inferior,

$-O-SO_2-R^{12}$, en donde R^{12} es alquilo inferior,

$-NR^{13}R^{14}$, en donde R^{13} es hidrógeno o alquilo inferior y R^{14} es alquilo inferior o bencilo, y

$-NH-CO-(CH_2)_q-R^{15}$, en donde q es 1 ó 2 en donde R^{15} es
20 alquilo inferior o tetrazolilo;

 y R^3 es hidrógeno, hidroxí o alcoxi inferior.

Más preferidos son los compuestos de fórmula I de la presente invención, en donde R^2 es seleccionado del grupo consistente en

25 hidroxí,

 alcoxi inferior mono- o disustituido por

 hidroxí, benciloxi, amino, ciano, fenil o tetrazolilo,

B4

79

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

-O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, en donde n es 1 ó 2 y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior,

10 -O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, en donde p es 1 ó 2 y en donde R¹¹ es alquilo inferior,

-O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior,

-NR¹³R¹⁴, en donde R¹³ es hidrógeno o alquilo inferior y R¹⁴ es alquilo inferior o bencilo, y

15 -NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es alquilo inferior o tetrazolilo.

En este grupo se prefieren, compuestos de fórmula I en donde R² es hidroxilo o alcoxi inferior mono- o disustituido por hidroxilo, benciloxi, amino, ciano, fenilo o tetrazolilo.

20 Se prefieren además son los compuestos de fórmula I, en donde R² es

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior, con aquellos compuestos de fórmula I, en donde R²

82

es $-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 ó 2 y en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo.

También son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde R^2 es $-O-(CH_2)_n-COOR^{10}$, en donde n es 1 ó 2 y R^{10} es hidrógeno o alquilo inferior.

Además, los compuestos de fórmula I son preferidos, en donde R^2 es $-O-SO_2-R^{12}$, en donde R^{12} es alquilo inferior.

Se prefieren además los compuestos de fórmula I, en donde R^2 es $-NH-CO-(CH_2)_q-R^{15}$, en donde q es 1 ó 2 y en donde R^{15} es alquilo inferior o tetrazolilo.

Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde R^2 está definido tal como se ha descrito antes y R^3 es hidrógeno.

Además, se prefieren los compuestos de fórmula I de la presente invención, en donde R^3 es seleccionado del grupo consistente en

hidroxi,

alcoxi inferior,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, alcoxi, benciloxi,

amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo sin sustituir, fenilo sustituido por uno a

tres grupos seleccionados de alquilo inferior, al-

coxi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,

tetrazolilo, y

$-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 ó 2 y en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, al-

quilo inferior o tetrazolilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior, y

R^2 es hidroxí o alcoxi inferior.

En este grupo, se prefieren los compuestos de fórmula I, en donde R^3 es hidroxí o alcoxi inferior mono- o disustituido por hidroxí, alcoxi, benciloxi o fenilo.

10 También son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde R^3 es $-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 ó 2 y en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior.

Además, se prefieren los compuestos de fórmula I de la presente invención, en donde R^3 es seleccionado del grupo

20 consistente en

hidroxí,

alcoxi inferior,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxí, alcoxi, benciloxi,

25 amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,

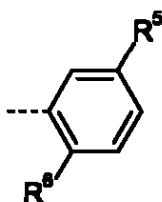
82

tetrazolilo, y

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

y R² es metoxi.

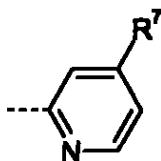
10 Además, se prefieren los compuestos de fórmula I de la presente invención, en donde R⁴ es



R⁵ es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; y

R⁶ es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo, con aquellos compuestos, en donde R⁵ es alquilo inferior o halogenoalquilo inferior, y R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior, siendo específicamente preferidos.

También son preferidos compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, en donde R⁴ es



30

y R⁷ es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno y halogenoalquilo inferior, con aquellos compuestos, en donde
5 R⁷ es alquilo inferior, siendo especialmente preferidos.

Compuestos preferidos de la fórmula general I son aquellos seleccionados del grupo consistente en:

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 9 - (2-amino-etoxi) - 3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10 - metoxi - 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
10 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2-amino-3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10 - metoxi - 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

ter-butil éster del ácido(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -
15 {2 - [2-amino-3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10 - metoxi - 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] - etil} - carbámico,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10 - metoxi - 9 - [2 - (1H-tetrazol-5-il) - etoxi] -
20 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 3 - [2-amino-3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10 - metoxi - 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] - propionitrilo,

25 Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2-amino-3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10 - metoxi - 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico,

84

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2- [2-
amino-3- (2,5-dimetil-fenil) -10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] -etanol

Clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - [2-
5 amino-3- (2,5-dimetil-fenil) -10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] -acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2- [2-
amino-3- (2,5-dimetil-fenil) -10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] -N- (1H-
10 tetrazol-5-il) -acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2- [2-
amino-3- (2,5-dimetil-fenil) -10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] -acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2- [2-
15 amino-3- (2,5-dimetil-fenil) -10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] -N-metil-
acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -N- [2-
amino-10-metoxi-3- (4-metil-piridin-2-il) -1,3,4,6,7,11b-
20 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il] -2- (1H-tetrazol-
5-il) -acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -N9-bencil-
10-metoxi-3- (4-metil-piridin-2-il) -1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2,9-diamina,

25 (2S,3R,11RS) - y (2R,3S,11bS) -N9-bencil-10-metoxi-3- (4-
metil-piridin-2-il) -1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2,9-diamina,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -10-metoxi-

~~83~~

9-metilamino-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2,9-diamina,

Clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-

5 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico.

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-etanol,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-amino-etoxi)-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

25 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-N-metil-acetamida,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-

fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-

5 9-iloxi)-acetamida,

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

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-m-
10 tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

15 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-etanol,

(2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-

20 a]isoquinolin-2-ilamina,

(2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
25 pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-

- pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona,
(2R,3S,11bS) - y (2S,3R,11bR) -9-benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
- pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
5 (2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,
(2R,3S,11bS) - y (2S,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
- 10 a]isoquinolin-9-ol,
(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -9-(2-benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-10-metoxi-3-
- 15 (4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol,
(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -9-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxi)-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
- 20 ilamina,
(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propan-1,3-diol,
(S)-3-[(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-
- 25 3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propan-1,2-diol,
(R)-3-[(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-

pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propano-1,2-diol,

Clorhidrato de (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(4-fluorometil-piridin-2-il)-10-metoxi-

1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético.

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-benciloxi-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, compuestos preferidos de fórmula son aquellos seleccionados del grupo consistente en:

rac-(2S,3S,11bS)-8-benciloxi-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

rac-(2S,3S,11bS)-2-amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-ol,
rac-2-(2-amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-acetamida,
diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS),

5 *rac*-2-((2S,3S,11bS)-2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-
iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona,

rac-2-(2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-1-(4-metil-
piperazin-1-il)-etanona, diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y
(2R,3S,11bS),

10 *rac*-2-((2S,3S,11bS)-2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-
iloxi)-*N,N*-dimetil-acetamida,

rac-9-metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-3-*m*-tolil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
15 ilamina, diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS),

rac-2-(2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-etanol,
diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS),

 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Compuestos más preferidos de la fórmula general I son
aquellos seleccionados del grupo consistente en:

 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-amino-etoxi)-3-(2,5-
dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

25 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(2,5-dimetil-
fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-9-ol,

 Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-3-(2,5-

dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
ilamina,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-3-[2-amino-3-(2,5-
5 dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propionitrilo,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-
(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfó-
10 nico,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-
amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol

Clorhidrato del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-
15 amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-
amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(1H-
20 tetrazol-5-il)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-
amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-
25 amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-metil-
acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-N-[2-

93

Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-10-metoxi-9-metilamino-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2,9-diamina,

Clorhidrato del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metansulfónico,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-N-metil-acetamida,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-etanol,

91

92

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona,

(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propan-1,3-diol,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

Metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(4-fluorometil-piridin-2-il)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

rac-(2S,3S,11bS)-2-amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-ol,

98

rac-2-(2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-acetamida, diastereoisómeros (2*S*,3*S*,11*bS*) y (2*R*,3*S*,11*bS*),

5 *rac*-2-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-*N,N*-dimetil-acetamida,

rac-9-metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina, diastereoisómeros (2*S*,3*S*,11*bS*) y (2*R*,3*S*,11*bS*),

10 *rac*-2-(2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-etanol, diastereoisómeros (2*S*,3*S*,11*bS*) y (2*R*,3*S*,11*bS*),

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Especialmente compuestos preferidos de fórmula general

15 I son aquellos seleccionados del grupo consistente en:

Clorhidrato de (2*S*,3*S*,11*bS*)- y (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina,

20 Clorhidrato del ácido (2*S*,3*S*,11*bS*)- y (2*R*,3*R*,11*bR*)-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2*S*,3*S*,11*bS*)- y (2*R*,3*R*,11*bR*)-2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-9-iloxi]-*N*-(1*H*-tetrazol-5-il)-acetamida,

25 Clorhidrato de (2*S*,3*S*,11*bS*)- y (2*R*,3*R*,11*bR*)-2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-

~~93~~

94

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-metil-

5 acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-N-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,

10 Clorhidrato del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-

15 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico,

20 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-

25 9-iloxi)-etanol,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acetamida,

99

95

(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol,

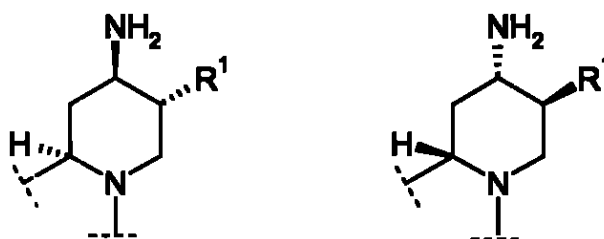
rac-2-((2S,3S,11bS)-2-amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida,

10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

En una realización preferida, R¹ y el hidrógeno en posición 11b de la parte principal de pirido[2,1a]isoquinolina están en configuración cis, mientras que el grupo amino en posición 2 de la parte principal de
20 pirido[2,1a]isoquinolina está en configuración trans-, i.e.

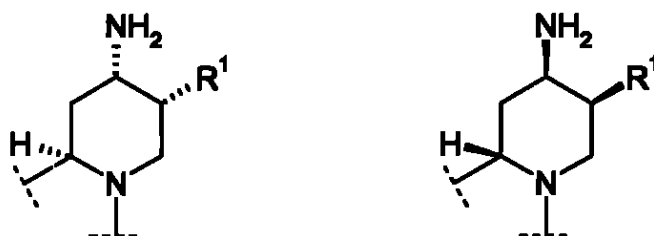
o .



En otra realización preferida, R¹, el grupo amino en posición 2 y el hidrógeno en posición 11b de la parte principal de pirido[2,1a]isoquinolina son todos en configura-

98

ción cis, i.e.

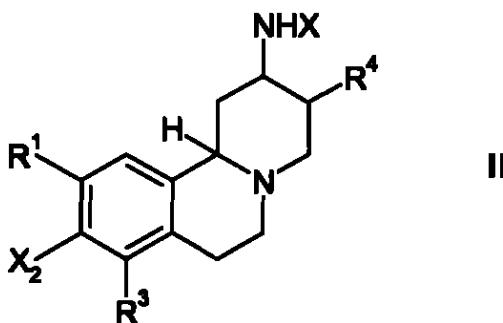


o .

Se apreciará, que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención pueden ser derivados a grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de la re-conversión al compuesto de origen in vivo.

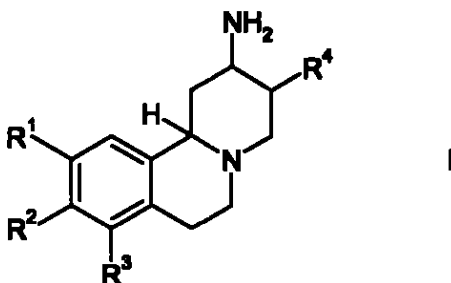
La presente invención también se refiere a un proceso para la elaboración de compuestos de fórmula I, el cuál comprende

10 a) convertir un compuesto de la fórmula



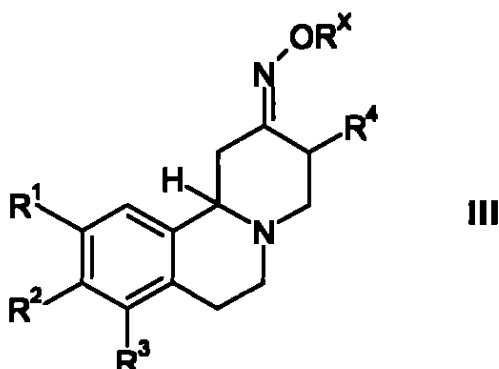
en donde X es hidrógeno o terc-butoxicarbonilo, X₂ es -OH ó -NH₂, R¹ y R⁴ son como se ha definido aquí antes y R³ es hidrógeno, por transformación de la cadena lateral en un

15 compuesto de la fórmula

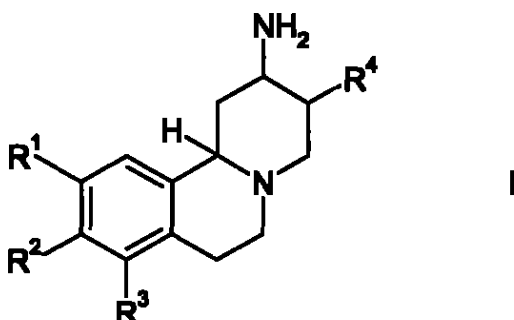


en donde R^1 , R^2 y R^4 se definen como aquí antes y R^3 es hidrógeno, o alternativamente,

b) convertir un compuesto de la fórmula



en donde R^x es hidrógeno o bencilo y desde R^1 hasta R^4 son como se han definido aquí antes, por reducción catalítica del hidrógeno a un compuesto de la fórmula



en donde desde R^1 hasta R^4 se define aquí como antes, y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula a una sal farmacéuticamente aceptable.

Con más detalle, los compuestos de fórmula I pueden ser elaborados mediante los métodos dados más adelante, mediante los métodos en los Ejemplos o mediante métodos análogos. Condiciones de reacción apropiadas para los pasos individuales de la reacción son conocidos por las personas entendidas de la materia. Los materiales de partida son

cualquiera de los que están comercialmente disponibles o pueden ser preparados mediante métodos análogos a los métodos dados más adelante o en los Ejemplos o mediante métodos conocidos en el campo.

5 Los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden ser preparados como se ha indicado en los Esquemas 1 y 2 de más adelante:

La síntesis de los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina de fórmula 5 se resume en el Esquema 1 y se
10 puede conseguir usando 2-feniletanaminas apropiadamente sustituidas de fórmula 1 como material de partida, compuestos bien conocidos en el campo. Las aminas de fórmula 1 pueden ser transformadas en las formamidas por reacción con ácido fórmico y empleando un reactivo acoplante tal como
15 N,N'-carbonildiimidazol (CDI) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC). Las formamidas entonces reaccionan con POCl₃ o con cloruro de oxalilo y FeCl₃ para proporcionar los derivados de fórmula 3,4-dihidroisoquinolina de fórmula 2.

Cuando X₁ es Br, el compuesto de fórmula 2 puede ser
20 transformado en los derivados bencilamino correspondientes con la ayuda del catalizador paladio (0) tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) y terc-butóxido sódico.

25 La reacción subsiguiente de 2 con clorhidrato de 4-dimetilamino-2-butanona o clorhidrato de 4-dimetilamino-3-fenil-2-butanona proporciona las cetonas de fórmula 3 en donde R⁴ es hidrógeno o fenilo, respectivamente. Compuestos

de fórmula 3 en donde R^4 es fenilo o piridilo sustituidos pueden ser obtenidos mediante la reacción del compuesto de fórmula 3 con R^4 = hidrógeno con un benceno o piridina apropiado bajo condiciones adecuadas (base, exclusión de oxígeno) y la ayuda del catalizador de paladio tal como acetato de paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$)/BINAP.

Las cetonas de fórmula 3 entonces se convierten en funciones amino mediante métodos conocidos. Una posibilidad es la conversión del grupo ceto a una oxima de fórmula 4 usando clorhidrato de hidroxilamino y acetato de sodio o acetato de amonio en un solvente tal como etanol. Oximas pueden ser reducidas mediante pej . Hidrogenación catalítica a las aminas de fórmula 5, en donde X_2 es hidroxilo o amino. Por ejemplo, la hidrogenación puede ser realizada en presencia de un catalizador tal como níquel Raney, platino o paladio en un solvente inerte, tal como etanol, a una temperatura alrededor de 20 a 80 °C.

El isómero 2α , 3β , $11b\beta$ normalmente es el producto predominante que se separa fácilmente a partir del otro estereoisómero por cromatografía.

La separación de la mezcla enantiomérica en sus componentes quirales se pueden conseguir por cromatografía en una fase quiral.

Los compuestos de fórmula I en donde R^2 indica residuos diferentes de hidroxilo o amino que pueden ser preparados a partir de un compuesto de fórmula 5 mediante la subsiguiente transformación de la cadena lateral. Tal transformación

de cadena lateral es por ejemplo la formación de un éter. La síntesis de éteres son ampliamente descritas en la literatura y son bien conocidas por los entendidos en la materia. La transformación puede ser efectuada por el empleo de la las condiciones de reacción que son comúnmente utilizadas en la llamada "reacción Mitsunobu".

Encontramos conveniente acoplar el compuesto de fórmula 5 o el derivado amino protegido de fórmula 6 (cualquiera es más adecuado) con alcoholes HO-R^Y bajo condiciones empleando una fosfina como trialquilfosfina tal como tributilfosfina $((n\text{-Bu})_3\text{P})$, trifenilfosfina (F_3P) y similares, y un reactivo acoplante tal como di-terc-butilazodicarboxilato, dietil-azodicarboxilato (DEAD), diisopropil-azodicarboxilato (DIAD) (opcionalmente enlace polimérico), tetrametil azodicarboxamida y similares en un solvente tal como tetrahidrofurano (THF), tolueno, diclorometano y similares, para proporcionar compuestos de fórmula 7 o 8 en donde X_2 significa $-\text{O}-\text{R}^Y$.

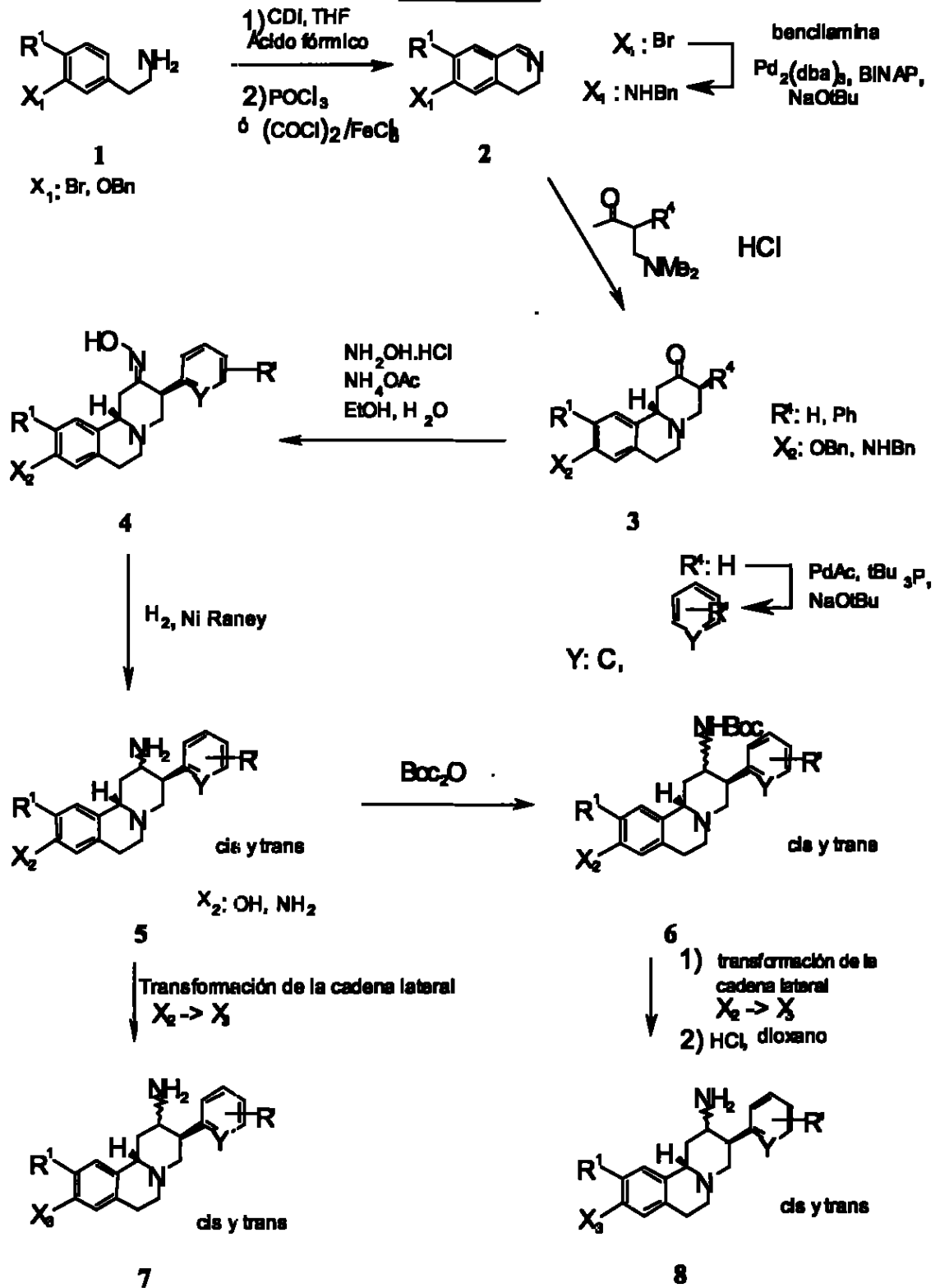
20

25

106

712

Esquema 1



Los alcoholes HO-R^y (R^y significa un grupo seleccionado de alquilo, hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, aminoalquilo inferior, alquilaminoalquilo inferior, dial-

quilaminoalquilo inferior, alquilo inferior sustituido por fenilo que está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior, alquilo inferior sustituido por tetrazolilo, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 ó 2 y en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, ó R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior, $-(CH_2)_n-COOR^{10}$, en donde n es 1 ó 2 y R^{10} es hidrógeno o alquilo inferior, o $-(CH_2)_p-NH-C(O)-OR^{11}$, en donde p es 1 ó 2 y en donde R^{11} es alquilo inferior) ya sea comercialmente disponible o accesibles mediante métodos descritos en referencias o mediante métodos bien conocidos en el campo.

Los derivados amino protegidos de compuestos de fórmula 5 tales como derivados terc-butoxicarbonilo (Boc) ó pueden ser fácilmente preparados mediante métodos conocidos. Además grupo protectores amino son benciloxicarbonilo (Z) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). La desprotección se puede realizar mediante métodos conocidos en el campo, pej. el grupo Boc puede ser desprendido empleando condiciones acídicas tales como ácido clorhídrico en un solvente como dioxano o THF.

Una transformación más de la cadena lateral es la reacción de compuestos de fórmula 6 en donde X_2 es -OH, con un cloruro alquilsulfonilo bajo la presencia de una base

103

tal como la base de Hunig (N,N-diisopropiletilamina, DIPEA) para obtener compuestos de fórmula 8, en donde X_3 es $-O-SO_2-R^{12}$, en donde R^{12} es alquilo inferior.

Otra transformación de la cadena lateral es la formación de la amida por reacción de un compuesto de 6 en donde X_2 es $-NH_2$ con un ácido carboxílico apropiado para obtener un compuesto de fórmula 8 en donde X_3 es $-NH-CO-(CH_2)_q-R^{15}$, en donde q es 1 ó 2 y en donde R^{15} es alquilo inferior o tetrazolilo. Esta reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones básicas, por ejemplo usando una base tal como trietilamina en un solvente inerte como diclorometano y con la ayuda de un reactivo para la activación del grupo carboxílico tal como cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl). Una formación más de la cadena lateral es la alquilación de un compuesto de fórmula 6 en donde X_2 es $-NH_2$ para obtener un compuesto de fórmula 8 en donde X_3 es $-NR^{13}R^{14}$, en donde R^{13} es hidrógeno o alquilo inferior y R^{14} es alquilo inferior o bencilo.

La síntesis de compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención en donde R^3 es un grupo aparte de hidrógeno se resume en el Esquema 2.

~~Asb~~

Esquema 2



Y significa C ó N, R' simboliza los sustituyentes R⁵, R⁶ y R⁷ como se ha definido aquí antes, X₄ es hidrógeno o bencilo, y R-X es un alquilo halogenuro apropiadamente sustituido tal como por ejemplo metil éster del ácido bromoacético, 2-bromoetil-benciléter ó 2-cloroetil-metiléter. Estos halogenuros de alquilo están comercialmente disponibles o pueden ser preparados mediante métodos conocidos.

Las cetonas de fórmula 13 o fórmula 16 pueden ser transformadas en analogía con el método descrito en el esquema 1 en los aminos de fórmula 15.

Alternativamente, la reacción de cetonas de fórmula 16 con O-bencilhidroxilamina y acetato de sodio o acetato de amonio lleva a derivados O-bencil-oxima de fórmula 17. Los compuestos de fórmula 17 entonces reaccionan con un halogenuro de alquilo apropiado y una base fuerte tal como terc-butilato de potasio o terc-butilato de sodio en un solvente inerte tal como dimetilformamida (DMF) para obtener derivados O-bencil oxima 8-RO-sustituido de fórmula 18 en donde RO significa un grupo R³ como se ha definido antes aquí o en donde RO puede ser convertido mediante la transformación de la cadena lateral en un grupo R*O que corresponde a un grupo R³ como se ha definido antes aquí. Finalmente, los derivados O-bencil oxima de fórmula 18 pueden ser reducidos mediante peej. hidrogenación catalítica a las aminas de fórmula 19, en donde Y es C ó N, R' simboliza los sustituyentes R⁵, R⁶ y R⁷ como se ha definido antes aquí y RO o R*O corresponde a R³ como se ha definido antes aquí. Por ejemplo, la hidrogenación puede ser realizada en presencia de un ca-

talizador tal como níquel Raney, platino o paladio en un
solvente inerte, tal como etanol, a una temperatura de al-
rededor de 20 a 80 °C.

La separación de los diastereoisómeros normalmente
5 puede ser hecha por cromatografía. La separación de la mez-
cla enantiomérica en sus componentes quirales se pueden
conseguir por cromatografía en fase quiral.

La invención además se refiere a compuestos de fórmula
I como se ha definido antes, cuando se elaboran de acuerdo
10 con un proceso como se ha definido antes.

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de fór-
mula I de la presente invención pueden ser usados como me-
dicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermeda-
des que se asocian con DPP-IV tal como diabetes, particu-
15 larmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, in-
tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad inflamato-
ria del intestino, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn,
obesidad, y/o síndrome metabólica o protección de células
β, preferiblemente diabetes mellitus no dependiente de in-
20 sulina y/o tolerancia a la glucosa deteriorada. Además, los
compuestos de la presente invención pueden ser usados como
agentes diuréticos o para el tratamiento y/o profilaxis de
hipertensión.

La invención en consecuencia también se refiere a com-
25 posiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como
se ha definido antes y un transportador y/o adyuvante far-
macéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a compuestos como se

106

129

ha definido para el uso como sustancias terapéuticas activas, particularmente como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se asocian con DPP-IV tal como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad inflamatoria del intestino, Colitis Ulcerosa, Enfermedad del Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico o protección de células β , preferiblemente para el uso como sustancias activas para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a la glucosa deteriorada. Además, la invención se refiere a compuestos como se ha definido antes para el uso como agentes diuréticos o para el uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se asocian con DPP-IV tal como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad inflamatoria del intestino, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico o protección de células β , preferiblemente para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a la glucosa deteriorada, cuyo método comprende la administración de un compuesto como se ha definido antes a un ser humano o animal. Además, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis como se ha definido antes, en

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

La invención además se refiere al uso de compuestos como se ha definido antes para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se asocian con DPP-IV tal como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad inflamatoria del intestino, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico o protección de células β , preferiblemente para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a la glucosa deteriorada. Además, la invención se refiere al uso como se ha definido antes, en donde la enfermedad es hipertensión o al uso como agente diurético.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos como se ha definido antes para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP-IV tales como diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad inflamatoria del intestino, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico o protección de células β , preferiblemente para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a la glucosa deteriorada. Tales medicamentos comprenden un compuesto como se ha definido antes. Además, la invención se refiere al uso como se ha definido antes, en donde la enfermedad es hipertensión o el uso para la preparación de

agentes diuréticos.

En contexto con los métodos y usos definidos antes, las siguientes enfermedades se relacionan con una realización preferida: diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, obesidad, y/o síndrome metabólico o protección de células β , preferiblemente diabetes mellitus no dependiente de insulina y/o tolerancia a la glucosa deteriorada.

Los siguientes tests se llevaron a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I.

La actividad de los inhibidores DPP-IV se prueba con DPP-IV natural humana derivada de líquido plasmático o con DPP-IV recombinante humana. Plasma citrato humano de diferentes donantes se combinan, se filtran a través de una membrana de 0,2 micrones bajo condiciones estériles y alícuotas de 1ml se congelan y se almacenan a -120 °C hasta que se usen. En el ensayo colorimétrico de DPP-IV de 5 a 10µl de plasma humano y en el ensayo fluorimétrico se usa 1,0µl de plasma humano en un volumen de ensayo total de 100 µl como fuente enzimática. El cDNA de la secuencia DPP-IV humana del aminoácido 31 al 766, restringido por el N-terminal y el dominio transmembrana, se clona en *Pichia pastoris*. DPP-IV humana se expresa y se purifica a partir del medio de cultivo usando cromatografía en columna convencional de tamaño de exclusión y cromatografía aniónica y catiónica. La pureza de la preparación final del enzima de Coomassie blue SDS-PAGE es > 95 %. En el ensayo colorimétrico de DPP-IV se usa 20ng rec.-h DPP-IV en un volumen to-

tal del ensayo de 100µl como fuente de enzima.

110

En el ensayo fluorogénico Ala-Pro-7-amido-4-trifluorometilcumarina (Calbiochem No 125510) se usa como un sustrato. Una solución patrón 20mM en 10% DMF/H₂O se almacena a -20 °C hasta su uso. En determinaciones de IC₅₀ se usa una concentración final de sustrato de 50µM. En ensayos para determinar los parámetros cinéticos como K_m, V_{max}, K_i, la concentración de sustrato varía entre 10µM y 500 µM.

En ensayos colorimétricos H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115) se usa como un sustrato. Una solución patrón 10mM en 10% MeOH/H₂O se almacena a -20°C hasta usarse. En determinaciones de IC₅₀ se usa una concentración final de sustrato de 200µM. En ensayos para determinar los parámetros cinéticos como K_m, V_{max}, K_i, la concentración de sustrato varía entre 100µM y 2000µM.

La fluorescencia se detecta en un Espectrofotómetro Perkin Elmer Luminescence LS 50B a una longitud de onda de excitación de 400nm y una longitud de onda de emisión de 505nm continuamente cada 15 segundos durante 10 a 30 minutos. Las constantes iniciales de velocidad se calculan por el mejor ajuste de regresión lineal.

La absorción de pNA liberada a partir del sustrato colorimétrico se detecta en un Packard SpectraCount a 405nm continuamente cada 2 minutos durante 30 a 120 minutos. Las constantes iniciales de velocidad se calculan por el mejor ajuste de regresión lineal.

Los ensayos de la actividad de DPP-IV se realizan en placas de 96 pocillos a 37°C en un volumen total del ensayo

~~113~~

de 100µl. El tampón del ensayo consiste en Tris 50mM /HCl-
pH 7,8 que contiene 0,1mg/ml de BSA y NaCl 100mM. Los com-
puestos de prueba se disuelven en 100% de DMSO, se diluyen
a la concentración deseada en 10%DMSO/H₂O. La concentración
5 final de DMSO en el ensayo es 1% (v/v). A esta concentra-
ción la inactivación del enzima mediante DMSO es < 5%. Los
compuestos con (10 minutos a 37 °C) y sin pre-incubación
están con la enzima. Las reacciones enzimáticas se empiezan
con la aplicación de sustrato seguida de la mezcla inmedia-
10 ta.

Las determinaciones de IC₅₀ de los compuestos de prueba
se calculan mediante el mejor ajuste de regresión no lineal
de la inhibición de DPP-IV de al menos 5 concentraciones de
compuesto diferentes. Los parámetros cinéticos de la reac-
15 ción enzimática se calculan al menos a 5 concentraciones de
sustrato diferentes y al menos a 5 concentraciones de com-
puesto diferentes.

Los compuestos de la presente invención muestran los
valores de IC₅₀ de 0,1nM a 10µM, más preferiblemente de 0,1
20 -100nM, como se muestra en la siguiente tabla:

Ejemplo	IC ₅₀ [µM]
8	0,0001
13	0,0011
48	0,0003

Los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuti-
camente aceptables pueden ser usadas como medicamentos,
pej. en forma de preparaciones farmacéuticas para adminis-
tración enteral, parenteral o tópica. Pueden ser adminis-

tradas, por ejemplo, peroralmente, pej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, pej. en forma de supositorios, parenteralmente, pej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o tópicamente, pej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

La producción de preparaciones farmacéuticas puede ser efectuada de una manera que será familiar para cualquier persona entendida en la materia llevando los compuestos descritos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una administración galénica forman junto con materiales transportadores adecuados, no-tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, sólidos o líquidos y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales transportadores adecuados no son solamente materiales transportadores inorgánicos, sino que también materiales transportadores orgánicos. Así, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales pueden usarse como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Materiales transportadores adecuados para cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y políoles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del principio activo, no deben requerirse, sin embargo, trans-

7/16

portadores en el caso de cápsulas blandas de gelatina). Materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Materiales transportadores adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Materiales transportadores adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y glicéridos sintéticos, aceites hidrogenados, grasas líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, glicoles polietilenos y derivados de celulosa.

Estabilizantes usuales, conservantes, humectantes y agentes emulsificantes, agentes para mejorar la consistencia, agentes para mejorar el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes se pueden considerar como adyuvantes farmacéuticos.

La dosis de los compuestos de la fórmula I pueden variar en amplios límites dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y, por supuesto, se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se tiene en consideración una dosis diaria de alrededor de 1 a 1000mg, especialmente alrededor de 1 a 100mg. Dependiendo de la severidad de la enfermedad

Handwritten signature

y el perfil farmacocinético preciso el compuesto podría ser administrado con una o varias dosis unitarias diarias, pej. de 1 a 3 dosis unitarias.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen alrededor de 1-500 mg, preferiblemente de 1-100mg, de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con más detalle. Sin embargo se pretenden limitar su alcance de alguna manera.

10

Ejemplos:

Ejemplo 1

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-Amino-etoxi)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

15

a) (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-Benciloxi-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona

Una mezcla de acetato de paladio (0,41 g), terc-butóxido sódico (5,4g) y rac-9-benciloxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (CAS 68360-33-8; 6,18g) se secó bajo vacío alto a 80°C y se purgó con argón tres veces. Se añadió tetrahidrofurano desgasado (65ml) a TA bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, se enfrió y se añadió tri-terc-butil-fosfina (0,51g) y 1-bromo-2,5-dimetilbenceno (4,3g) simultáneamente con una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1h y durante otras 3h a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de

reacción en bruto se purificó sobre hielo/agua, y se extra-
jo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera,
se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El resi-
duo se purificó por cromatografía en columna (gel de síli-
5 ce, AcOEt/heptano, 3/2) para proporcionar (3S,11bS)- y
(3R,11bR)-9-benciloxi-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona
(1,9g) como un sólido blanco.

MS: 442,4 (M+H)⁺

10 b) (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-Benciloxi-3-(2,5-dimetil-
fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-ona oxima

Una suspensión de (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-benciloxi-
3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
15 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (218 mg), clorhidrato de hi-
droxilamino (100mg) y acetato de sodio (100mg) en etanol
(10ml) se agitó 4h a temperatura ambiente. La mezcla se
evaporó y el residuo se cristalizó a partir de metanol/agua
para obtener (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-benciloxi-3-(2,5-
20 dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (186 mg) como un sólido
blanco.

MS: 457,6 (M+H)⁺

c) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-Amino-3-(2,5-
25 dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol

Una suspensión de (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-benciloxi-
3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-

pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (100 mg), níquel Raney (500mg) y 1ml NH₄OH en 5ml de metanol y 5ml de THF se agitó 18h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó y se cromatografió (gel de sílice, AcOEt/heptano, 1/1) para proporcionar un sólido blanco (32mg).

MS: 353,0 (M+H)⁺

d) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-{2-[2-Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etil}-carbámico

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (48mg), trifenilfosfina (66 mg), di-terc-butyl-azodicarboxilato (62mg) y Boc-etanolamino (50mg) en 4ml de THF se agitaron 18h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió (gel de sílice, acetato de etilo/heptano, 1/1) para dar el producto (42mg).

MS: 496,4 (M+H)⁺

e) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-Amino-etoxi)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

terc-butyl éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-{2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etil}-carbámico (36mg) en 1ml de THFA se agitó 1h a 0°C, luego se evaporó y se cromatografió (gel de sílice,

7/24

CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10/1/0,1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg).

MS: 396,3 (M+H)⁺

5

Ejemplo 2

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-3-(2,5-Dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

10 a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-9-hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico

15 Una solución de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (1,5g) y di-terc-butil-dicarbonato (1,11g) en 50ml de CH₂Cl₂ se agitó 18h a temperatura ambiente, se evaporó y se cromatografió (gel de sílice, acetato de etilo (AcOEt)/heptano, 1/1) para obtener
20 el producto como un sólido amarillo (1,5g).

MS: 453,3 (M+H)⁺

b) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-{3-(2,5-Dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
25 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il}-carbámico.

A una solución de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[3-(2,5-dimetil-fenil)-9-hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-

a]isoquinolin-2-il]-carbámico (113mg) en 10ml de THF se añadieron 5-(2-cloro-etil)-1H-tetrazol (40mg) y terc-butilato de sodio (29mg). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 22h, se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con AcOEt, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se evaporó y se cromatografió (gel de sílice, AcOEt/MeOH). La precipitación a partir de metanol/AcOEt dio el producto como un sólido marrón (45mg).

10 MS: 549,5 (M+H)⁺

c) Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-3-(2,5-Dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina;

15 terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-{3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il}-carbámico (45mg) en 3ml de dioxano y 1ml de 4M HCl/dioxano se agitó 4 días a temperatura ambiente, precipitó con dietil éter y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg).

MS: 449,1 (M+H)⁺

Ejemplo 3

25 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-3-[2-Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propionitrilo

a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-(2-Bromo-etoxi)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-

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

Una suspensión de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[3-(2,5-dimetil-fenil)-9-hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (100mg) en 1,2-dibromo-etano (1ml) y NaOH 1M (2 ml) con algunos cristales de $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ se agitaron vigorosamente 36h a 60 °C. La mezcla de la reacción se enfrió, se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuer
10 ra. Las capas acuosas se extrajeron con AcOEt, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se evaporaron y se cromatografiaron (gel de sílice, AcOEt/MeOH) para proporcionar 84mg como un sólido blanco.

MS: 559,5 (M+H)⁺

15 b) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-(2-Ciano-etoxi)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico

A una solución de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-bromo-etoxi)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (100mg) en 5ml DMF bajo argón y refrigeración mediante hielo, se añadieron NaCN (23mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10mg). La
25 mezcla de reacción se enfrió, se purificó sobre 1M NaOH/hielo y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera secados sobre sulfato magnésico, se evaporaron y se cromatografiaron (gel de sílice,

AcOEt/heptano) para proporcionar 54mg.

MS: 506,5 (M+H)⁺

c) (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 3 - [2-Amino-3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] - propionitrilo

terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - [9 - (2-Ciano-etoxi) - 3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il] - carbámico (80mg) se prepararon con un método similar como se describe en el ejemplo 2c pero seguido por un procedimiento básico y una cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10/1/0,1) para dar el producto como un sólido blanco (14mg).

MS: 406,5 (M+H)⁺

15

Ejemplo 4

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2-amino-3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico;

20 a) (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2-terc-butoxicarbonilamino-3 - (2,5-dimetil-fenil) - 10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico.

A una solución de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - [3 - (2,5-dimetil-fenil) - 9-hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il] - carbámico (200mg) en 5ml de THF bajo refrigeración en hielo se añadieron sucesivamente base de

Hunig (0,51ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,078ml). La mezcla de reacción se agitó 1h a 0°C, se mantuvo 18h a 4°C, se diluyó con AcOEt, se lavó con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con AcOEt, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se evaporaron y se cromatografiaron (gel de sílice, AcOEt/MeOH). La precipitación a partir de AcOEt/heptano dio el producto como un sólido blanco (217 mg).

MS: 531,4 (M+H)⁺

10 b) clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico;

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2c, (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico (210 mg) se convirtieron en el compuesto del título, un sólido blanco (70 mg).

20 MS: 431,4 (M+H)⁺

Ejemplo 5

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol

25 a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-(2-Benciloxi-etoxi)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico

Por analogía al ejemplo 1d, terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[3-(2,5-dimetil-fenil)-9-hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (144mg) se convirtió en el compuesto del título proporcionando 135mg de un sólido blanco.

MS: 587,6 (M+H)⁺

b) clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol,

Hidrogenación de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-(2-benciloxi-etoxi)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (110mg) en 10ml MeOH y 2ml de 4M HCl/dioxano con Pd/C 10 % seguido por una cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10/1/0,1) proporcionó un sólido, que bajo tratamiento con 4M HCl/dioxano proporcionó el compuesto del título como una sal blanca (15 mg).

MS: 397,4 (M+H)⁺

Ejemplo 6

clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético;

a) Metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético

A una solución de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[3-(2,5-dimetil-fenil)-9-
hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-il]-carbámico(110mg) en 1ml THF a 0°C, se
5 añadieron tBuONa (28mg) y bromoacetato de metilo (0,030ml).
La mezcla de reacción se agitó durante 1h a 0°C durante 2h
a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt y se lavó con
salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con AcOEt, los
extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se
10 evaporaron y se cromatografiaron (gel de sílice,
AcOEt/heptano) proporcionando metil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-terc-butoxicarbonilamino-3-
(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético como un sólido
15 amarillo (100mg).

MS: 525,3 (M+H)⁺

b) Ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-terc-
Butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-
20 iloxi]-acético

La saponificación de metil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-terc-butoxicarbonilamino-3-
(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1a]isoquinolin-9-iloxi]-acético (380mg) con hidró-
25 xido de litio (125mg) en 5 ml THF/1ml de agua a temperatura
ambiente y un procedimiento acídico proporcionó el compues-
to del título como un aceite (153 mg).

MS: 511,3 (M+H)⁺

c) Clorhidrato del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-
[2-Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético

Un procedimiento similar descrito en el ejemplo 2c pe-
5 ro que usa ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-terc-
butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-
iloxi]-acético (17mg) y una cristalización (AcOEt/tBuOMe)
dio el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg).
10 MS: 411,3 (M+H)⁺

Ejemplo 7

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-
Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
15 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(1H-
tetrazol-5-il)-acetamida

a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR)-{3-(2,5-Dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[(1H-
tetrazol-5-ilcarbamoil)-metoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
20 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il}-carbámico

Una solución de Ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-
terc-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-
iloxi]-acético (153mg), base de Hunig (0,17ml), EDCI (96
25 mg) y aminotetrazol (85mg) en 5ml de acetonitrilo se agitó
durante 18h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción
se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera. Las capas
acuosas se extrajeron con AcOEt, los extractos orgánicos se

125

secaron sobre sulfato magnésico, se evaporaron y se cromatografiaron (gel de sílice, AcOEt/heptano) para proporcionar terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-{3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[(1H-tetrazol-5-ilcarbamoyl)-metoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il}-carbámico como un aceite amarillo (32mg).

MS: 578,3 (M+H)⁺

b) Clorhidrato de (2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida

Este compuesto se preparó por analogía al ejemplo 2c empezando a partir de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-{3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[(1H-tetrazol-5-ilcarbamoyl)-metoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il}-carbámico (32mg) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (30mg).

MS: 478,5 (M+H)⁺

Ejemplo 8

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-Carbamoilmethoxy-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico

726

126

Metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-
terc-Butoxicarbonil-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-
iloxi]-acético(50mg) en 1ml NH₃/MeOH se agitó durante 20h a
5 temperatura ambiente, se evaporó y se cromatografió (gel de
sílice, AcOEt/heptano, 1/1) para proporcionar el producto
como un aceite amarillo (35mg).

MS: 510,8 (M+H)⁺

b) Clorhidrato de (2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-2-[2-
10 Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2c,
clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-
(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
15 pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida se obtuvieron
después de una cristalización (AcOEt/dietiléter) como un
sólido blanco (28mg).

MS: 410,6 (M+H)⁺

Ejemplo 9

20 Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-
Amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-metil-
acetamida;

Por analogía al ejemplo 8a y 8b, los compuestos del
25 título se obtuvieron como un sólido blanco (40mg).

MS: 424,5 (M+H)⁺

Ejemplo 10

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-N-[2-

127

127

Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-(1H-tetrazol-
5-il)-acetamida

a) N-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-etil]-formamida

5 A una solución de 1,1'-carbonil-diimidazol (7,27g) en THF (146 ml), ácido fórmico (1,7ml) en THF (44ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30min a temperatura ambiente antes de que se vertieran 10,32g de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-etilamino (J. Med. Chem. 1994, 37, 10 4317-4328) en THF (140ml) a la mezcla al cabo de 40min. La solución se agitó durante 18h. Se añadió AcoEt y la mezcla se lavó con 1N HCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se obtuvo N-[2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-etil]-formamida como un sólido blanco 15 (9,42g).

MS: 257,8 / 259,8 (M+H)⁺

b) 6-Bromo-7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina

A una solución de N-[2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-etil]-formamida (9,00g) en CH₂Cl₂ (350ml) se añadió cloruro de 20 oxalilo (3,25ml) gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40min y luego se enfrió hasta -20 °C. A esta temperatura, FeCl₃ (6,79g) se añadió en una porción. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18h. HCl acuoso 1N 25 (0,7l) se añadió para acabar la reacción. La mezcla se agitó bien a temperatura ambiente durante 1h, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Este residuo se diluyó

~~130~~

en H_2SO_4 concentrado con MeOH (19:1, 248ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2h. La mezcla se enfrió y los volátiles se evaporaron bajo vacío. Se añadieron agua y AcOEt . La capa orgánica se lavó dos veces con 1N HCl . Las
5 capas acuosas combinadas se basificaron hasta pH 11. el producto se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El aceite obtenido se cromatografió (gel de sílice, AcOEt) para proporcionar 6-bromo-7-metoxi-3,4-
10 dihidro-isoquinolina (5,29g).

MS: 239,1 / 241,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

c) Bencil-(7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-6-il)-amino

A una solución de 6-bromo-7-metoxi-3,4-dihidro-
15 isoquinolina (4,44g) en 106ml de tolueno se añadieron bencilamino (2,4ml), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,071g), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,132g) y terc-butóxido sódico (2,49g). La mezcla se calentó a 100°C durante 1,4h bajo argón y se enfrió. Se añadieron
20 terc-butilmetiléter y agua. La capa acuosa se extrajo con terc-butilmetiléter. Las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con agua, NaHCO_3 y agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite naranja (4,93g).

25 MS: 267,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

d) (3R,11bS)- y (3S,11bR)-9-Bencilamino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona

Una solución de clorhidrato de bencil-(7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-6-il)-amino (454mg) y 4-(dimetilamino)-2-butanona (387mg) en H₂O/THF 3:4 (7ml) se agitó 1 día a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (AcOEt) y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (gel de sílice, AcOEt) proporcionó un sólido naranja (428mg).

10 Bajo argón, se disolvieron 209mg del intermediario obtenido antes en tolueno (10ml). Después de añadir 2-bromo-4-metil-piridina (127mg), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (2,5mg), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (4,4mg) y terc-butóxido sódico (84mg) la mezcla se calentó 4h a 83°C. La mezcla se vertió sobre hielo/agua y se extrajo con terc-butilmetiléter. La capa acuosa se reextrajo con terc-butilmetiléter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, NaHCO₃ y agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (gel de sílice, AcOEt /MeOH, 19/1) proporcionó un aceite naranja (16mg).

MS: 428,5 (M+H)⁺

e) (3R,11bS)- y (3S,11bR)-(Z ó E)-9-Bencilamino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima

A una suspensión de (3R,11bS)- y (3S,11bR)-9-bencilamino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-exahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona

(0,4338g) en 20ml EtOH, se añadieron acetato de sodio anhidro (0,0916g) y clorhidrato de hidroxilamino (0,0776g). La mezcla se agitó 17h a temperatura ambiente. Luego se añadieron 13ml de agua y 13ml de una solución saturada de NaHCO_3 . El solvente se evaporó parcialmente. El precipitado
5 sólido se filtró y se lavó con agua y heptano. Se obtuvieron (3R,11bS)- y (3S,11bR)-(Z ó E)-9-bencilamino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima como un sólido amari-
10 llo (0,45g).

MS: 443,5 (M+H)⁺

f) Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-N9-Bencil-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2,9-diamina y
15 (2S,3R,11RS)- y (2R,3S,11bS)-N9-bencil-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2,9-diamina

A una suspensión de níquel Raney (0,65g) en 6,5ml EtOH y 6,5ml dioxano, se añadieron (3R,11bS)- y (3S,11bR)-(9-bencilamino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-ona oxima (0,17g) y una solución de hidróxido de amonio (0,65 ml). La mezcla se agitó bajo H_2 a temperatura ambiente durante 22h. El catalizador se filtró bajo decalito y el filtrado se evaporó. El sólido amarillo obtenido se cromatografió (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 9/1/0,05) proporcionando dos racematos, (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-N9-bencil-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2,9-diamina (30mg) y
(2S,3R,11RS) - y (2R,3S,11bS) -N9-bencil-10-metoxi-3-(4-
metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2,9-diamina (152mg), respectivamente. El isó-
5 mero 2,3-trans se trató más con HCl 4M/dioxano para propor-
cionar la sal como un sólido amarillo (0,15g).

MS: 429,6 (M+H)⁺

g) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS) - y
(2R,3R,11bR) - ([9-Bencilamino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-
10 2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
2-il]-carbámico.

A una solución de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -N9-
bencil-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2,9-diamina (250 mg)
15 en 2,5ml CH₂Cl₂, se añadió Boc₂O (128mg). La mezcla de reac-
ción se agitó durante 2h a temperatura ambiente, se evaporó
y se cromatografió (SPE Isolute Flash NH₂, AcOEt /heptano,
2/1) para proporcionar el producto como un sólido blanco
(210mg).

20 MS: 529,3 (M+H)⁺

h) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS) - y
(2R,3R,11bR) - [9-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-
il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
il]-carbámico

25 Una suspensión de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - [9-bencilamino-10-metoxi-3-(4-
metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-il]-carbámico (0,1962g) y paladio sobre

carbón activo (10% Pd, 0,325g) en 6ml de MeOH y 4ml de CH₂Cl₂ se agitó bajo hidrógeno durante 22h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre decalito, bajo argón, el filtrado se evaporó y se cromatografió (gel de sílice, 5 AcOEt /MeOH, 4/1) proporcionando terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (66mg).

MS: 439,4 (M+H)⁺

10 i) Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-N-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida

A una solución de terc-butil éster del ácido 15 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (17mg), ácido 1H-tetrazol-5-acético (6mg) y trietilamina (0,013ml) en diclorometano (1ml) a 0°C, se añadió cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (12mg). Después de 36h a temperatura 20 ambiente el solvente se evaporó. HPLC (RP-8 (Lichroprep, 40-63µm, Merck), H₂O/MeCN) proporcionó sobre evaporación un sólido blanco.

Este residuo (31mg) se disolvió en 3ml de dioxano y se 25 trató con 4M HCl/dioxano durante 18h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó mediante HPLC (Combi HT SB C18, 50mm, 5mm, H₂O/NEt₃/MeCN). La liofilización y el tratamiento del residuo con 4M HCl/dioxano

proporcionó clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-N-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida como un sólido blanco (4mg).

5 MS: 449,2 (M+H)⁺

Ejemplo 11

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-10-Metoxi-9-metilamino-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-2,9-diamina

10 terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[10-Metoxi-9-metilamino-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (17mg) obtenidos como subproducto en el ejemplo 10h se trataron de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2c proporcionando el compuesto del título
15 como un sólido blanco (9 mg).

MS: 353,4 (M+H)⁺

Ejemplo 12

Clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

a) (3R,11bS)- y (3S,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona

25 El compuesto se sintetizó a partir de rac-9-benciloxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (CAS 68360-33-8; 30g) y 2-bromo-4-metilpiridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1a para

proporcionar un sólido amarillo (9,9g).

134

MS: 429,6 (M+H)⁺

b) (3R,11bS)- y (3S,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-

5 a]isoquinolin-2-ona oxima

(3R,11bS)- y (3S,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-

a]isoquinolin-2-ona (8,2 g) se trataron bajo las mismas condiciones descritas en el ejemplo 1b proporcionando el

10 compuesto del título como un sólido blanco (8,59g).

MS: 444,0 (M+H)⁺

c) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

15 (3R,11bS)- y (3S,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-

a]isoquinolin-2-ona oxima (2,55g) se trataron bajo las condiciones descritas como en el ejemplo 1c para dar el compuesto del título como una espuma (1,08g).

20 MS: 430,4 (M+H)⁺

d) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-Benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico

25 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-

pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina (1,08g) se convirtió en el compuesto del título, un sólido blanco (520mg), usando

~~134~~

el procedimiento descrito para el ejemplo 2a.

135

MS: 530,4 (M+H)⁺

e) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR)-[9-Hidroxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-
5 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-
carbámico

Una suspensión de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-benciloxi-10-metoxi-3-(4-
metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
10 a]isoquinolin-2-il]-carbámico(440mg) y paladio sobre carbón
activo (10% Pd, 0,060g) en 15ml de MeOH y 15ml de AcOEt, se
agitó bajo hidrógeno durante 3h a temperatura ambiente. La
mezcla se filtró sobre decalite bajo argón y el filtrado se
evaporó proporcionando terc-butil éster del ácido
15 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-hidroxi-10-metoxi-3-(4-
metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-il]-carbámico como un sólido blanco (327
mg).

MS: 440,4 (M+H)⁺

20 f) Clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-
[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético.

Clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-
Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-
25 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético se
prepararon con el procedimiento descrito en los ejemplos 6a
a 6c, pero empezando a partir de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-hidroxi-10-metoxi-3-(4-

metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico. El producto se obtuvo como un sólido blanco (38 mg).

MS (ISN): 396,2 (M-H)⁻

5

Ejemplo 13

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida

10

a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-10-Metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-9-[(2H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-metoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il}-carbámico

15

El procedimiento descrito en el ejemplo 7a, pero usando do ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-terc-butoxicarbonilamino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético (160mg), dio terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-9-[(2H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-metoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il}-carbámico como un sólido amarillo (37mg).

20

MS: 565,5 (M+H)⁺

25

b) Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el

procedimiento descrito en el ejemplo 7b para proporcionar un sólido amarillo (29mg).

MS: 465,4 (M+H)⁺

Ejemplo 14

5 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido Metanosulfónico

10 a) (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona

Una suspensión de 6-benciloxi-7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina (CAS 68360-22-5, 4g) y bencenoetanamino-β-acetil-N,N,N-trimetil-yoduro (CAS 31034-99-8; 7,48g) en 100ml de etanol y 0,75ml de NaOH 1M se calentó a reflujo durante 2h. Bajo enfriamiento, el producto precipitó como un sólido amarillo (3,07g).

MS: 414,2 (M+H)⁺

20 b) (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima

(3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (358 mg) se trataron como se ha descrito en el ejemplo 1b para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (358 mg).

MS: 429,6 (M+H)⁺

c) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-

742

a]isoquinolin-2-ilamina y

138

(2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

5 (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (350mg) se hidrogenaron bajo las mismas condiciones como se ha descrito en el ejemplo 1c. Se separaron dos diastereoisómeros por cromatografía (gel de sílice, 10 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 9/1/0,05), (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina (171mg, 50%, R_f = 0,25) y (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
15 ilamina (27 mg, 8%, R_f = 0,5).

MS: 415,5 (M+H)⁺

d) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)- (9-Benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico

20 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina (200mg) se convirtieron en el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2a. Se obtuvieron terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
25 (2R,3R,11bR)- (9-Benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico como un sólido blanco (243mg).

MS: 515,5 (M+H)⁺

44

e) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y ¹³⁹
(2R,3R,11bR) - (9-Hidroxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico

Empezando a partir de terc-butil éster del ácido
5 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR) - (9-benciloxi-10-metoxi-3-
fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
2-il)-carbámico (2,6g) y usando el mismo procedimiento como
para el compuesto 2c, el compuesto del título se obtuvo co-
mo un sólido amarillo (1,58g).

10 MS: 425,5 (M+H)⁺

f) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR) -2-terc-
butoxicarbonilamino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido
metanosulfónico.

15 A una solución de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR) - (9-hidroxi-10-metoxi-3-fenil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-
carbámico (130mg) en 5ml de THF bajo enfriamiento con hielo
se añadieron sucesivamente terc-butilato de potasio (51mg)
20 y cloruro de metanosulfonilo (0,031ml). La mezcla de reac-
ción se agitó a reflujo 18h, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó
con NaHCO₃ y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con
CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de
magnesio, se evaporaron y precipitaron a partir de tBuOMe a
25 través del cual el producto se liberó como un sólido amari-
llo (148mg).

MS: 503,4 (M+H)⁺

g) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3-

fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico

140

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-terc-butoxicarbonil-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico (140mg) en 2ml 4M HCl/dioxano se agitó 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó, se diluyó con CH₂Cl₂ y 1M NaOH. Las capas acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron y la precipitación a partir de tBuOMe proporcionó el producto como un sólido amarillo (76mg).

MS: 403,5 (M+H)⁺

Ejemplo 15

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-Amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-etanol

a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-(2-Benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico.

Una suspensión de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-(2-Benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (100mg), bencil-2-bromoetiléter (0,044ml) y terc-butirato de potasio (39mg) en 4ml THF se llevó a reflujo durante 20h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y NaHCO₃. Las capas acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se evaporaron y

743

la precipitación a partir de tBuOMe dio el producto como un sólido amarillo (57mg).

MS: 559,7 (M+H)⁺

b) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-Benciloxi-etoxi)-
5 10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR)-[9-(2-Benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-fenil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-
10 carbámico (50mg) se trató de acuerdo con el procedimiento
descrito en el ejemplo 14g proporcionando el producto como
un sólido amarillo (19mg).

MS: 459,6 (M+H)⁺

c) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-Amino-10-metoxi-
15 3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-etanol

Una solución de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-(2-benciloxi-etoxi)-10-
metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
20 a]isoquinolin-2-il]-carbámico (280mg) en 7ml de metanol se
trató con HCl/dioxano y Pd/C 10% bajo una atmósfera de H₂
durante 3h. La mezcla de reacción se filtró (dicalito), se
evaporó, y se cromatografió (gel de sílice,
AcOEt/MeOH/NH₄OH, 95/4/1) para proporcionar un sólido amari-
25 llo (107mg).

MS: 369,4 (M+H)⁺

Ejemplo 16

744

142

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 9 - (2-Amino-etoxi) - 10 - metoxi - 3 - fenil - 1,3,4,6,7,11b - hexahidro - 2H - pirido [2,1 - a]isoquinolin-2-ilamina

5 a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - [9 - (2-terc-Butoxicarbonilamino-etoxi) - 10 - metoxi - 3 - fenil - 1,3,4,6,7,11b - hexahidro - 2H - pirido [2,1 - a]isoquinolin-2-il] - carbámico

10 Este compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 15a empezando a partir de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - (9-hidroxi-10 - metoxi - 3 - fenil - 1,3,4,6,7,11b - hexahidro - 2H - pirido [2,1 - a]isoquinolin-2-il) - carbámico (300mg) y 2-boc-amino-etilbromuro para proporcionar un sólido blanco (203mg).

MS: 568,6 (M+H)⁺

15 b) (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 9 - (2-Amino-etoxi) - 10 - metoxi - 3 - fenil - 1,3,4,6,7,11b - hexahidro - 2H - pirido [2,1 - a]isoquinolin-2-ilamina

20 Este compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 14g empezando a partir de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - (9-hidroxi-10 - metoxi - 3 - fenil - 1,3,4,6,7,11b - hexahidro - 2H - pirido [2,1 - a]isoquinolin-2-il) - carbámico (190mg) para proporcionar un sólido naranja (86mg).

MS: 368,4 (M+H)⁺

25

Ejemplo 17

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2 - (2-Amino-10-metoxi-3 - fenil - 1,3,4,6,7,11b - hexahidro - 2H - pirido [2,1 - a]isoquinolin-9-iloxi) - N-metil-acetamida

146

a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR)- (10-Metoxi-9-metilcarbamoilmetoxi-3-fenil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-
carbámico

5 Este compuesto se sintetiza por analogía al ejemplo
14f empezando a partir de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)- (9-hidroxi-10-metoxi-3-fenil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-
carbámico (200mg) y 2-cloro-N-metil-acetamida para dar un
10 sólido amarillo (160mg).

MS: 496,3 (M+H)⁺

b) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-Amino-10-metoxi-
3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-9-iloxi)-N-metil-acetamida

15 Este compuesto se sintetizó por analogía al ejemplo
14g empezando a partir de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)- (10-metoxi-9-
metilcarbamoilmetoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico (150mg) para pro-
20 porcionar un sólido marrón claro (96mg).

MS: 396,3 (M+H)⁺

Ejemplo 18

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-Amino-10-metoxi-3-
25 fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
9-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida

a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR)- (9-Dimetilcarbamoilmetoxi-10-metoxi-3-fenil-

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

Este material se obtuvo como se ha descrito en el
ejemplo 14f empezando a partir de terc-butil éster del áci-
do (2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR) - (9-hidroxi-10-metoxi-3-
fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
2-il)-carbámico (180mg) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida para
obtener un sólido amarillo (190mg).

MS: 510,5 (M+H)⁺

b) (2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR) - 2 - (2-Amino-10-metoxi-3-
fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
9-iloxi) - N,N-dimetil-acetamida

El compuesto del título se obtuvo como se ha descrito
en el ejemplo 14g empezando a partir de terc-butil éster
del ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - (9-
dimetilcarbamoilmetoxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico
(180mg). Se aisló como un sólido amarillo (59mg).

MS: 410,6 (M+H)⁺

20

Ejemplo 19

(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR) - 2 - (2-Amino-10-metoxi-3-
fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
9-iloxi) - acetamida

a) metil éster del ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -
(2-terc-Butoxicarbonilamino-10-metoxi-3-fenil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-
iloxi) - acético

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 14f empezando a partir de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-(9-hidroxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-

5 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico (300mg) y bromoacetato de metilo para proporcionar un sólido amarillo (337mg).

MS: 497,2 (M+H)⁺

b) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
10 (2R,3R,11bR)-(9-Carbamoilmetoxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico

Una suspensión de metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-(2-terc-butoxicarbonilamino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acético (250mg) en 5ml NH₃/MeOH se agitó durante 72h a temperatura ambiente, luego precipitó a partir de tBuOMe y heptano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (106mg).

20 MS: 482,6 (M+H)⁺

c) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-Amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acetamida

Este compuesto de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 14g empezando a partir de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-(9-carbamoilmetoxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico (96mg) para proporcionar un

sólido amarillo (50mg).

MS: 382,3 (M+H)⁺

Ejemplo 20

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-
5 m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-ilamina

a) (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-m-
tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona

Este compuesto se preparó por analogía al ejemplo 1a
10 empezando a partir de rac-9-benciloxi-10-metoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona
(2,05g) y 3-bromotolueno(1,08g) para obtener (3S,11bS)- y
(3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7, 11b-
hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona(0,53 g) como una
15 espuma amarilla clara.

MS (ISP): 428,5 (M+H)⁺

b) (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-m-
tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona
oxima

20 Este compuesto se preparó por analogía al ejemplo 1b
empezando a partir de (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-benciloxi-
10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-ona (0,52 g), clorhidrato de hidroxilamino
(0,093g) y acetato de sodio (0,11g) en etanol (15mL) para
25 obtener (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-m-
tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
ona oxima (0,52g) como un sólido blanco-hueso.

MS (ISP): 443,4 (M+H)⁺

c) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

A una solución de (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (0,52g) en etanol/dioxano (60mL) se añadió Ni Raney (3,5g). Se eliminó el aire de la mezcla de reacción y se reemplazó por hidrógeno. Se añadió hidróxido amónico concentrado (2,0mL) mediante jeringa, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión se filtró a través de un microfiltro. El filtrado se concentró, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando cloruro de metileno/metanol/hidróxido amónico conc. Como eluyente para obtener (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina (0,21g) como un sólido amarillo claro. Este producto se eluyó segundo durante la cromatografía (cf. Ejemplo 21).

MS (ISP): 429,4 (M+H)⁺

Ejemplo 21

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-Amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol

Este compuesto se preparó por analogía al ejemplo 20c empezando a partir de (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-benciloxi-

10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (0,52g). Se obtuvo como un sólido rojo claro (0,182g). Este producto se eluyó cuarto durante la cromatografía. (cf. Ejemplo 20c)

5 MS (ISP): 339,4 (M+H)⁺

Ejemplo 22

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-Benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

10 Una solución de trifenilfosfina (0,36g) en THF abs. (10mL) se enfrió hasta 0°C, se añadió dietilazodicarboxilato (0,32g) gota a gota más de 2 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 30 minutos. Una mezcla de
15 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (0,155g) y benciloxietanol (0,28g) en THF asb. (10mL) se añadieron en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando cloruro de metileno/metanol/hidróxido amónico conc. como eluyente
20 para obtener (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina (0,18g) como un sólido amarillo claro.

25 MS (ISP): 473,4 (M+H)⁺

Ejemplo 23

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-Amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-

9-iloxi)-etanol

A una solución de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina (0,125g) en
 5 dioxano/etanol 1:1 (12mL) se añadió 10%Pd/C (0,05g) y HCl (0,4mL). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y 1,2 bar(1x10⁵ Pa) durante 2h y luego se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando cloruro de metileno/metanol/ hidróxido amónico conc. como eluyente para obtener el compuesto del título(0,075g) como una espuma amarilla clara.

MS (ISP): 383,3 (M+H)⁺

Ejemplo 24

(2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina
 15

Este producto se obtuvo en la cromatografía final descrita en el ejemplo 20c eluyéndose como el primer compuesto (0,048g) como cristales rojos claros.

20 MS (ISP): 429,4 (M+H)⁺

Ejemplo 25

(2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-2-Amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol
 25

El compuesto del título se obtuvo en la cromatografía final descrita en el ejemplo 20c eluyéndose como el tercer compuesto (0,019g) como un sólido rojo.

MS (ISP): 339,3 (M+H)⁺

Ejemplo 26

Clorhidrato de ((2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-Amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acetamida

a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)- (9-Hidroxi-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico

A una solución de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-Amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (0,34g, cf. Ej. 21) en diclorometano (25mL) se añadió di-terc-butyl-dicarbonato (0,24g). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 2h, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (25g) usando cloruro de metileno/metanol 19:1 como eluyente para obtener el compuesto deseado (0,43g) como una espuma amarilla.

MS (ISP): 439,3 (M+H)⁺

b) Metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)- (2-terc-Butoxicarbonil-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acético

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 6a empezando a partir de terc-butyl éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)- (9-hidroxi-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbámico (0,40g), terc-butylato de potasio (0,123g) bromoacetato de metilo (0,167g) para obtener el compuesto

deseado (0,34g) como cristales incoloros.

MS (ISP): 511,5 (M+H)⁺

c) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR) - (9-Carbamoilmetoxi-10-metoxi-3-m-tolil-
5 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il) -
carbámico

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 8a
empezando a partir de metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR) - (2-terc-butoxicarbonil-amino-10-metoxi-3-m-
10 tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
9-iloxi)-acético (0,30g) y 20% NH₃/MeOH para obtener el
compuesto deseado (0,25g) como cristales incoloros.

MS (ISP): 496,5 (M+H)⁺

d) Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR) -2-(2-
15 Amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acetamida

Una suspensión de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR) - (9-carbamoilmetoxi-10-metoxi-
3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
20 a]isoquinolin-2-il)-carbámico (0,105g) en dioxano (5mL) se
trató con HCl6M/dioxano (0,5mL) y se agitó a temperatura
ambiente durante 60 horas. Se añadió éter (10 mL), el pre-
cipitado se filtró, se lavó con éter y se secó para obtener
el compuesto del título (0,09g) como un polvo incoloro.

25 MS (ISP): 396,5 (M+H)⁺

Ejemplo 27

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR) -2-(2-
Amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-

pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona

a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR)-[10-Metoxi-9-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-3-
m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-

5 a]isoquinolin-2-il]-carbámico

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 26a
empezando a partir de terc-butil éster del ácido
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)- (9-hidroxi-10-metoxi-3-m-
tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-
10 2-il)-carbámico (0,43g), terc-butilato de potasio (0,132g)
y 4-2-(cloroacetil)morfolina (0,192g) para obtener después
de la cromatografía el compuesto deseado (0,47g) como cris-
tales incoloros.

MS (ISP): 566,5 (M+H)⁺

15 b) Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-
Amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 26d
empezando a partir de terc-butil éster del ácido
20 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[10-metoxi-9-(2-morfolin-4-il-
2-oxo-etoxi)-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (0,10g) y 4N
HCl/dioxano (0,5mL) en dioxano para obtener el compuesto
del título (0,085g) como un polvo incoloro.

25 MS (ISP): 466,4 (M+H)⁺

Ejemplo 28

(2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-9-Benciloxi-10-metoxi-3-
(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-

pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 20c empezando a partir de (3S,11bS) y (3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-

5 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (0,49g) para obtener el compuesto del título después de la cromatografía (0,064 g) como una espuma amarilla. Este producto eluyó primero durante la cromatografía.

MS (ISP): 430,5 (M+H)⁺

10

Ejemplo 29

(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol

15 Este producto se preparó por analogía al ejemplo 20c a partir de (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-benciloxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (7,2g) para obtener el compuesto del título (1,90g) como un sólido rosa. Este producto se eluyó cuarto durante la cromatografía (cf . ejemplo 28)

20

MS (ISP): 340,5 (M+H)⁺

Ejemplo 30

25 (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 20c empezando a partir de (3S,11bS)- y (3R,11bR)-9-benciloxi-

10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (3,9g) para obtener el
compuesto del título (0,49g) como una espuma naranja. Este
producto eluyó tercero durante la cromatografía (cf. ejem-
5 plo 28)

MS (ISP): 340,3 (M+H)⁺

Ejemplo 31

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-Benciloxi-etoxi)-10-
metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
10 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 22
empezando a partir de (2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-2-amino-
10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (0,34g), trifenilfosfina
15 (1,05g), benciloxietanol (0,76g) y di-terc-
butilazodicarboxilato (0,92g) para obtener el compuesto del
título(0,43g) como una espuma naranja.

MS (ISP): 474,5 (M+H)⁺

Ejemplo 32

20 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-10-metoxi-3-
(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 23
empezando a partir de (2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-9-(2-
25 benciloxi-etoxi)-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
ilamina (0,34g) para obtener el compuesto del título
lo(0,205g) como una espuma marronosa clara.

MS (ISP): 384,1 (M+H)⁺

Ejemplo 33

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 9- (2-Benciloxi-1-benciloximatil-etoxi) -10-metoxi-3- (4-metil-piridin-2-il) -
 5 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 22 empezando a partir de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3- (4-metil-piridin-2-il) -1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
 10 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (0,325g), trifenilfosfina (1,26g), 1,3-di-benciloxi-2-propanol (1,30g) y diisopropilazodicarboxilato (0,97g) para obtener el compuesto del título(0,54g) como una espuma naranja.

MS (ISP): 594,3 (M+H)⁺

15

Ejemplo 34

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2- [2-Amino-10-metoxi-3- (4-metil-piridin-2-il) -1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] -propano-1,3-diol

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 23 empezando a partir de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -9- (2-benciloxi-1-benciloximatil-etoxi) -10-metoxi-3- (4-metil-piridin-2-il) -1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina (0,30g) para obtener el compuesto del título(0,18g) como una espuma marronosa.

25

MS (ISP): 414,6 (M+H)⁺

Ejemplo 35

(S) -3- [(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-Amino-10-metoxi-3- (4-metil-piridin-2-il) -1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-

pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propano-1,2-diol

a) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 22 empezando a partir de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (0,339g), trifenilfosfina (1,05g), [(R)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il]-metanol (0,66g) y di-~~terc~~-butilazodicarboxilato (0,92g) para obtener el compuesto deseado (0,345g) como una espuma marrón claro.

MS (ISP): 454,6 (M+H)⁺

b) (S)-3-[(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propano-1,2-diol

A una solución de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina (0,325g) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió HCl 2N (10,0mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20h, luego se filtró sobre una columna de Amberlite IRA-400. el filtrado se evaporó, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo/metanol/hidróxido amónico conc. 8:2:0,2 como un eluyente para obtener el compuesto del título (0,029g) como una espuma marrón claro.

156

MS (ISP): 414,5 (M+H)⁺

Ejemplo 36

(R)-3-[(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-

5 pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propano-1,2-diol

a) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

10 Este producto se preparó por analogía al ejemplo 35a empezando a partir de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (0,339g), trifenilfosfina (1,05g), [(S)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il]-metanol
15 (0,66g) y di-terc-butilazodicarboxilato (0,92g) para obtener el compuesto deseado (0,322g) como una espuma naranja.

MS (ISP): 454,8 (M+H)⁺

b) (R)-3-(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-3-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
20 pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propano-1,2-diol

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 35b empezando a partir de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
25 a]isoquinolin-2-ilamina (0,29g) para obtener después de la cromatografía después de la cromatografía el compuesto del título (0,042g) como una espuma marrón claro.

MS (ISP): 414,6 (M+H)⁺

Ejemplo 37

Clorhidrato de (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-2-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona

a) terc-butil éster del ácido (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-[9-Hidroxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 2a empezando a partir de (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (1,22 g) para obtener el compuesto deseado después de la cromatografía (0,74 g) como una espuma amarilla clara.

MS (ISP): 440,5 (M+H)⁺

b) terc-butil éster del ácido (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-[10-Metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-9-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico

Este compuesto se preparó por analogía al ejemplo 27a empezando a partir de terc-butil éster del ácido (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-[9-Hidroxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (0,445g) para obtener el compuesto deseado después de la cromatografía (0,17g) como una espuma amarilla clara.

MS (ISP): 567,5 (M+H)⁺

161

c) Clorhidrato de (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-2-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona

- 5 Este producto se preparó por analogía al ejemplo 26d empezando a partir de terc-butil éster del ácido (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-[10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-9-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico
- 10 (0,15g) para obtener el compuesto del título (0,132g) como un polvo amorfo.

MS (ISP): 467,1 (M+H)⁺

Ejemplo 38

- Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona
- 15

- a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-Hidroxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico
- 20

- Este producto se preparó por analogía al ejemplo 26a empezando a partir de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol (0,34g) y di-terc-butildicarbonato (0,24g) para obtener el compuesto deseado (0,405g) como una espuma amarilla clara.
- 25

MS (ISP): 440,4 (M+H)⁺

b) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[10-Metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-9-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico

5 Este producto se preparó por analogía al ejemplo 27a empezando a partir de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[9-hidroxi-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (0,24g), terc-butilato de potasio (0,075g) y 4-2-cloroacetil)morfolina (0,107g) para
10 obtener después de la cromatografía el compuesto deseado (0,267g) como una espuma incolora)

MS (ISP): 567,5 (M+H)⁺

c) Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona
15

El compuesto del título se preparó por analogía al ejemplo 26d empezando a partir de terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-9-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (0,24g) para obtener el compuesto deseado (0,21g) como un polvo amorfo.
20

25 MS (ISP): 467,0 M+H)⁺

Ejemplo 39

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-

hexahidro-2H-pirido[2,1a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida

- a) terc-butil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR) - [9-Carbamoilmetoxi-10-metoxi-3-(4-metil-
piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
5 a]isoquinolin-2-il]-carbámico

Este producto se preparó por analogía al ejemplo 8a
empezando a partir de metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y
(2R,3R,11bR) - [2-terc-Butoxicarbonil-amino-10-metoxi-3-(4-
metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
10 a]isoquinolin-9-iloxi]-acético (cf. Ejemplo 12f) (0,19g) pa-
ra obtener el compuesto deseado (0,18g) como un sólido in-
coloro.

MS (ISP): 497,5 (M+H)⁺

- b) Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-
15 Amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida

El compuesto del título se preparó por analogía al
ejemplo 26d empezando a partir de terc-butil éster del áci-
do (2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR) - [9-carbamoilmetoxi-10-
20 metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbámico (0,16g) para obte-
ner el producto deseado (0,135g) como un polvo incoloro.

MS (ISP): 397,3 (M+H)⁺

25

Ejemplo 40

Metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-
Amino-3-(4-fluorometil-piridin-2-il)-10-metoxi-

164

1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético

a) 2-Bromo-4-(terc-butil-dimetil-silaniloximatil)-piridina

5 A una solución de 2-bromo-4-(hidroximetil)piridina (Lancaster, [CAS 118289-16-0]) (7,3g) e imidazol (2,65 g) en diclorometano (80ml) se añadió gota a gota más de 15 minutos a 0-5 °C una solución de cloruro de terc-butildimetilsililo (5,85g) en diclorometano (20ml). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 3h, se vertió sobre hielo/agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El compuesto en bruto se filtró sobre gel de sílice (200g) con diclorometano como un eluyente. El producto que contenía fracciones se evaporaron hasta secarse para obtener 2-bromo-4-(terc-butil-dimetil-silaniloximatil)-piridina (10,3g) como un líquido incoloro.

b) (3R,11bS)- y (3S,11bR)-9-Benciloxi-3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloximatil)-piridin-2-il]-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona

Este compuesto se sintetizó por analogía al ejemplo Ejemplo 1a empezando a partir de rac-9-benciloxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (1g) y 2-bromo-4-(terc-butil-dimetil-silaniloximatil)-piridina para producir un aceite amarillo (606mg).

MS: 559,5 (M+H)⁺

c) Z/E-(3R,11bS)- y (3S,11bR)-9-Benciloxi-3-[4-(terc-

butil-dimetil-silaniloximatil)-piridin-2-il]-10-metoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxi-
ma

Usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo
5 1b, el compuesto del título se obtuvo a partir de (3R,11bS)
y (3S,11bR)-9-benciloxi-3-[4-(terc-butil-dimetil-
silaniloximatil)-piridin-2-il]-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (600mg) después de
una cromatografía (gel de sílice, AcOEt/MeOH, 19/1) como
10 una espuma amarilla (469 mg).

MS: 574,5 (M+H)⁺

d) Z/E-(3R,11bS)- y (3S,11bR)-3-[4-(terc-Butil-
dimetil-silaniloximatil)-piridin-2-il]-9-hidroxi-10-metoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxi-
15 ma

Este compuesto se sintetizó por analogía al Ejemplo
15c empezando a partir de Z/E-(3R,11bS)- y (3S,11bR)-9-
benciloxi-3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloximatil)-
piridin-2-il]-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-
20 a]isoquinolin-2-ona oxima (400mg) para obtener una espuma
amarilla (327mg).

MS: 484,6 (M+H)⁺

e) (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-Amino-3-[4-(terc-
butil-dimetil-silaniloximatil)-piridin-2-il]-10-metoxi-
25 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol
(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-Amino-3-[4-(terc-butil-
dimetil-silaniloximatil)-piridin-2-il]-10-metoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol se

preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 14g empezando a partir de Z/E-(3R,11bS)- y (3S,11bR)-3-[4-(terc-butyl-dimetil-silaniloximatil)-piridin-2-il]-9-hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
5 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (400 mg) para producir una espuma roja (83mg).

MS: 470,4 (M+H)⁺

f) terc-butyl éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-{3-[4-(terc-Butyl-dimetil-silaniloximatil)-piridin-2-il]-9-hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
10 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il}-carbámico

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-Amino-3-[4-(terc-butyl-dimetil-silaniloximatil)-piridin-2-il]-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol
15 (80mg) se trató de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2a para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (97mg).

MS: 570,5 (M+H)⁺

g) ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético
20

terc-butyl éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-{3-[4-(terc-butyl-dimetil-silaniloximatil)-piridin-2-il]-9-hidroxi-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
25 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il}-carbámico (100mg) se disolvió en DMF. Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6a, el producto del título se obtuvo como un sólido

165

blanco (68mg).

MS: 528,3 (M+H)⁺

h) Metil éster del ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -
2-Amino-3-(4-fluorometil-piridin-2-il)-10-metoxi-
5 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-
iloxi]-acético
ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - [2-terc-
Butoxicarbonil-amino-3-(4-hidroximatil-piridin-2-il)-10-
metoxi-1,3,4,6,7, 11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
10 a]isoquinolin-9-iloxi]-acético (65mg) se disolvió en 2ml de
diclorometano bajo refrigeración por hielo. Trifluoruro de
dietilaminoazufre (59mg) se añadió y la solución se agitó
durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se vertió so-
bre hielo picado /NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas
15 orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio,
se evaporaron y se cromatografiaron (gel de sílice, CH₂Cl₂/
MeOH/ NH₄OH, 9/1/0,05). El residuo se disolvió en 2ml de
dioxano y 0,5ml 4M HCl/ dioxano se agitó 4h a temperatura
ambiente, precipitó con dietiléter y se filtró para dar el
20 compuesto del título como un sólido amarillo (14mg).

MS: 431,0 (M+H)⁺

Ejemplo 41

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -9-Benciloxi-3-(2,5-
dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
25 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina
(3S,11bS) - y (3R,11bR) -9-Benciloxi-3-(2,5-dimetil-
fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-ona oxima se disolvió en metanol. Usando el

468

procedimiento descrito en el Ejemplo 1c y reduciendo el tiempo de reacción hasta 1h, el producto del título se obtuvo como un sólido blanco.

MS: 443,4 (M+H)⁺

5

Ejemplo 42

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2-Amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1c empezando a partir de (3S,11bS) - y (3R,11bR) - 9-benciloxi-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima. La cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂/ MeOH/ NH₄OH, 10/1/0,1) proporcionó un sólido naranja.

15

MS: 325,5 (M+H)⁺

Ejemplo 43

rac- (2S,3S,11bS) - 8-Benciloxi-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

20

a) N-[2-(2-benciloxi-3-metoxi-fenil)-etil]-formamida
Carbonildiimidazol (CDI, 662mg) se disolvió en THF (15mL) bajo nitrógeno y una solución de ácido fórmico (0,15 mL) en THF (5 mL) se añadió lentamente durante más de 5 minutos. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego una solución de 2-(2-benciloxi-3-metoxi-fenil)-etilamino (1,0g, hecho de acuerdo con *Chim. Ther.* 1973, 8 (3), 308-313) en THF (10mL) se añadió gota a gota sobre un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó y

25

167

el análisis TLC confirmó el consumo completo del material de partida después de 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano (100mL) se lavó con solución ac. de HCl (1M, 100mL) y salmuera, se se-
5 có y se evaporó para dar el producto en bruto como un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía flash (50g de gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo (50% a 0%) y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para dar un aceite
10 incoloro que solidificó al cabo de un tiempo (0,96g, 87%).

RMN ^1H (δ , CDCl_3): 8,00 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 5,80 (br s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,46 (q, 2H), 2,76 (t, 2H). MS (ESI): 303,2 (MNH_4^+).

15 b) 5-Benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina, sal de clorhidrato y base libre

Se añadió POCl_3 recientemente destilado (2,03mL) a CH_3CN (60mL) bajo argón. Una solución de N-[2-(2-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-etil]-formamida (2,5g) en CH_3CN (15mL) se
20 añadió mediante una bomba de jeringa sobre un periodo de 2 horas y la mezcla resultante se dejó agitar durante 3h adicionales. Se añadió metanol (60mL) cuidadosamente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se añadió acetato de etilo (50mL) al residuo con
25 agitación. El producto precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se secó al vacío para dar un sólido incoloro (0,65g). El filtrado se evaporó y la precipitación de acetato de etilo/éter 1:1 dio un se-

42x

gundo cultivo de producto (0,27g).

RMN ¹H (δ, DMSO-D₆): 13,18 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,44-7,36 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 2,94 (t, 2H). MS (ESI):
5 268,4 (MH⁺).

Liberación de la base libre: 5-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina, sal de clorhidrato (5,0g) se trató con 3N NaOH (200mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250mL). La capa orgánica se lavó con salmuer
10 ra, se secó sobre MgSO₄, se evaporó y se secó al vacío para dar 5-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina como un aceite marrón claro (3,12 g).

RMN ¹H (δ, CDCl₃): 8,21 (t, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,93 (s, 3H),
15 3,58 (td, 2H), 2,59 (t, 2H).

c) Sal de clorhidrato de 4-Dimetilamino-3-m-tolilbutan-2-ona

Se añadieron 3-Metilfenilacetona (1,0g), clorhidrato de dimetilamino (0,825g) y paraformaldehído (0,304g) a etanol absoluto (5mL) y 4 gotas de HCl conc. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, se enfrió y se concentró al vacío. Se añadió acetona (10mL) al residuo con agitación y la suspensión se mantuvo a 0°C durante 1 hora. El sólido se filtró y se secó al vacío durante toda la noche
25 (0,972g). Este material se usó sin más purificación.

RMN ¹H (δ, DMSO-D₆): 10,28 (br s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,18-7,10 (m, 3H), 4,51 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). MS

(ESI): 206,3 (MH⁺).

d) *rac*-(3S,11bS)-8-Benciloxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona

5-Benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina (3,65g)

5 y clorhidrato de 4-dimetilamino-3-*m*-tolil-butan-2-ona (8,24g) se disolvieron en THF (25mL) y agua (25mL) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo, NaHCO₃ sat. y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para producir - después de secarse al vacío - *rac*-(3S,11bS)-8-benciloxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona (4,06g) como una espuma amarilla clara.

MS (ESI): 428,8 (MH⁺).

e) *rac*-(3S,11bS)-8-Benciloxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona oxima

rac-(3S,11bS)-8-Benciloxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona (0,135g) se disolvió en metanol abs. (5mL) y agua (2 mL) y se añadieron acetato de amonio (64mg) y clorhidrato de hidroxilamino (65 mg). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 horas y la suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. Siguiendo la adición de agua (8mL) y

7172

metanol (0,5mL), la mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío durante toda la noche para producir *rac*-(3S,11bS)-8-benciloxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona oxima (126mg) como un sólido
5 blanco.

MS (ESI): 443,5 (MH⁺).

f) *rac*-(2S,3S,11bS)-8-Benciloxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina

10 *rac*-(3S,11bS)-8-Benciloxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona oxima (108mg) se disolvió en metanol (5mL) y THF (5mL) y se añadió NH₄OH (25%, 1mL). Se añadió níquel Raney (500mg) y una atmosfera de H₂ se introdujo por evacuación/introducción
15 de H₂. La mezcla se hidrogenó durante toda la noche y - junto a mucho material de partida - se observó un nuevo producto. La mezcla se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol en diclorometano que contenía 0,5% NH₄OH como eluyente. Junto con
20 el material de partida (84mg), el producto deseado reducido *rac*-(2S,3S,11bS)-8-Benciloxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina se obtuvo como una espuma amarilla clara (10 mg).

MS (ESI): 429,6 (MH⁺).

25

Ejemplo 44

rac-(2S,3S,11bS)-2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-

1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-ol

a) *rac*-(3S,11bS)-8-Hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona
rac-(3S,11bS)-8-Benciloxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-

5 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona
(0,486mg, del Ejemplo 43d) se disolvió en metanol abs.
(7mL) y se añadió THF abs. (7mL) y 10%Pd en carbón (85mg).
Una atmosfera de H₂ se introdujo por evacuación/introducción
de H₂ repetidas. La agitación continuó durante 18 horas. La
10 mezcla de reacción se filtró a través de celite y la pasta
del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se
concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatogra-
fía flash para dar *rac*-(3S,11bS)-8-hidroxi-9-metoxi-3-*m*-
tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
15 ona (0,148g) como un sólido amarillo claro.

MS (ESI): 338,1 (MH⁺).

En cantidades similares, el producto secundario *rac*-
(3S,11bS)-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolina-2,8-diol (0,178g) se aisló como
20 una mezcla de diastereoisómeros.

MS (ESI): 340,4 (MH⁺).

b) *rac*-(3S,11bS)-8-Hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,
7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima

A *rac*-(3S,11bS)-8-hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,
25 7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (80mg) di-
suelta en metanol (4mL) y agua (2mL) se le añadió acetato
de amonio (48mg) y clorhidrato de hidroxilamino (49mg). La
suspensión incolora se calentó hasta 60°C durante la noche,

172

se enfrió hasta TA y se evaporó al vacío. Se añadió agua (8mL) y metanol (0,5mL) y la suspensión se dejó agitar durante 45 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvo rac-(3S,11bS)-8-hidroxi-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (72mg) como un sólido blanco.

MS (ESI): 353,3 (MH⁺).

c) rac-(2S,3S,11bS)-2-Amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-ol

10 Se disolvió rac-(3S,11bS)-8-Hidroxi-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona oxima (65mg) en etanol (3mL) y dioxano (3mL) y se añadió níquel Raney (1,5mL de una suspensión etanólica). Una atmósfera de H₂ se introdujo por evacuación/introducción de

15 H₂ y luego se añadió NH₄OH conc. (solución ac. 25%, 0,5mL). La mezcla se agitó vigorosamente a 60°C durante 2 horas y luego se filtró a través de celite. La torta filtrada se lavó con acetato de etilo y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre

20 gel de sílice usando un gradiente de metanol en diclorometano (conteniendo 0,5% NH₄OH conc.) como un eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar el producto deseado rac-(2S,3S,11bS)-2-amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-ol (40mg) como un sólido blanco.

25

MS (ESI): 339,4 (MH⁺).

Ejemplo 45

rac-2-(2-Amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-

778

hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-acetamida,
diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS)

a) rac-(3S,11bS)-8-Hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,
7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona-O-bencil-

5 oxima

rac-(3S,11bS)-8-Hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,
7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (0,2g, del
Ejemplo 44a), O-bencilhidroxilamino (0,365g) y acetato de
sodio (0,255g) se añadieron a etanol/agua 1:1 (12mL). La
10 suspensión resultante se calentó hasta 60°C durante 12 ho-
ras. La mezcla se vertió en hielo/ solución sat. de NaHCO₃
que se saturó con NaCl y la mezcla se extrajo con acetato
de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó
sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por croma-
15 tografía flash sobre gel de sílice usando un gradiente de
acetato de etilo en heptano como eluyente. Las fracciones
que contenían el producto deseado se combinaron y se evapo-
raron para dar un sólido amarillo viscoso que se trató con
n-hexano a 0°C durante 60min. La suspensión se filtró, el
20 sólido se lavó con hexano y se secó al vacío para dar rac-
(3S,11bS)-8-hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona-O-bencil-oxima
(0,164g) como un sólido blanco.

MS (ESI): 443,4 (MH⁺).

25 b) Metil éster del ácido rac-{(3S,11bS)-2-[(E) y/o
(Z)-Benciloxiimino]-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi}-acético
rac-(3S,11bS)-8-Hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,

11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona-O-bencil-oxima
(75mg) se disolvió en DMF (4mL) y se enfrió hasta 0 °C bajo
argón. Se añadió terc-butilato de potasio (22mg) en una
porción y la mezcla se dejó agitar a 0°C durante 30 minu-
5 tos. Se añadió bromoacetato de metilo (0,02mL) gota a gota
y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó
durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hie-
lo/solución sat. NaHCO₃ saturada con NaCl y la mezcla se ex-
trajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con
10 salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se
purificó por cromatografía flash usando un gradiente de
acetato de etilo en heptano como un eluyente. Las fraccio-
nes que contenían el producto deseado se combinaron y se
evaporaron para dar - después de secarse al vacío - metil
15 éster del ácido rac-{(3S,11bS)-2-[(E) y/o (Z)-
benciloxiimino]-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi}-acético (59mg) como
una espuma amarilla clara.

MS (ESI): 515,5 (MH⁺).

20 c) rac-2-{(3S,11bS)-2-[(E) y/o (Z)-Benciloxiimino]-9-
metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-8-iloxi}-acetamida

Metil éster del ácido rac-{(3S,11bS)-2-[(E) y/o (Z)-
Benciloxiimino]-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
25 2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi}-acético (50mg) se tra-
tó con metanol saturado con NH₃ (3,5mL) durante 3 horas a
temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío para
dar rac-2-{(3S,11bS)-2-[(E) y/o (Z)-benciloxiimino]-9-

175

metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi}-acetamida (48mg) que se usó sin más purificación.

MS (ESI): 500,5 (MH⁺).

- 5 d) *rac*-2-(2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-acetamida, diastereoisómeros (2*S*,3*S*,11*bS*) y (2*R*,3*S*,11*bS*)

rac-2-{(3*S*,11*bS*)-2-[(*E*)-Benciloxiimino]-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-
10 8-iloxi}-acetamida (45mg) se disolvió en etanol abs. (2mL) y dioxano (2mL) y se añadió níquel Raney (1mL de una suspensión etanólica). Se introdujo una atmosfera de H₂ por evacuación/introducción de H₂. Se añadió NH₄OH conc. (25%, 0,35mL) y la reacción se agitó vigorosamente a 60°C durante
15 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y la torta filtrada se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash para dar *rac*-2-(2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-
20 iloxi)-acetamida como el diastereómero (2*R*,3*S*,11*bS*) (6mg); MS (ESI): 396,5 (MH⁺) y el diastereómero (2*S*,3*S*,11*bS*) (23mg); MS (ESI): 396,5 (MH⁺).

Ejemplo 46

rac-2-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona

- a) *rac*-(3*S*,11*bS*)-9-Metoxi-8-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-

176

17b

a) isoquinolin-2-ona O-bencil-oxima

Se añadió morfolina (17mg, 0,02mL) a tolueno (3,5mL) a temperatura ambiente y se añadió una solución de trimetilaluminio en tolueno (2M, 0,06mL) mediante jeringa. La mezcla se dejó agitar durante 1 hora y luego una solución de metil éster del ácido rac-{(3S,11bS)-2-[(E)-benciloxiimino]-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi}-acético (50mg, obtenido en el ejemplo 45b) en tolueno (2mL) se añadió antes de calentar la mezcla a 110°C. La TLC confirmó el consumo completo del material de partida después de 1 hora; se continuó agitando a TA durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua hielo frío y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de metanol en DCM (conteniendo 0,5% NH₄OH conc.) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para dar rac-(3S,11bS)-9-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona O-bencil-oxima (50mg) como una espuma amarilla.

MS (ESI): 570,7 MH⁺).

b) rac-2-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona

Este compuesto se obtuvo por analogía al Ejemplo 45d por hidrogenación de rac-(3S,11bS)-9-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-

7139

177
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona O-bencil-oxima (25mg) para
dar *rac*-2-((2S,3S,11bS)-2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-
iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona como un diastereómero indi-
5 vidual (13mg).

MS (ESI): 466,6 (MH⁺).

Ejemplo 47

rac-2-(2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-1-(4-metil-
10 piperazin-1-il)-etanona, diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y
(2R,3S,11bS)

a) *rac*-(3S,11bS)-9-Metoxi-8-[2-(4-metil-piperazin-1-
il)-2-oxo-etoxi]-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona-O-bencil-oxima
15 Este compuesto se obtuvo por analogía al Ejemplo 46a a
partir de metil éster del ácido *rac*-{(3S,11bS)-2-[(E) y/o
(Z)-benciloxiimino]-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi}-acético
(100mg) y N-metilpiperazina (40mg) para dar *rac*-(3S,11bS)-
20 9-metoxi-8-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3-*m*-
tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
ona-O-bencil-oxima (95mg).

MS (ESI): 583,5 (MH⁺).

b) *rac*-2-(2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-
25 hexahidro-2*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-1-(4-metil-
piperazin-1-il)-etanona, diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y
(2R,3S,11bS)

Este compuesto se obtuvo por analogía al Ejemplo 46b a

partir de *rac*-(3*S*,11*bS*)-9-metoxi-8-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona-*O*-bencil-oxima (85mg) por hidrogenación para dar *rac*-2-(2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona como el diastereómero (2*R*,3*S*,11*bS*) (6mg); MS (ESI): 479,4 (MH⁺) y el diastereómero (2*S*,3*S*,11*bS*) (22mg). MS (ESI): 479,8 (MH⁺).

Ejemplo 48

10 *rac*-2-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-*N,N*-dimetil-acetamida

a) *rac*-2-{(3*S*,11*bS*)-2-[(*E*) y/o (*Z*)-Benciloxiimino]-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi}-*N,N*-dimetil-acetamida
15

Este compuesto se obtuvo por analogía al Ejemplo 45b a partir de *rac*-(3*S*,11*bS*)-8-hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona-*O*-bencil-oxima (0,2g) por tratamiento con terc-butilato potásico (58mg) y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (0,06mL) para dar *rac*-2-{(3*S*,11*bS*)-2-[(*E*) y/o (*Z*)-benciloxiimino]-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi}-*N,N*-dimetil-acetamida (161mg).

MS (ESI): 528,5 (MH⁺).

25 b) *rac*-2-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-*N,N*-dimetil-acetamida

Este compuesto se obtuvo por analogía al Ejemplo 45d a

179

partir de *rac*-2-[(3*S*,11*bS*)-2-[(*E*) y/o (*Z*)-benciloxiimino]-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi}-*N,N*-dimetil-acetamida (156mg) por hidrogenación para dar *rac*-2-[(2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-*N,N*-dimetil-acetamida (82mg) como un diasterómero individual.

MS (ESI): 424,5 MH⁺.

Ejemplo 49

10 *rac*-9-Metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina, diastereoisómeros (2*S*,3*S*,11*bS*) y (2*R*,3*S*,11*bS*)

a) *rac*-(3*S*,11*bS*)-9-Metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona-*O*-bencil-oxima
15

Este compuesto se obtuvo como se ha descrito en el Ejemplo 45b a partir de *rac*-(3*S*,11*bS*)-8-hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona-*O*-bencil-oxima (200mg) por tratamiento con terc-butolato potásico (90mg) y 2-cloroetil-metiléter (0,09mL) en DMF (6mL) para dar *rac*-(3*S*,11*bS*)-9-metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona-*O*-bencil-oxima (88mg) como una goma amarilla.

25 MS (ESI): 501,5 MH⁺.

b) *rac*-9-Metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina, diastereoisómeros (2*S*,3*S*,11*bS*) y (2*R*,3*S*,11*bS*)

182

180

Este compuesto se obtuvo a partir de *rac*-(3*S*,11*bS*)-9-metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona *O*-bencil-oxima (81mg) por hidrogenación como se ha descrito en el Ejemplo 45d para dar *rac*-9-metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilamina como el diastereómero (2*R*,3*S*,11*bS*) (6mg, no caracterizado), y el diastereómero (2*S*,3*S*,11*bS*) (35mg); MS (ESI): 397,4 MH^+ .

10

Ejemplo 50

rac-2-(2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-etanol, diastereoisómeros (2*S*,3*S*,11*bS*) y (2*R*,3*S*,11*bS*)

a) *rac*-(3*S*,11*bS*)-8-(2-Benciloxi-etoxi)-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona-*O*-bencil-oxima

Este compuesto se obtuvo como se ha descrito en el Ejemplo 45b a partir de *rac*-(3*S*,11*bS*)-8-hidroxi-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona *O*-bencil-oxima (105mg) por tratamiento con *tert*-butilato de potasio (31mg) y 2-bromoetil-benciléter (0,05mL) en DMF (4mL) para dar *rac*-(3*S*,11*bS*)-8-(2-benciloxi-etoxi)-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona-*O*-bencil-oxima (113mg) como una goma amarilla.

MS (ESI): 577,4 (MH^+).

b) *rac*-2-(2-Amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-iloxi)-etanol,

1153

diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS)

Este compuesto se obtuvo a partir de rac-(3S,11bS)-8-(2-benciloxi-etoxi)-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona-O-bencil-oxima
5 (105mg) por hidrogenación como se ha descrito en el Ejemplo 45d para dar rac-2-(2-amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi)-etanol como el diastereoisómero (2R,3S,11bS) (8mg);
MS (ESI): 383,3 (MH⁺) y el diastereómero (2S,3S,11bS) (43
10 mg). MS (ESI): 383,3 (MH⁺).

Ejemplos galénicos

Ejemplo A

Comprimidos de cubierta pelicular que contienen los
siguientes ingredientes pueden ser elaborados de manera
15 convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
 Cubierta pelicular:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg

182

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

El principio activo se tamiza y se mezcla con la celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polovinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato sódico de almidón y estearato magnésico y
5 se comprime para producir núcleos de 120 o 350mg respectivamente. Los núcleos se laquean con una solución ac./suspensión de la cubierta pelicular antes mencionada.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes
10 se elaboran de manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto of fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan y se mezclan y se llenan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente
15 composición:

<u>Ingredientes</u>	
Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg

~~ASG~~

Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s.p pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

El principio activo se disuelve en una mezcla de poli-
lietilenglicol 400 y agua para inyectables (part). El pH se
ajusta hasta 5,0 mediante ácido acético. El volumen se
ajusta hasta 1,0ml por adición de la cantidad residual de
5 agua. La solución se filtra, se llena en viales usando una
cantidad apropiada y se esteriliza.

Ejemplo D

Las cápsulas blandas de gelatina que contienen los si-
guientes ingredientes pueden ser elaboradas de manera con-
10 vencional:

Ingredientes

Contenido de la cápsula

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

Cápsula de Gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (ma- teria seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg

Óxido de hierro amarillo 1,1 mg

El principio activo se disuelve en un fundidor caliente de otros ingredientes y la mezcla se llena en cápsulas de gelatina blandas de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blandas llenas se tratan de acuerdo con los procedimientos usuales.

Ejemplo E

Sobres que contienen los siguientes ingredientes pueden ser elaborados de manera convencional:

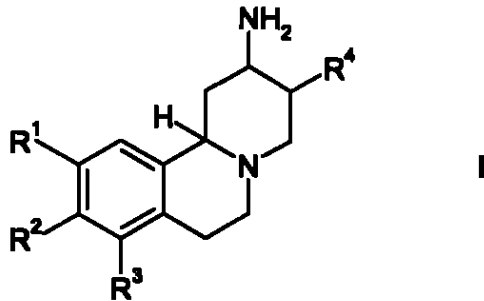
Ingredientes

Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL pH 102)	1400,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Aditivos Saborizantes	1,0 mg

El principio activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se llenan en los sobres.

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general



en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno o metoxi;

5 R^2 se selecciona del grupo consistente en hidroxilo,

alcoxi inferior, siempre y cuando R^2 no sea metoxi cuando R^1 es metoxi,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

10 hidroxilo, alcoxi inferior, benciloxi,

amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a

tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alco-

xi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,

15 tetrazolilo,

$-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 o 2 y en donde R^8

y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, al-

quilo inferior o tetrazolilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo

de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6

20 miembros que puede contener un heteroátomo adicional selec-

cionado de N, O o S, y que puede ser sustituido por alquilo

inferior,

$-O-(CH_2)_n-COOR^{10}$, en donde n es 1 ó 2 y R^{10} es hidrógeno

ó alquilo inferior,

-O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, en donde p es 1 ó 2 y en donde R¹¹ es alquilo inferior,

-O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior,

5 -NR¹³R¹⁴, en donde R¹³ es hidrógeno o alquilo inferior y R¹⁴ es alquilo inferior o bencilo, y

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es alquilo inferior o tetrazolilo;

R³ se selecciona del grupo consistente en
10 hidrógeno,

hidroxi,

alcoxi inferior,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, benciloxi,

15 amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a

tres grupos seleccionados de alquilo inferior, alco-

xi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,

tetrazolilo, y

20 -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, ó R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por al-

25 quilo inferior,

-O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, en donde n es 1 ó 2 y R¹⁰ es hidrógeno ó alquilo inferior,

-O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, en donde p es 1 ó 2 y en donde R¹¹ es alquilo inferior,

-O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior,

-NR¹³R¹⁴, en donde R¹³ es hidrógeno o alquilo inferior y
5 R¹⁴ es alquilo inferior o bencilo, y

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es alquilo inferior o tetrazolilo;

R⁴ es



o

10 en donde

R⁵ es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; o

R⁵ también puede ser hidrógeno cuando R² es seleccionado del grupo consistente en
15

-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, -O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, -O-SO₂-R¹², -NR¹³R¹⁴,

-NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵ y alcoxi inferior que es mono- o disustituido por un grupo seleccionado de hidroxilo, benciloxi,
20 amino, alquilamino, dialquilamino o ciano;

R⁶ es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo;

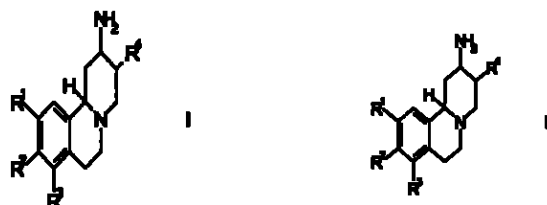
R⁷ es seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno y
25

halogenoalquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

5 R⁴ es



O

y en donde

R⁵ se selecciona del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo;

R⁶ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; y

R⁷ se selecciona del grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno y halogenoalquilo inferior.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R² se selecciona del grupo consistente en

20 hidroxí,
alcoxi inferior, siempre y cuando R² no sea metoxi cuando R¹ es metoxi,
alcoxi inferior mono- o disustituido por
hidroxí, alcoxi inferior, benciloxi,
25 amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionado de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior,

tetrazolilo,

5 $-O-(CH_2)_m-C(O)-NR^8R^9$, en donde m es 1 ó 2 y en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

$-O-(CH_2)_n-COOR^{10}$, en donde n es 1 ó 2 y R^{10} es hidrógeno ó alquilo inferior,

15 $-O-(CH_2)_p-NH-C(O)-OR^{11}$, en donde p es 1 ó 2 y en donde R^{11} es alquilo inferior,

$-O-SO_2-R^{12}$, en donde R^{12} es alquilo inferior,

$-NR^{13}R^{14}$, en donde R^{13} es hidrógeno o alquilo inferior y R^{14} es alquilo inferior o bencilo, y

20 $-NH-CO-(CH_2)_q-R^{15}$, en donde q es 1 ó 2 y en donde R^{15} es alquilo inferior o tetrazolilo;

y R^3 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, hidroxi y alcoxi inferior.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 se selecciona del grupo consistente en

hidroxi,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, benciloxi, amino, ciano, fenil o tetrazolilo,

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior,

-O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, en donde n es 1 ó 2 y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior,

10 -O-(CH₂)_p-NH-C(O)-OR¹¹, en donde p es 1 ó 2 y en donde R¹¹ es alquilo inferior,

-O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior,

-NR¹³R¹⁴, en donde R¹³ es hidrógeno o alquilo inferior y R¹⁴ es alquilo inferior o bencilo, y

15 -NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es alquilo inferior o tetrazolilo.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² es hidroxilo o alcoxi inferior mono- o disustituido por hidroxilo, benciloxi, amino, ciano, fenilo o tetrazolilo.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² es -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^2 es

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo.

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es -O-(CH₂)_n-COOR¹⁰, en donde n es 1 ó 2 y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es -O-SO₂-R¹², en donde R¹² es alquilo inferior.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es -NH-CO-(CH₂)_q-R¹⁵, en donde q es 1 ó 2 y en donde R¹⁵ es alquilo inferior o tetrazolilo.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones de 1 a 10, en donde R³ es hidrógeno.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R³ se selecciona del grupo consistente en

hidroxi,

alcoxi inferior,

alcoxi inferior mono- o disustituido por

hidroxi, alcoxi, benciloxi,

amino, alquilamino, dialquilamino, ciano,

fenilo no sustituido, fenilo sustituido de uno a tres grupo seleccionados del alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenoalquilo in-

ferior,

tetrazolilo, y

-O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno a los que se une forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior, y

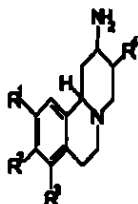
10 R² es hidroxí o alcoxi inferior.

13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, ó 12, en donde R³ es hidroxí o alcoxi inferior mono- o disustituido por hidroxí, alcoxi, benciloxi o fenilo.

15 14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 12, en donde R³ es -O-(CH₂)_m-C(O)-NR⁸R⁹, en donde m es 1 ó 2 y en donde R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o tetrazolilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen
20 forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y que puede ser sustituido por alquilo inferior.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 12 a 14, en donde R² es metoxi.

25 16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, en donde R⁴ es

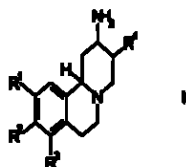


R⁵ se selecciona del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo; y

R⁶ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, halógeno y cicloalquilo.

17. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16, en donde R⁵ es alquilo inferior o halogenoalquilo inferior, y R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior.

10 18. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R⁴ es



y R⁷ es alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno o halogenoalquilo inferior.

15 19. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 ó 18, en donde R⁷ es alquilo inferior.

20 20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, seleccionados del grupo consistente en:

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-9-(2-amino-etoxi)-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

25 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-

a) isoquinolin-9-ol,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-9-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-

5 ilamina,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -3-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propionitrilo,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol

Clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-metil-

acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -N-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -10-metoxi-9-metilamino-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2,9-diamina,

Clorhidrato de ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-(2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-N-metil-acetamida,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-(2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2-(2-amino-10-metoxi-3-

m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-etanol,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-1-morfolin-4-il-etanona,

(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etanol,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propan-1,3-diol,

Clorhidrato de (2R,3S,11bS)- y (2S,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-1-morfolin-4-il-etanona,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

Metil éster del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-3-(4-fluorometil-piridin-2-il)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

197

- rac*- (2S,3S,11bS) -2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-ol,
rac-2- (2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi) -acetamida,
5 diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS),
rac-2- ((2S,3S,11bS) -2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-
iloxi) -*N,N*-dimetil-acetamida,
rac-9-metoxi-8- (2-metoxi-etoxi) -3-*m*-tolil-
10 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
ilamina, diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS),
rac-2- (2-amino-9-metoxi-3-*m*-tolil-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi) -etanol,
diastereoisómeros (2S,3S,11bS) y (2R,3S,11bS),
15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, seleccionados del grupo consistente en:

- Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -3- (2,5-
20 dimetil-fenil) -10-metoxi-9- [2- (1H-tetrazol-5-il) -etoxi] -
1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
ilamina,

- Clorhidrato del ácido (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - [2-
amino-3- (2,5-dimetil-fenil) -10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
25 hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] -acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) -2- [2-
amino-3- (2,5-dimetil-fenil) -10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] -*N*- (1H-

220

tetrazol-5-il)-acetamida,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetamida,

5 Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-3-(2,5-dimetil-fenil)-10-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-metil-acetamida,

10 Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-N-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,

15 Clorhidrato del ácido (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético,

Clorhidrato de (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-[2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-N-(2H-tetrazol-5-il)-acetamida,

20 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido metanosulfónico,

(2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

25 (2S,3S,11bS)- y (2R,3R,11bR)-2-(2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi)-etanol,

199

Clorhidrato de (2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2 - (2-amino-10-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi) - acetamida,

(2S,3S,11bS) y (2R,3R,11bR) - 2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il) - 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-ol,

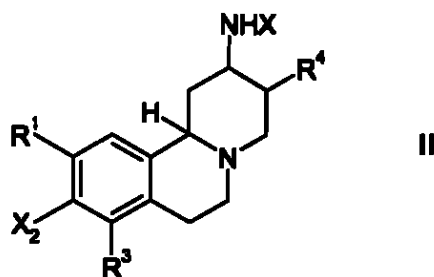
(2S,3S,11bS) - y (2R,3R,11bR) - 2 - [2-amino-10-metoxi-3-(4-metil-piridin-2-il) - 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi] - etanol,

10 rac-2 - ((2S,3S,11bS) - 2-amino-9-metoxi-3-m-tolil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-8-iloxi) - N,N-dimetil-acetamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22. Un proceso para la elaboración de compuestos de
15 fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, cuyo proceso comprende

a) convertir un compuesto de la fórmula

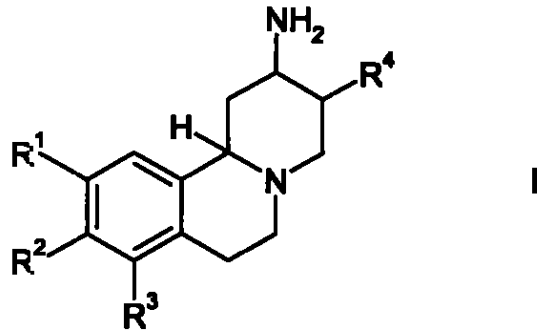


en donde X es hidrógeno o terc-butoxicarbonilo, X₂ es -OH ó -NH₂, R¹ y R⁴ con como se ha definido en la reivindicación 1, y R³ es hidrógeno, por transformación de la cadena lateral en un compuesto de la fórmula

202

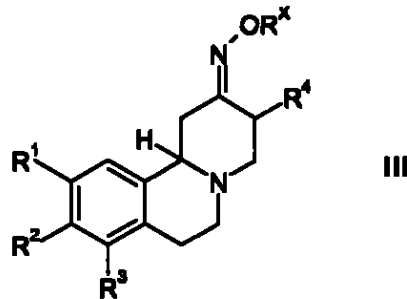
200

5



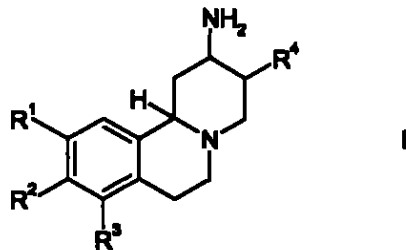
en donde R^1 , R^2 y R^4 se definen como en la reivindicación 1 y R^3 es hidrógeno, o alternativamente,

b) convertir un compuesto de la fórmula



10

en donde R^x es hidrógeno o bencilo y desde R^1 hasta R^4 son como se han definido en la reivindicación 1, por reducción catalítica del hidrógeno a un compuesto de la fórmula



en donde R^1 a R^4 se definen como en la reivindicación 1,

15

y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula a una sal farmacéuticamente aceptable.

23. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente

203

201

aceptable.

24. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades
5 que están asociadas con DPP-IV.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, enfermedad inflamatoria del intestino, encefalitis periaxialis de la esclerótica, artritis reumatoide, Colitis Ulcerosa, Enfermedad del Crohn, psoriasis, liquen plano, hipertrofia benigna de próstata, hipertensión, enfermedades en donde un agente diurético tiene un efecto beneficioso, obesidad, y/o síndrome metabólico o protección de células β
10
15

204

202

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-05-03-309
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 22860

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Traspaso' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza.

Basilea, Suiza, este día 03-10-2005 (día tercero de octubre de dos mil cinco)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2005 No. 300

(firma: ilegible)

Notario Público

206

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

849301

2001 MAY -4 P 12: 06

Aneta Salazar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Bem
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

204

Caso 22860

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

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

Daniel Hunziker, químico, ciudadana suizo
Buerklistrasse 14
CH-4313 Moehlin, Suiza

Bernd Kuhn, químico, ciudadano alemán
Sonnmatweg 42
CH-4410 Liestal, Suiza

Bernd Michael Loeffler, médico, ciudadano alemán
Industriestrasse 27
CH-6300 Zug, Suiza

Fabienne Ricklin, químico, ciudadano francés
6 Impasse des cerisiers
F-68490 Hombourg, Francia

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

203

205

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

Derivados de benzoquinolicina sustituidos

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

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
22860 EP	30.11.2004	04106191.2

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

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

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

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

803

206

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

Se requiere legalización
Firmas ver el lado contrario

Firmado en Basilea, Suiza el 29 de agosto de 2005

(firma: ilegible)	Markus Boehringer
(firma: ilegible)	Daniel Hunziker
(firma: ilegible)	Bernd Kuhn
(firma: ilegible)	Bernd Michael Loeffler
(firma: ilegible)	Fabienne Ricklin
(firma: ilegible)	Hans Peter Wessel

Legalización

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

Markus Boehringer, químico
Daniel Hunziker, químico
Bernd Kuhn, químico
Bernd Michael Loeffler, médico

207

Fabienne Ricklin, químico
Hans Peter Wessel, químico

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

Basilea, Suiza 27 de septiembre de 2005
No. 15'215

(firma: ilegible)
Heidi Fischer

Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 3 de abril de 2007, en
la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res.
2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE 1989
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

212

Colombia

Case 22860

208

Declaration

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

F. Hoffmann-La Roche AG

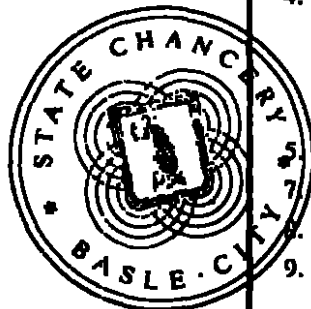
of Basle/Switzerland.

Basle, Switzerland, 03-10-2005 (third day of October two thousand five)

Dr. P. Kuster
MKW

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

Leg. Prot. 2005 No. 300



APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuster*

3. in his/her function as *Advokat und Notar*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified *4 Okt. 2005*

5. in Basel (Date)

6. on

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

8. no.

9. Seal / stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer
Heidi Fischer

210

Assignment

209

I/WE, the undersigned

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

Daniel Hunziker, chemist, a Swiss citizen
 Buerkdistrasse 14
 CH-4313 Moeclin, Switzerland

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
 Sonnmattweg 42
 CH-4410 Liestal, Switzerland

Bernd Michael Loeffler, physician, a German citizen
 Industriestrasse 27
 CH-6300 Zug, Switzerland

Fabienne Ricklin, chemist, a French citizen
 6 Impasse des cerisiers
 F-68490 Hombourg, France

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

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

Substituted benzoquinolizine derivatives

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

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
22860 EP	30.11.2004	04106191.2

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.

Notarization required
 Signatures see reverse side

212

Signed at Basel, Switzerland on August 29, 2005

Markus Boehringer

Markus Boehringer

Daniel Hunziker

Daniel Hunziker

Bernd Kuhn

Bernd Kuhn

Bernd Michael Loeffler

Bernd Michael Loeffler

Fabienne Ricklin

Fabienne Ricklin

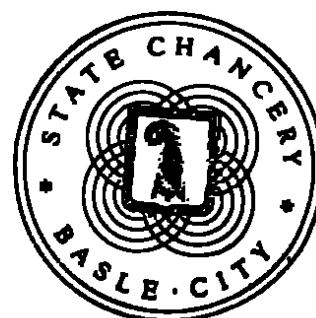
Hans Peter Wessel

Hans Peter Wessel

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Markus Boehringer, chemist
Daniel Hunziker, chemist
Bernd Kuhn, chemist
Bernd Michael Loeffler, physician
Fabienne Ricklin, chemist
Hans Peter Wessel, chemist



in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basel, Switzerland 29. Sep. 2005

No.

N° 275

State Chancery of the
Canton of Basel-Stadt

Heidi Fischer
Heidi Fischer



No. 07-055876-00000-0000

Fecha: 2007-06-01 16:27:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 212



**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] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 67
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

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

Fecha _____

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio-214-

2020
Bogotá D.C.,

21

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

REFERENCIA	Radicación No.	7 55676
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/012436
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	3422
	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,

30 JUL 2007

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

adpa11