



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 740**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04739825 .0**
96 Fecha de presentación : **11.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1638968**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **Hexahidropiridoisoquinolinas como inhibidores de la DPP-IV.**

30 Prioridad: **20.06.2003 EP 03013405**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2009

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Boehringer, Markus;**
Kuhn, Bernd;
Luebbers, Thomas;
Mattei, Patrizio;
Narquizian, Robert y
Wessel, Hans, Peter

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 327 740 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Hexahidropiridoisoquinolinas como inhibidores de la DPP-IV.

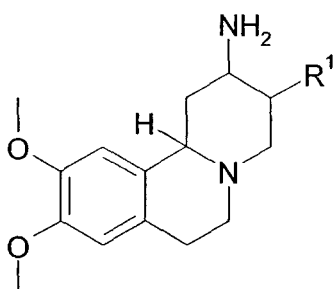
5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de la pirido[2,1-a]isoquinolina, a su obtención y a su uso como medicamentos.

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

10

15

20

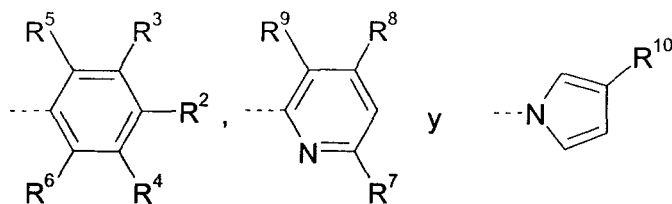


25 en la que

R¹ se elige entre

30

35



40

R² es hidrógeno o alcoxi C₁-C₉;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean todos hidrógeno;

45

R⁷, R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₉, hidroxialquilo C₁-C₉ o alquilo C₁-C₉ halogenado; con la condición de que R⁷, R⁸ y R⁹ no sean todos hidrógeno;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₉ o alquilo C₁-C₉ halogenado;

50

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55

60

65

La enzima dipeptidil-peptidasa IV (EC.3.4.14.5, abreviada en los siguiente con las siglas DPP-IV) interviene en la regulación de las actividades de diversas hormonas. En particular, la DPP-IV degrada eficaz y rápidamente el péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), que es uno de los estimulantes más potentes de la producción y secreción de insulina. La inhibición de la DPP-IV potenciaría el efecto del GLP-1 endógeno y conduciría a mayores concentraciones de insulina en plasma. En los pacientes que sufren trastornos de tolerancia de glucosa y diabetes mellitus de tipo 2, una concentración más elevada de insulina en plasma moderaría el peligro de la hiperglucemia y por consiguiente reduciría el riesgo de lesión en los tejidos. Por ello se ha sugerido que los inhibidores de la DPP-IV son los fármacos indicados para el tratamiento del trastorno en la tolerancia de la glucosa y de la diabetes mellitus del tipo 2 (p.ej. Villhauer, WO98/19998). Otras referencias técnicas referidas a este contexto podrán encontrarse en los documentos siguientes WO 99/38501, DE 19616486, DE 19834591, WO 01/40180, WO 01/55105, US 6110949, WO 00/34241, US6011155, US 6172081 y WO 03/055881.

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

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

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

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

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

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

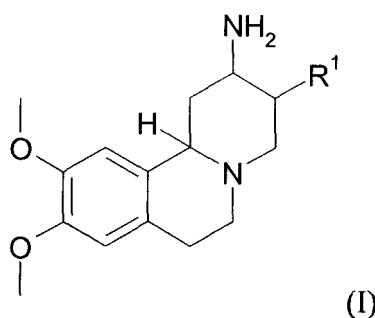
El término “alquilo inferior halogenado” indica un grupo alquilo inferior en el que por lo menos uno de los hidrógenos del grupo alquilo inferior se ha sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con mayor preferencia flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenado preferidos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

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

El término “cicloalquilo” indica un resto carbocíclico monovalente de tres a seis, con preferencia de tres a cinco átomos de carbono. Este término se ilustra además con los restos por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, siendo preferidos el ciclopropilo y el ciclobutilo. Tales restos cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos, con independencia entre sí, por alquilo inferior o por halógeno.

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

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



ES 2 327 740 T3

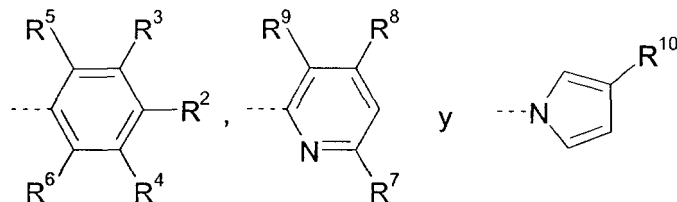
en la que

R¹ se elige entre

5

10

15



R² es hidrógeno o alcoxi C₁-C₉;

20 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean todos hidrógeno;

25 R⁷, R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₉ o alcoxi C₁-C₉; con la condición de que R⁷, R⁸ y R⁹ no sean todos hidrógeno;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₉ o alquilo C₁-C₉ halogenado;

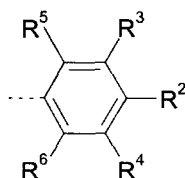
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

En una forma de ejecución, R¹ es

35

40



45 en la que R² es hidrógeno o alcoxi C₁-C₉ y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean todos hidrógeno.

50 El resto alcoxi C₁-C₉ preferido R² es metoxi.

Los restos alquilo C₁-C₉ preferidos de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son el metilo, etilo e isopropilo, siendo especialmente preferido el metilo. El resto alquilo C₁-C₉ halogenado preferido de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es el fluormetilo. El resto halógeno preferido de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es el cloro. El resto cicloalquilo preferido de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es el ciclopropilo.

55

En una forma de ejecución preferida, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno y R³ es alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado, halógeno o cicloalquilo, siendo especialmente preferidos el alquilo C₁-C₉, por ejemplo metilo o etilo, el alquilo C₁-C₉ halogenado, por ejemplo fluormetilo o el halógeno, por ejemplo cloro.

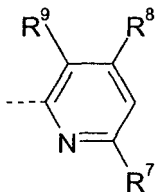
60 En otra forma de ejecución preferida, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R³ y R⁶ con independencia entre sí son alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado, halógeno o cicloalquilo, siendo especialmente preferido el alquilo C₁-C₉, por ejemplo metilo o el halógeno, por ejemplo cloro.

65

ES 2 327 740 T3

En otra forma de ejecución de la presente invención, R¹ es

5



10

en la que R⁷, R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₉, hidroxialquilo C₁-C₉ o alquilo C₁-C₉ halogenado; con la condición de que R⁷, R⁸ y R⁹ no sean todos hidrógeno.

15

Los restos alquilo C₁-C₉ preferidos de R⁷, R⁸ y R⁹ son el metilo y el etilo, siendo especialmente preferido el metilo. El resto alcoxi C₁-C₉ preferido de R⁷, R⁸ y R⁹ es el metoxi.

20

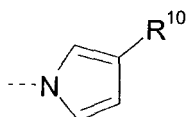
En una forma preferida de ejecución, R⁷ y R⁹ son hidrógeno y R⁸ es alquilo C₁-C₉, por ejemplo metilo o etilo, o alcoxi C₁-C₉, por ejemplo metoxi.

25

En otra forma preferida de ejecución, R⁷ y R⁹ son hidrógeno y R⁸ es alquilo C₁-C₉ halogenado, por ejemplo fluormetilo.

En otra forma de ejecución más de la presente invención, R¹ es

30



35

en la que R¹⁰ es alquilo C₁-C₉ o alquilo C₁-C₉ halogenado.

40

Los restos alquilo C₁-C₉ preferidos R¹⁰ son el metilo y el etilo, siendo especialmente preferido el metilo. El resto alquilo C₁-C₉ halogenado preferido R¹⁰ es el fluormetilo.

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

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

45

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

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

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

50

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

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

55

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

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

60

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

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

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

65

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

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

ES 2 327 740 T3

rac-9,10-dimetoxi-3 β -(5-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
5 9,10-dimetoxi-3(R)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
9,10-dimetoxi-3(S)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(R)-ilamina,
10 *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
15 *rac*-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(4-etil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(4-etil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
20 *rac*-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(3-ciclopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
25 *rac*-3 β -(6-metoxi-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(2,5-dimetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(3-isopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
30 *rac*-3 β -(3-ciclopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
rac-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,
35 *rac*-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(4-metoxi-2-metil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-pirrol-1-il)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
40 clorhidrato de la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -
ilamina,
clorhidrato de la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -
45 ilamina,
clorhidrato de la *rac*-3 β -(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]iso-
quinolin-2 α -ilamina,
50 *rac*-3 β -(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ila-
mina,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula general (I) son los elegidos entre el grupo formado por:
9,10-dimetoxi-3(R)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
60 9,10-dimetoxi-3(S)-m-tolil-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
9,10-dimetoxi-3(S)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(S)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
9,10-dimetoxi-3(R)-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b(R)-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(S)-ilamina,
65 *rac*-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,
rac-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina,

ES 2 327 740 T3

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

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

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

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

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

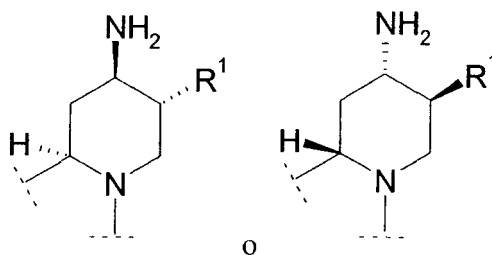
rac-3 β -(3-fluormetil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,

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

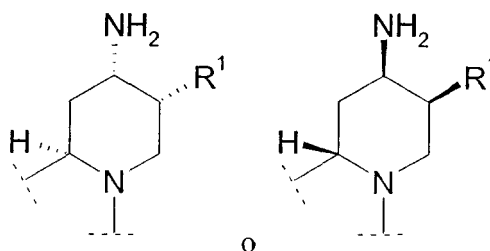
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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



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



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

65

ES 2 327 740 T3

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

5

Esquema 1

10

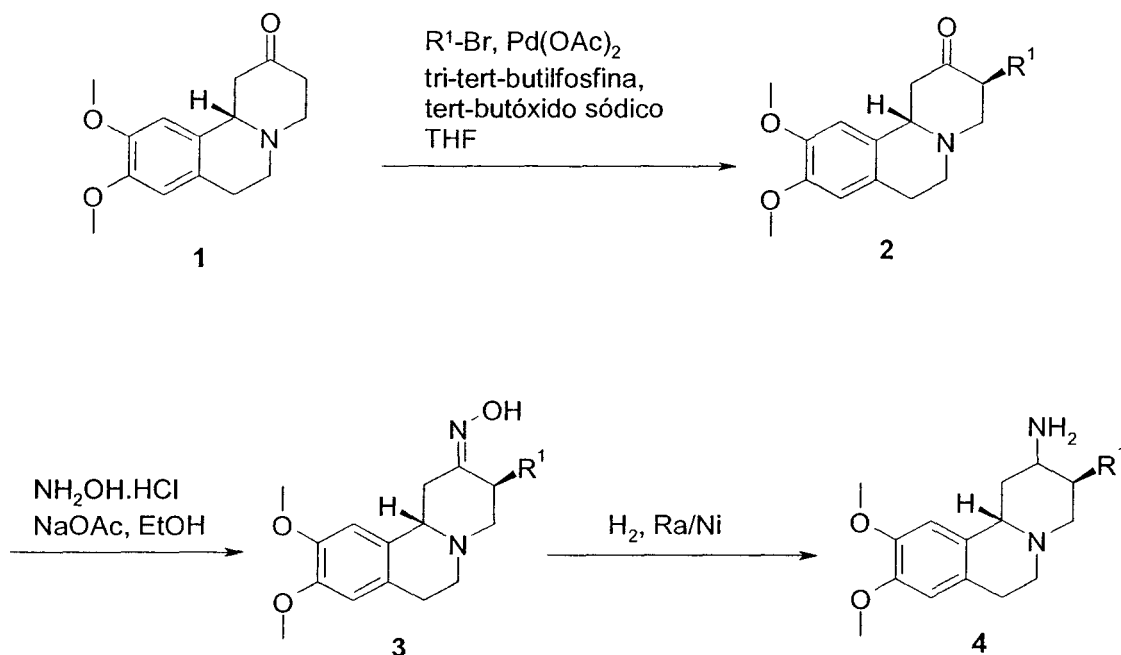
15

20

25

30

35



40

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

45

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

50

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

55

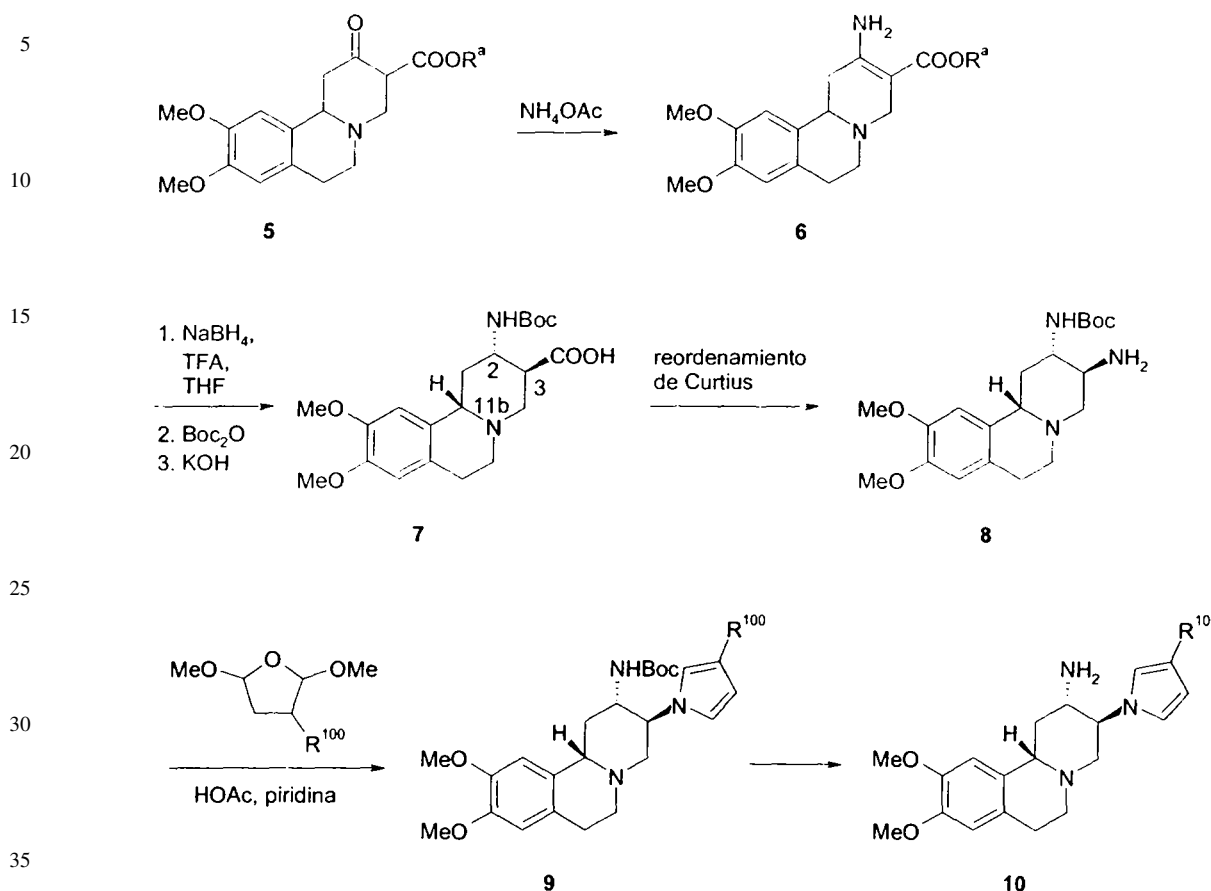
60

65

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

ES 2 327 740 T3

Esquema 2



R^a = metilo o etilo; R¹⁰⁰ = R¹⁰ o C(O)-R¹⁰¹, siendo R¹⁰¹ = H, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado.

La síntesis de los derivados pirrol-1-ilo 10 se describe en el esquema 2 y parte del β-cetoéster 5 (R^a = metilo o etilo), un compuesto bien conocido de la técnica (*Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 119). La reacción de 5 con acetato amónico en un disolvente, por ejemplo metanol, permite obtener el β-enamino-éster 6, que se reduce, con preferencia con borhidruro sódico/ácido trifluoroacético, para obtener el correspondiente β-amino-éster. A continuación se convierte el grupo amino en el carbamato de tert-butilo y se hidroliza el grupo éster utilizando una base, con preferencia el hidróxido sódico o potásico en una mezcla agua/tetrahidrofurano, para obtener el ácido 7. El isómero 2α,3β,11bβ de 7 es el producto predominante y se separa fácilmente de los demás diastereoisómeros posibles, p.ej. por cristalización.

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

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

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

ES 2 327 740 T3

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

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

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

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

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

La actividad de los inhibidores de la DPP-IV se comprueba con la DPP-IV natural humana obtenida a partir de plasma humano recogido o de DPP-IV humana recombinante. Se recoge el plasma humano citrato de diferentes donantes, se filtra a través de una membrana de 0,2 micras en condiciones estériles y se congelan bruscamente partes alícuotas de 1 ml que se almacenan seguidamente a -120°C hasta el momento de su utilización. En el ensayo colorimétrico de la DPP-IV se utilizan como fuente de enzima de 5 a 10 μl de plasma humano y en el ensayo fluorimétrico 1,0 μl de plasma humano en un volumen total de ensayo de 100 μl . Se clona el cDNA de la secuencia de aminoácidos de 31 a 766 de la DPP-IV humana, restringida en el extremo N terminal y el dominio transmembrana, con la *Pichia pastoris*. Se expresa la DPP-IV humana y se purifica del medio de cultivo empleando cromatografía de columna convencional, incluida la cromatografía de exclusión de tamaño y la cromatografía aniónica y catiónica. La pureza del preparación enzimático final de Coomassie blue SDS-PAGE es $> 95\%$. En el ensayo colorimétrico de la DPP-IV se utilizan como fuente de enzima 20 ng de la DPP-IV humana rec. y en el ensayo fluorimétrico 2 ng de la DPP-IV humana rec. en un volumen total de ensayo de 100 μl .

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

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

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

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

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

ES 2 327 740 T3

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

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

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

15

20

25

30

Ejemplo	IC₅₀ [μM]
2	0,029
9	0,0115
30	0,005
33	0,0054
35	0,0042

35

40

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

45

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

50

55

60

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

65

En calidad de adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad que se pretende controlar, la edad y el estado de salud del paciente concreto y del modo de administración y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma

ES 2 327 740 T3

en consideración una dosis diaria puede variar de 1 a 100 mg, en especial de 1 a 100 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso, el compuesto podrá administrarse en una o varias unidades de dosificación al día, p.ej. de 1 a 3 unidades de dosificación.

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

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

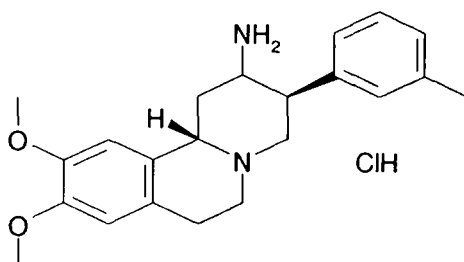
10

Ejemplos

Ejemplo 1

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

20



25

30

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

35

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

40

EM (ISP): 343,3 (M+H)⁺.

45

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

50

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

55

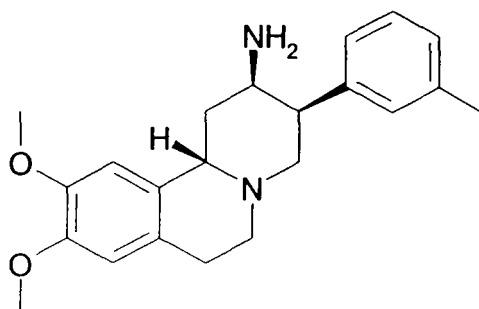
Se disuelven la *rac-9,10-dimetoxi-3β-m-tolil-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona* (62 mg), el NaOAc (16 mg) y el clorhidrato de la hidroxilamina (14 mg) en etanol (2 ml) y se agitan a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade agua (2 ml) y una aleación de Ni-Al (100 mg). A esta suspensión se le añade por goteo el NaOH en forma de solución acuosa al 32% (0,35 ml). Se desprende (libera) hidrógeno y la mezcla reaccionante se calienta. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade la misma cantidad de base y de aleación Ni-Al y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas más. Se filtra la mezcla reaccionante y se extrae la solución 3 veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía a través de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH al 25% en agua = 100/5/1) se obtiene el producto en forma de una mezcla de los diastereoisómeros cis y trans. Se disuelven las aminas en cloruro de metileno y se añade HCl en éter. Se evapora el disolvente, obteniéndose el producto (46 mg, 67%) en forma de sólido anaranjado.

60

EM (ISP): 353,3 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 2

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

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

EM (ISP): 352,4 (M+H)⁺.

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

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

EM (ISP): 367,4 (M+H)⁺.

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

A una solución de la oxima de la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -*m*-tolil-1,3,4,6,7,11 β -hexahidro-2H-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ona (30,2 g) en etanol/dioxano 1:1 (2400 ml) se le añade el Ni Raney húmedo (150 g). Se concentra la mezcla reaccionante y se carga con hidrógeno, se añade mediante jeringuilla el NH₄OH conc. (45 ml) y se inicia la hidrogenación. Pasadas 4,5 horas a 1,1 bar y temperatura ambiente se filtra la mezcla reaccionante a través de un filtro fino (¡atención!), se lava el catalizador con etanol y se concentra el líquido filtrado. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 95:5:0,5 y 90:10:0,9 de este modo se obtiene el compuesto epigrafiado (3,0 g) en forma de polvo amarillo. Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía.

EM (ISP): 353,4 (M+H)⁺.

ES 2 327 740 T3

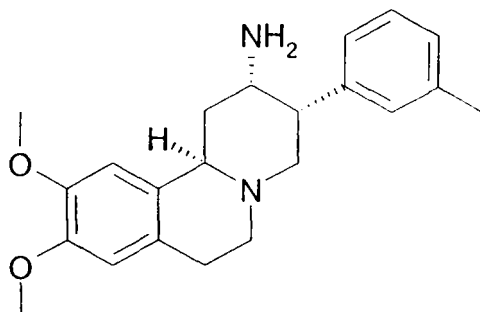
Ejemplo 3

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

5

10

15



20

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

25

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

Ejemplo 4

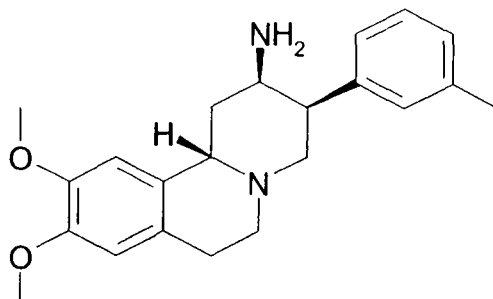
30

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

35

40

45



50

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

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

55

60

65

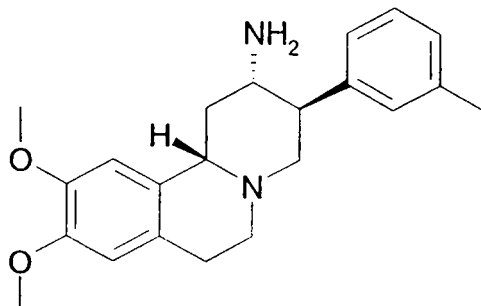
Ejemplo 5

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

5

10

15



20

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

25

EM (ISP): 353,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

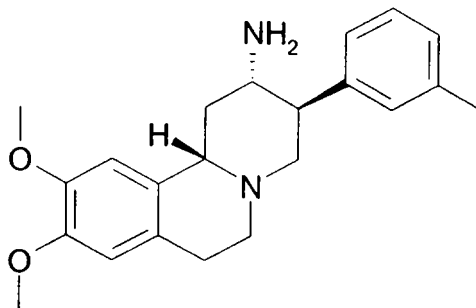
30

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

35

40

45



50

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

EM (ISP): 353,4 (M+H)⁺, [α]_D -57° (c 0,345, cloroformo).

55

60

65

ES 2 327 740 T3

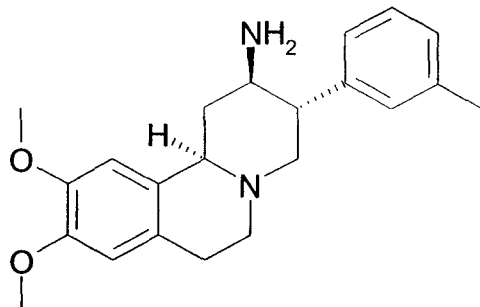
Ejemplo 7

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

5

10

15



20

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

25

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

Ejemplo 8

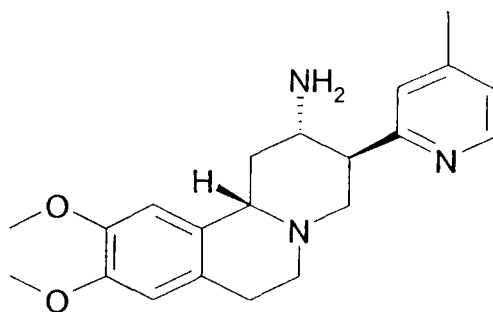
30

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

35

40

45



50

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

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

55

60

65

ES 2 327 740 T3

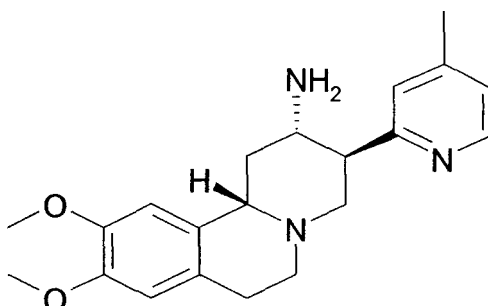
Ejemplo 9

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

5

10

15



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

20

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

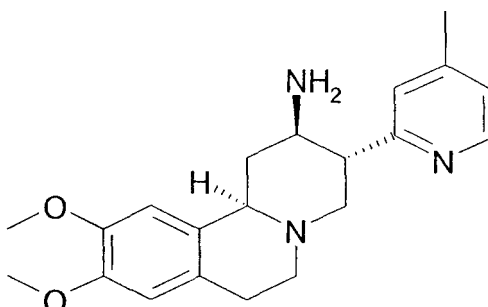
Ejemplo 10

25

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

30

35



40

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

45

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

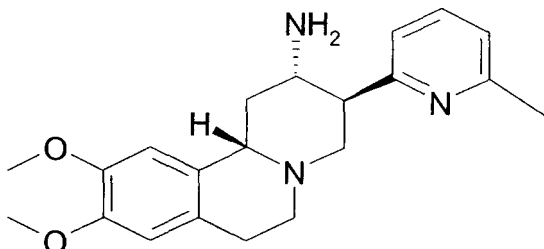
Ejemplo 11

50

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

55

60



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

65

EM (ISP): 354,4(M+H)⁺.

ES 2 327 740 T3

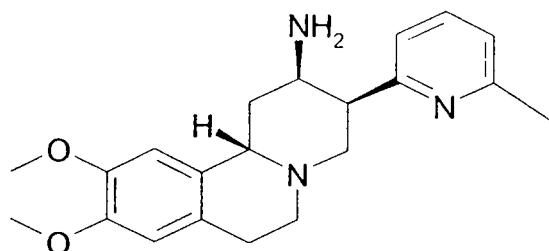
Ejemplo 12

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

5

10

15



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

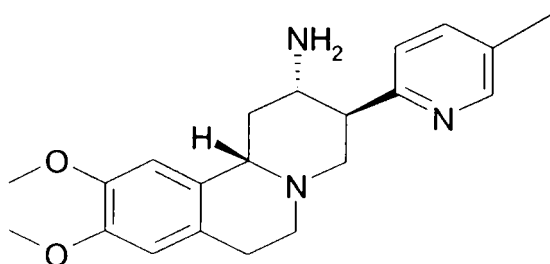
20 EM (ISP): 354,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

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

30

35



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

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

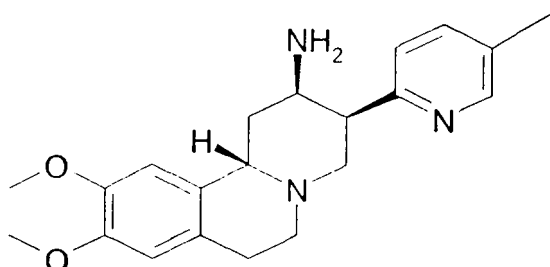
45 Ejemplo 14

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

50

55

60



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

65 EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

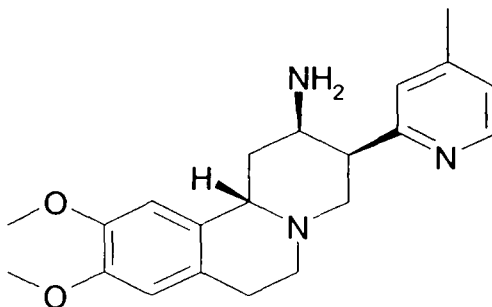
Ejemplo 15

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

5

10

15



20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo de color anaranjado. Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 8).

25

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

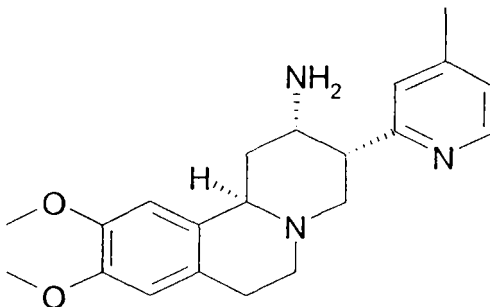
30

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

35

40

45



50

Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3 β -(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 β -ilamina (ejemplo 15) a través de una columna Chiralpak AD empleando como eluyente etanol al 20% en heptano. El tiempo de retención es de 200 minutos.

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

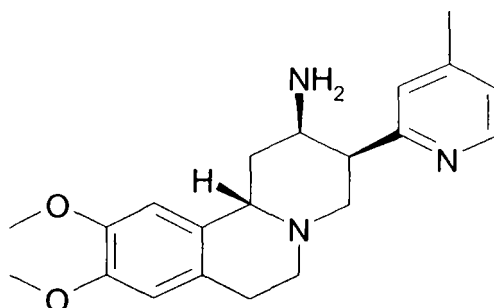
55

60

65

Ejemplo 17

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

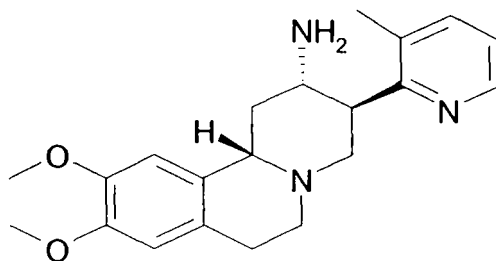


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber separado la *rac*-9,10-dimetoxi-3β-(4-metil-piridin-2-il)-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina (ejemplo 15) a través de una columna Chiralpak AD empleando como eluyente etanol al 20% en heptano. El tiempo de retención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

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺, [α]_D -127° (c 0,597, cloroformo).

25 Ejemplo 18

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

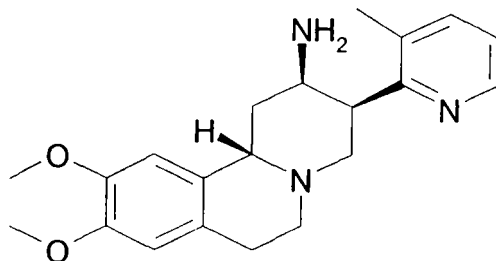


45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 19).

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

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



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

EM (ISP): 354,3 (M+H)⁺.

ES 2 327 740 T3

Ejemplo 20

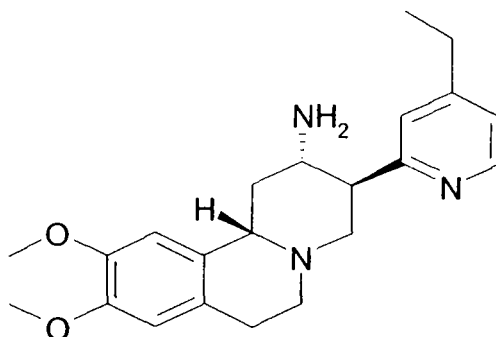
rac-3 β -(4-etil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11 β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina

5

10

15

20



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 21).

25

EM (ISP): 368,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

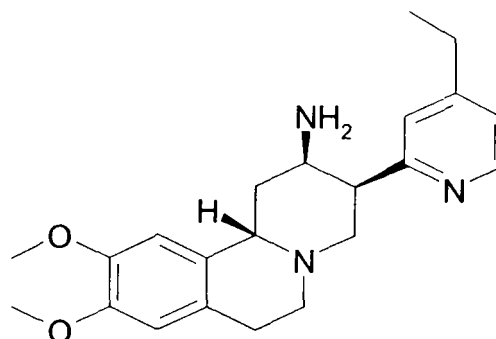
30

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

35

40

45



50

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

EM (ISP): 368,1 (M+H)⁺.

55

60

65

ES 2 327 740 T3

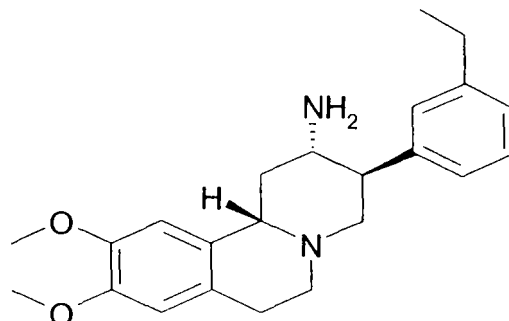
Ejemplo 22

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

5

10

15



20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 23).

25

EM (ISP): 367,4 (M+H)⁺.

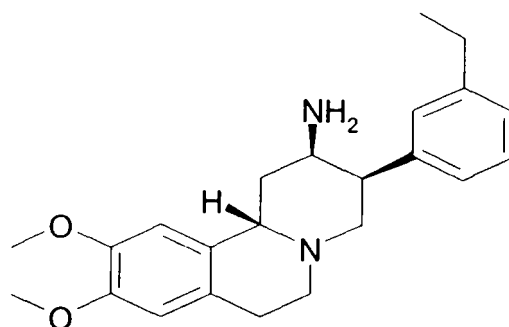
Ejemplo 23

30

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

35

40



45

50

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

EM (ISP): 367,4 (M+H)⁺.

55

60

65

ES 2 327 740 T3

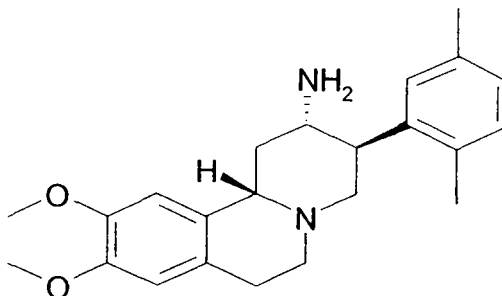
Ejemplo 24

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

5

10

15



20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 27).

25

EM (ISP): 367,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

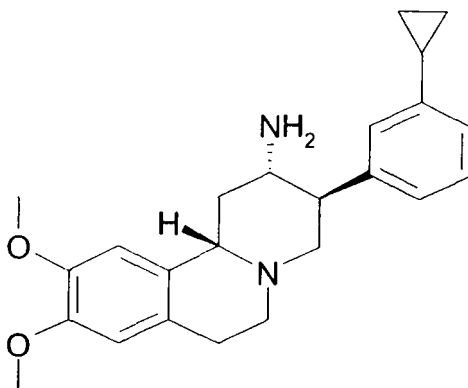
30

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

35

40

45



50

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

55

EM (ISP): 379,3 (M+H)⁺.

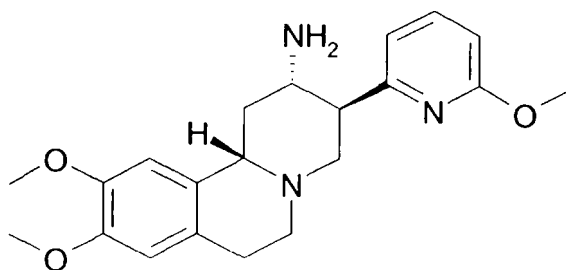
60

65

ES 2 327 740 T3

Ejemplo 26

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

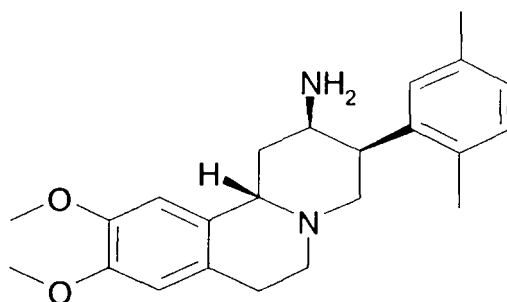


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate.

EM (ISP): 370,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

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

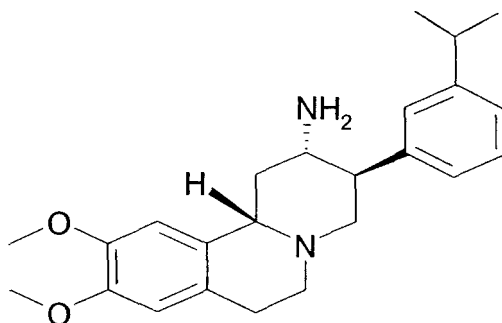


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en primer lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 24).

EM (ISP): 367,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

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



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

EM (ISP): 381,4 (M+H)⁺.

ES 2 327 740 T3

Ejemplo 29

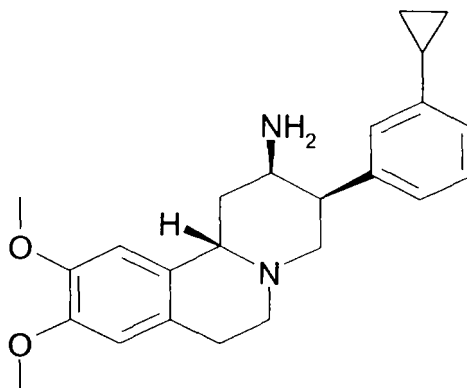
rac-3β-(3-ciclopropil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina

5

10

15

20



25

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

EM (ISP): 379,4 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 30

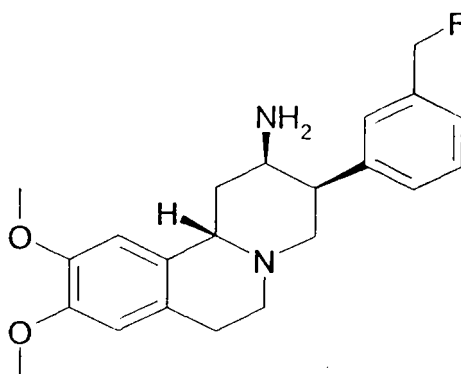
rac-3β-(3-fluorometil-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2β-ilamina

35

40

45

50



55

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

EM (ISP): 371,4 (M+H)⁺.

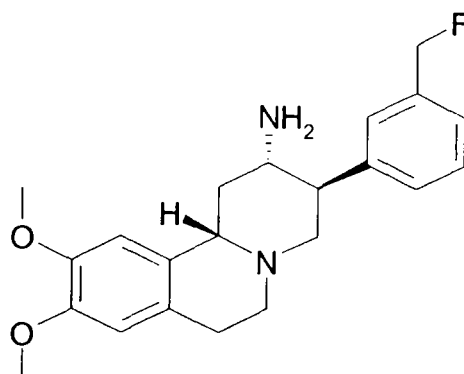
60

65

ES 2 327 740 T3

Ejemplo 31

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

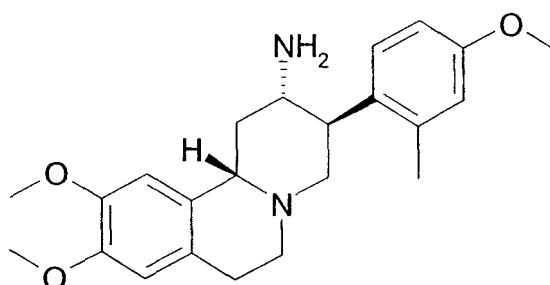


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate. Este producto se eluye en segundo lugar durante la cromatografía (ver ejemplo 30).

EM (ISP): 371,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

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

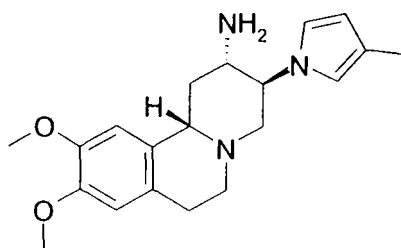


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2. Se obtiene en forma de polvo blanco mate.

EM (ISP): 383,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

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



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

Se agita a temperatura ambiente durante 5 h una mezcla de 9,10-dimetoxi-2-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de etilo (*Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 119; 4,00 g, 12,0 mmoles) y acetato amónico

ES 2 327 740 T3

(13,9 g, 180 mmoles) en metanol. Después de evaporar el disolvente se reparte el residuo entre diclorometano y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se seca la capa orgánica (MgSO_4) y se tritura con heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,71 g, 93%). Sólido blanco mate, EM (ISP) 333,2 (M+H)⁺.

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

A 0°C se añade ácido trifluoracético (120 ml) a una solución de 2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de etilo (6,90 g, 20,8 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml), pasados 30 min se trata la solución homogénea con borhidruro sódico (1,64 g, 41,5 mmoles) y se agita durante 40 min más. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y diclorometano. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra por evaporación. Se disuelve el residuo en diclorometano (80 ml) y se añade a temperatura ambiente una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (4,98 g, 22,8 mmoles) en diclorometano (50 ml). Se agita la solución durante una noche a temperatura ambiente, se concentra y se tritura el residuo en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,44 g, 83%). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 435,4 (M+H)⁺.

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

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

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

Se calienta a 80°C con una ligera corriente de nitrógeno durante 48 h una mezcla de ácido *rac-2 α -tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3 β -carboxílico* (6,91 g, 17,0 mmoles), difenilfosforil-azida (7,40 g, 25,6 mmoles), trietilamina (1,72 g, 17,0 mmoles), 2-(trimetilsilil)-etanol (30,2 g, 256 mmoles) y tolueno (40 ml). A continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se cromatografía el residuo (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 80:1:0,2) y se tritura las fracciones que contienen producto en hexano/acetato de etilo 1:1, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,22 g, 59%). Sólido blanco, EM (ISP) 522,4 (M+H)⁺.

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

Se calienta a 50°C durante 90 min una suspensión de *rac-(2 α -tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3 β -il)-carbamato de 2-trimetilsilanil-etilo* (5,22 g, 10,0 mmoles) en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 42 ml, 42 mmoles). Se concentra la solución resultante con vacío y se cromatografía ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0,25), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,59 g, 95%). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) 378,4 (M+H)⁺.

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

Se añade el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano-3-carbaldehído (73 mg, 0,41 mmoles) a una solución del *rac-(3 β -amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il)-carbamato de tert-butilo* (140 mg, 0,37 mmoles) en ácido acético (1,7 ml, 29 mmoles) y piridina (1,05 ml, 13 mmoles). Se calienta la solución homogénea a 100°C durante 90 min, después se concentra por evaporación y se cromatografía el residuo (SiO_2 , gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (75 mg, 44%). Sólido blanco, EM (ISP) 456,3 (M+H)⁺.

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

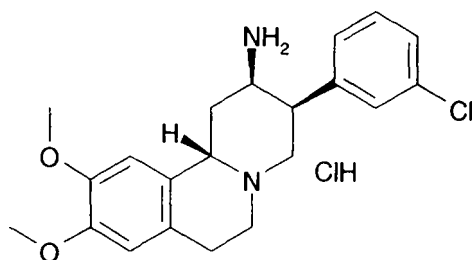
60 En ácido trifluoracético (1 ml) enfriado a 0°C se disuelve el *rac-[3 β -(3-formil-pirrol-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -il]-carbamato de tert-butilo* (75 mg, 0,17 mmoles), se trata con trietilsilano (55 mg, 0,46 mmoles), se agita a 0°C durante 1 h y se concentra con vacío. Por cromatografía del residuo (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (48 mg, 85%). Sólido blanco, EM (ISP) 342,2 (M+H)⁺.

65

ES 2 327 740 T3

Ejemplo 34

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



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

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

EM (ISP): 372,2 (M+H)⁺.

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

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

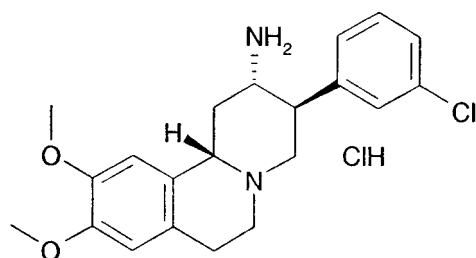
Se disuelve la *rac*-3 β -(3-cloro-fenil)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11 β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (60 mg, 0,16 mmoles) en metanol (10 ml) y cloruro de metileno (5 ml). Se añade el acetato amónico (248 mg, 3,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade el cianoborhidruro sódico (13 mg, 0,2 mmoles). Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ al 25% en agua = 97/3/0,5), obteniéndose el producto que se eluye en primer lugar como uno de los diastereoisómeros. Se disuelve en éter de dietilo y se le añade HCl en éter. Se evapora el disolvente, obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (22 mg, 33%).

EM (ISP): 372,3 (M+H)⁺.

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

Ejemplo 35

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



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

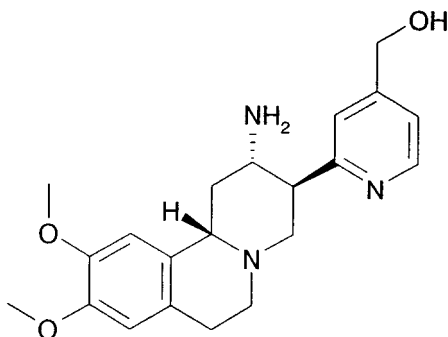
EM (ISP): 373,3 (M+H)⁺.

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

ES 2 327 740 T3

Ejemplo 36

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



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

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

EM (ISP): 302,0, 304,1 (M+H)⁺.

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

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

EM (ISP): 483,4 (M+H)⁺.

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

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

EM (ISP): 369,1 (M+H)⁺

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

Se prepara este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 2b partiendo de la *rac*-3 β -(4-hidroximetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11 β -hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (4,6 g), clorhidrato de la hidroximi-

ES 2 327 740 T3

lamina (0,954 g) y acetato sódico (1,12 g) en etanol (140 ml) obteniéndose la oxima de la *rac*-3β-(4-hidroximetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona (4,67 g) en forma de cristales ligeramente amarillos.

5 EM (ISP): 384,3 (M+H)⁺

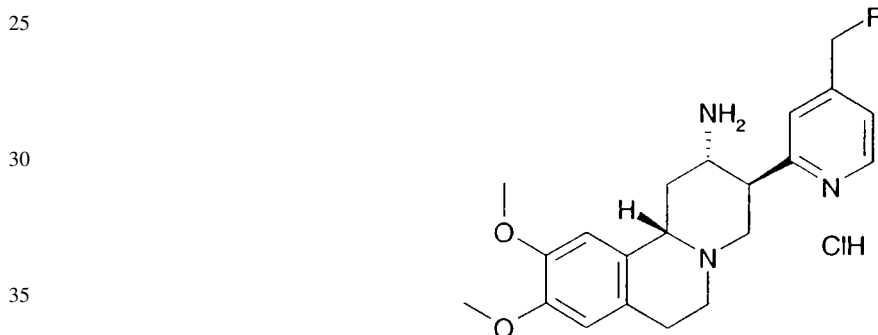
e) *rac*-[2-(2α-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3β-il)-piridin-4-il]-metanol

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

15 EM (ISP): 370,3 (M+H)⁺

Ejemplo 37

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



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

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

50 EM (ISP): 470,3 (M+H)⁺

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

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

65 EM (ISP): 472,4 (M+H)⁺

ES 2 327 740 T3

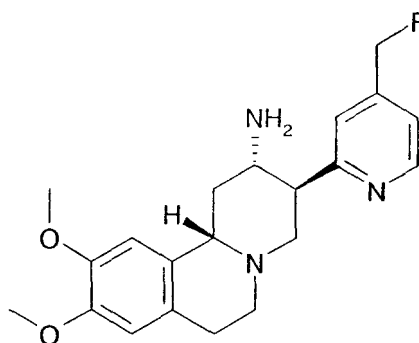
c) *Clorhidrato de la rac-3β-(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina*

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

EM (ISP): 372,1 (M+H)⁺

Ejemplo 38

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



Se filtra una solución del clorhidrato de la *rac-3β-(4-fluormetil-piridin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11bβ-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2α-ilamina* (0,040 g) en metanol/agua 1:1 (5 ml) a través de una resina básica de intercambio iónico (IRA-400) empleando como eluyente el mismo disolvente. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,025 g) en forma de espuma de color anaranjado.

EM (ISP): 372,1 (M+H)⁺

Ejemplos galénicos

Ejemplo A

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

Ingredientes	por tableta	
Núcleo:		
Compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg

ES 2 327 740 T3

Película de recubrimiento:

	Hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
5	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
10	Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
	Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

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

20 Ejemplo B

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

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

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

Ejemplo C

45 Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

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

60 Se disuelve el principio activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH 5,0 añadiendo ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml añadiendo la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un utillaje adecuado y se esteriliza.

65

ES 2 327 740 T3

Ejemplo D

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

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

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

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

Ejemplo E

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

	Ingredientes	
50	Compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
	Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
55	Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
	Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
60	Estearato magnésico	10,0 mg
	Aditivos saborizantes	1,0 mg

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

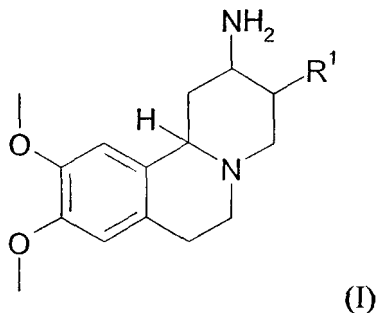
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)

5

10

15



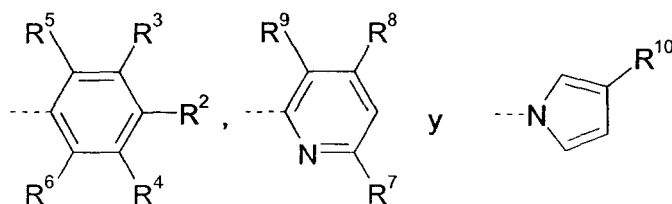
20

en la que

R¹ se elige entre

25

30



35

R² es hidrógeno o alcoxi C₁-C₉;

40

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean todos hidrógeno;

R⁷, R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₉, hidroxialquilo C₁-C₉ o alquilo C₁-C₉ halogenado; con la condición de que R⁷, R⁸ y R⁹ no sean todos hidrógeno;

45

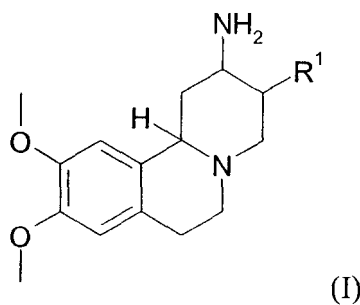
R¹⁰ es alquilo C₁-C₉ o alquilo C₁-C₉ halogenado;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50

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

55



60

65

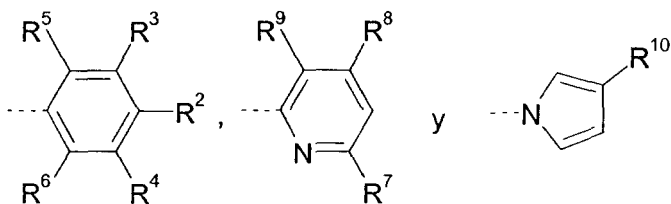
ES 2 327 740 T3

en la que

R¹ se elige entre

5

10



15

R² es hidrógeno o alcoxi C₁-C₉;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado, halógeno o cicloalquilo; con la condición de que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ no sean todos hidrógeno;

20

R⁷, R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₉ o alcoxi C₁-C₉ con la condición de que R⁷, R⁸ y R⁹ no sean todos hidrógeno;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₉ o alquilo C₁-C₉ halogenado;

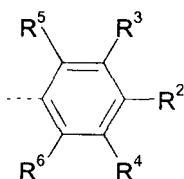
25

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, en la que R¹ es

30

35



40

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

4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que R², R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno y R³ es alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado, halógeno o cicloalquilo.

45

5. Compuestos según la reivindicación 4, en los que R², R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno y R³ es alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado o halógeno.

50

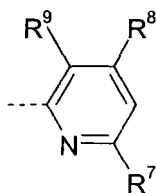
6. Compuestos según la reivindicación 3, en los que R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R³ y R⁶ con independencia entre sí son alquilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₉ halogenado, halógeno o cicloalquilo.

7. Compuestos según la reivindicación 3, en los que R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno y R³ y R⁶ con independencia entre sí son alquilo C₁-C₉ o halógeno.

55

8. Compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, en los que R¹ es

60



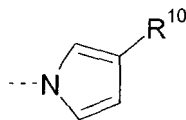
65

y R⁷, R⁸ y R⁹ tienen los significados definidos en las reivindicaciones 1 ó 2.

ES 2 327 740 T3

9. Compuestos según la reivindicación 8, en los que R⁷ y R⁹ son hidrógeno y R⁸ es alquilo C₁-C₉ o alcoxi C₁-C₉.

10. Compuestos según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R¹ es



y R¹⁰ tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 ó 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 327 740 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

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

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

35

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

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

40

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

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

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

45

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

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

50

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

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

55

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

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

60

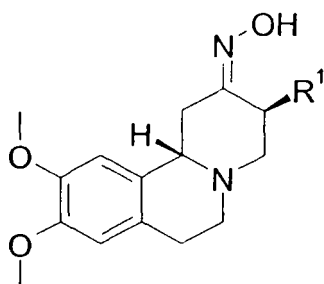
rac-9,10-dimetoxi-3 β -(3-metil-pirrol-1-il)-1,3,4,6,7,11b β -hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2 α -ilamina,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65

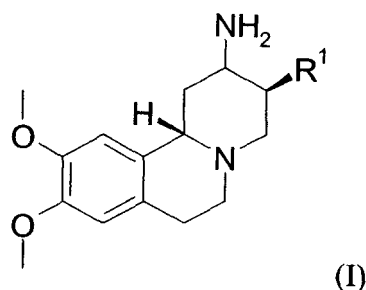
ES 2 327 740 T3

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



en la que R¹ tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 ó 2;

en un compuesto de la fórmula (I)



35 en la que R¹ tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 ó 2.

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

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

45 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para uso como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el trastorno en la tolerancia de la glucosa, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la hipertensión, las enfermedades en las que un agente diurético pueda tener un efecto beneficioso, la obesidad y/o el síndrome metabólico o la protección de las células β .

50 17. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el trastorno en la tolerancia de la glucosa, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la hipertensión, las enfermedades en las que un agente diurético pueda tener un efecto beneficioso, la obesidad y/o el síndrome metabólico o la protección de las células β .

55

60

65