



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0411713-1 B1

(22) Data do Depósito: 11/06/2004

(45) Data de Concessão: 10/07/2018



(54) Título: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM OS MESMOS, MÉTODO PARA TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM DPP-IV E SUA UTILIZAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07D 471/06; A61P 3/10

(30) Prioridade Unionista: 20/06/2003 EP 03013404.3

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

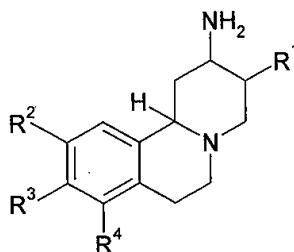
(72) Inventor(es): MARKUS BOEHRINGER; BERND KUHN; PATRIZIO MATTEI; ROBERT NARQUIZIAN

13

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM OS MESMOS, MÉTODO PARA
TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO
ASSOCIADAS COM DPP-IV E SUA UTILIZAÇÃO

5 Refere-se a presente invenção a novos derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina, à sua manufatura e ao seu uso como medicamentos.

Com particularidade, a invenção refere-se aos compostos da fórmula (I



10

em que

R^1 é $-C(O)-N(R^5)R^6$ ou $-N(R^5)R^6$;

R^2 , R^3 e R^4 são, cada um deles, independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, 15 alcoxila inferior ou alquenila inferior, em que alquila inferior, alcoxila inferior e alquenila inferior podem opcionalmente ser substituídos por alcóxicarbonil inferior, arilo ou heterociclil;

R^5 é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior halogenado ou cicloalquila; 20

R^6 é alquilsulfonyl inferior, alquilsulfonyl inferior halogenado, cicloalquilsulfonyl, alquilcarbo-

11

nil inferior, alquilcarbonil inferior halogenado, cicloalquilcarbonil; ou

R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formam anel heterocíclico saturado ou não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos contendo opcionalmente um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo o dito anel heterocíclico opcionalmente mono-, di-, ou trissubstituído, independentemente, com alquila inferior, alquila inferior halogenado, oxo, dióxido e/ou ciano; e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

A enzima dipeptidil peptidase IV (EC.3.4.14.5, que passa a ser doravante abreviada para DPP-IV) está envolvida na regularização das atividades de vários hormônios. Em particular, a DPP-IV degrada eficiente e rapidamente o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), que é um dos mais potentes estimuladores de produção e secreção de insulina. A inibição de DPP-IV irá potencializar o efeito do GLP-1 endógeno, e conduzirá a concentrações de insulina de plasma mais altas. Em pacientes que sofrem de tolerância a glicose prejudicada e diabetes mellitus do tipo 2, concentração de insulina de plasma mais alta irá moderar a perigosa hiperglicemia e, conseqüentemente, reduzirá o risco de danificação dos tecidos. Conseqüentemente, os inibidores de DPP-IV foram sugeridos como candidatos a drogas para o tratamento de tolerância a glicose prejudicada e diabetes mellitus do tipo 2 (por exemplo, Villhauer,

15

WO98/19998). Outro estado da técnica relacionado pode ser encontrado em WO 99/38501, DE 19616486, DE 19834591, WO 01/40180, WO 01/55105, US 6110949, WO 00/34241 e US6011155.

5 Os inventores descobriram novos inibidores de DPP-IV que baixam muito eficientemente os níveis de glicose no sangue. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção são de utilidade para o tratamento e/ou profilaxia de diabetes, particularmente diabetes
10 mellitus não dependentes de insulina, e/ou tolerância a glicose prejudicada, bem como outras condições em que a amplificação da ação de um peptídeo normalmente desativado por DPP-IV proporciona um benefício terapêutico. Surpreendentemente, os compostos da presente invenção
15 também podem ser utilizados no tratamento e/ou profilaxia de obesidade, enfermidade inflamatória do intestino, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, e/ou síndrome metabólica ou proteção de célula β . Além disso, os compostos da presente invenção podem ser usados como agentes
20 diuréticos e para o tratamento e/ou profilaxia de hipertensão. Inesperadamente, os compostos da presente invenção exibem propriedades terapêuticas e farmacológicas aperfeiçoadas, em comparação com outros inibidores de DPP-IV conhecidos na técnica, tais como, por exemplo,
25 xemplo, no contexto relacionado com farmacocinética e biodisponibilidade.

A não ser que de outro modo indicado, as definições seguintes são expostas para ilustrarem e de-

16

finirem o significado e escopo dos vários termos utilizados para descreverem a invenção neste contexto.

Neste relatório, o termo "inferior" é usado para significar um grupo que consiste de um a seis, de preferência de um a quatro, átomos de carbono.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, com o flúor, bromo e o cloro sendo preferidos. O halogênio de maior preferência é flúor.

O termo "alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático de cadeia ramificada ou normal, monovalente, saturado, de um a vinte átomos de carbono, preferentemente de um a dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono. O termo "alquila inferior", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de alquila monovalente de cadeia ramificada ou normal de um a seis átomos de carbono, preferentemente de um a quatro átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo, e assemelhados. Os resíduos de alquila inferior preferíveis compreendem metilo e etilo, em que o metilo é especialmente preferido.

O termo "alquila inferior halogenado" refere-se ao grupo de alquila em que pelo menos um dos hidrogênios do grupo de alquila inferior é substituído

por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de alquila inferior halogenado preferidos estão trifluorometil, difluorometil, fluorometil e clorometil, em que o fluorometil é especialmente preferido.

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é alquila. O termo "alcoxila inferior" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é alquila inferior. Exemplos de grupos de alcoxila inferior são, por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo e hexiloxilo, em que o metoxilo é especialmente preferido.

O termo "alcoxicarbonilo inferior" refere-se ao grupo R'-O-C(O)-, em que R' é alquila inferior.

O termo "arilo" refere-se a um radical mono- ou policarboxílico monovalente aromático, tal como fenilo ou naftilo, preferentemente fenilo, que poderá ser opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído, independentemente, por alquila inferior, alcoxila inferior, halo, ciano, azida, amino, alquil amino di-inferior ou hidroxila.

O termo "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico monovalente de três a seis, preferentemente de três a cinco átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e cicloexilo, em que o ciclopropilo e ciclobutilo são preferidos.

O termo "heterociclil" refere-se a um resíduo N-heterocíclico aromático ou saturado de 5- ou 6- elementos, que poderá opcionalmente conter um outro átomo de nitrogênio ou oxigênio, tal como imidazolil, pirazolil, tiazolil, piridil, pirimidil, morfolino, piperazino, piperidino ou pirrolidino, preferentemente piridil, tiazolil ou morfolino. Esses anéis heterocíclicos podem opcionalmente ser mono-, di- ou tri-substituídos, independentemente, por alquila inferior, alcoxila inferior, halo, ciano, azido, amino, dialquila inferior amino ou hidroxilo. O substituinte preferível é alquila inferior, com metilo sendo o preferido.

O termo "um anel heterocíclico saturado ou não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos que contém opcionalmente um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre" refere-se a um anel heterocíclico não-aromático, sendo o dito anel heterocíclico opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituído, independentemente, com alquila inferior, alquila inferior halogenado, oxo, dioxo e/ou ciano. Esses anéis heterocíclicos saturados são, por exemplo, pirrolidinil, piperidinil, azepanil, [1,2]tiazinanil, [1,3]oxazinanil, oxazolidinil, tiazolidinil ou azetidil. Exemplos desses anéis heterocíclicos não-saturados são 5,6-diidro-1H-piridin-2-ona, pirrolinil, tetraidropiridina ou diidropiridina.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" abrange sais dos compostos da fórmula (I) com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido salicílico, ácido p-toluenossulfônico, e outros semelhantes, que são ácidos não tóxicos para os organismos vivos. Os sais com ácidos preferidos são formatos, maleatos, citratos, cloridratos, bromidratos e sais de ácido metanossulfônico, em que os cloridratos são especialmente preferidos.

De acordo com uma concretização da presente invenção, R^1 é $-C(O)-N(R^5)R^6$. Em uma outra concretização, R^1 é $-N(R^5)R^6$.

Em uma outra concretização, R^2 , R^3 e R^4 são cada um deles, independentemente, hidrogênio, hidroxila, alcoxila inferior, ou alcoxila inferior substituído por arilo, por heterociclil ou por alcóxicarbonil inferior. Os resíduos de arilo preferíveis em R^2 , R^3 e R^4 são fenilo ou fenilo substituído por alquilamino diinferior ou por ciano. Os resíduos de heterociclil preferíveis em R^2 , R^3 e R^4 são morfolino, piridil, tiazolil ou tiazolil substituído por alquila inferior. Os resíduos de alcóxicarbonil inferior preferíveis em R^2 , R^3 e R^4 são metóxicarbonil e etóxicarbonil.

Em uma outra concretização, R², R³ e R⁴ são cada um deles, independentemente, hidrogênio, hidroxila ou alcoxila inferior.

Em uma concretização preferível, o resíduo R² é alcoxila inferior, preferencialmente metoxila, alcoxila inferior, preferentemente metoxila, hidrogênio ou hidroxila. Com maior preferência o resíduo R² é metoxila.

Em uma outra concretização preferível, o resíduo R³ é alcoxila inferior, com metoxilo, etoxilo, propoxilo, n-butoxilo e isobutoxilo sendo preferidos, ou hidrogênio ou hidroxilo. O resíduo R³ de maior preferência é metoxilo ou hidroxilo, com metoxilo sendo especialmente preferido.

Em uma outra concretização preferida, o resíduo R⁴ é alcoxila inferior, preferentemente metóxila, hidrogênio ou hidroxila. O resíduo R⁴ de maior preferência é hidrogênio.

De acordo com uma concretização, R⁵ é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior halogenado ou cicloalquila. Resíduos de alquila inferior preferíveis em R⁵ são metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo e tert-butilo, com metilo e etilo sendo especialmente preferidos. Os resíduos R⁵ de alquila inferior halogenado preferíveis são fluorometil, 2-fluoroetil e 3-fluoropropil, com fluorometil sendo especialmente preferido. Os resíduos R⁵ de cicloalquila preferidos são ciclopropilo não-substituído e ciclo-

21

butilo não-substituído. Preferentemente, R⁵ é hidrogênio, alquila inferior tal como metilo ou alquila inferior halogenado tal como fluorometilo.

Em uma concretização, R⁶ é alquilsulfonyl inferior, alquilsulfonyl inferior halogenado, cicloalquilsulfonyl, alquilcarbonil inferior, alquilcarbonil inferior halogenado, cicloalquilcarbonil. Resíduos R⁶ alquilsulfonyl inferior preferíveis são metilsulfonyl, etilsulfonyl e propilsulfonyl, com metilsulfonyl e etilsulfonyl sendo especialmente preferidos. Os resíduos R⁶ de alquilcarbonil inferior preferíveis são metilcarbonil, etilcarbonil e propilcarbonil, com metilcarbonil e etilcarbonil constituindo-se naqueles especialmente preferidos. Os resíduos R⁶ de alquilsulfonyl inferior halogenado preferíveis são etilsulfonyl e propilsulfonyl. Os resíduos R⁶ de alquilcarbonil inferior halogenado preferíveis compreendem pentafluoroetilsulfonyl e 2,2,2-trifluoroetilsulfonyl. Os resíduos R⁶ de cicloalquilsulfonyl preferíveis são ciclopropilsulfonyl e ciclobutilsulfonyl. Os resíduos R⁶ de cicloalquilcarbonil preferíveis compreendem ciclopropilcarbonil e ciclobutilcarbonil.

De acordo com uma concretização preferida, R⁶ é alquilsulfonyl inferior, preferentemente etilsulfonyl, ou alquilcarbonil inferior, preferentemente etilcarbonil, ou cicloalquilcarbonil, preferentemente ciclopropilcarbonil.

22

De acordo com uma outra concretização, R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formam um anel heterocíclico saturado ou não saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, preferentemente enxofre, sendo o dito anel heterocíclico opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituído, preferentemente mono- ou di-substituído, independentemente, com alquila inferior or, tal como metil ou etil, alquila inferior halogenado tal como fluorometil, oxo, dioxo e/ou ciano.

Ainda de acordo com uma outra concretização, R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formam um anel heterocíclico saturado ou não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos contendo opcionalmente um átomo de enxofre ou um átomo de oxigênio como um outro heteroátomo no anel, sendo o dito anel heterocíclico opcionalmente mono- ou di-substituído, independentemente, com alquila inferior tal como metilo ou etilo, alquila inferior halogenado tal como fluorometil, oxo, dioxo e/ou ciano.

De acordo com uma concretização preferida, R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados são pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 4-metil-pirrolidin-2-ona, 4-etil-pirrolidin-2-ona, 3-metil-pirrolidin-2-ona, 5-metil-pirrolidin-2-ona, 4-fluoro-metil-pirrolidin-2-ona, pirrolidina-2-carbonitrilo, piperidina, piperidin-2-ona, 4-metil-

piperidin-2-ona, 5-metil-piperidin-2-ona, 5,6-didro-1H-
piridin-2-ona, tiazolidin-3-il, 1,1-dioxo-1,2-
tiazolidin-2-il, 1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il, azetid-
ne, azepan-2-ona, oxazolidin-2-ona, 5-metil-oxazoli-
5 din-2-ona, 5-fluorometil-oxazolidin-2-ona, ou
[1,3]oxazinan-2-ona. Com maior preferência, R⁵ e R⁶ em
conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão
fixados são tiazolidin-3-il, piperidin-2-ona, 4-metil-
pyrrolidin-2-ona, 4-fluorometil-pirrolidin-2-ona, 5,6-
10 diidro-1H-piridin-2-ona, 5-metil-piperidin-2-ona, 5-
metil-oxazolidin-2-ona e 1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il.

Ainda em uma outra concretização, a pre-
sente invenção refere-se a compostos da fórmula I, em
que R¹ é -C(O)-N(R⁵)R⁶ ou -N(R⁵)R⁶; R² é alcoxila inferi-
15 or tal como metoxilo; R³ é alcoxila inferior tal como
metoxilo; e R⁴ é hidrogênio; e R⁵ e R⁶ em conjunto com o
átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formam
um anel heterocíclico saturado ou não-saturado de 4-,
5-, 6- ou 7-elementos contendo opcionalmente um átomo
20 de enxofre como um outro heteroátomo no anel, sendo o
dito anel heterocíclico opcionalmente mono- ou bi-
substituído, independentemente, com alquila inferior
tal como metilo ou etilo, alquila inferior halogenado,
tal como fluorometilo, oxo, dioxo e/ou ciano.

25 Os compostos da fórmula geral (I) de pre-
ferência são aqueles selecionados no grupo que consiste
de:

24

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

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

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

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

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

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

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

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

25

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

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

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

10 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-diidro-1H-pyridin-2-ona,

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

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

20 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]thiazinan-2-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

27

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

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

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

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

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

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

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

diidrocloridrato de (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,

diidrocloridrato de (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,

28

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

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

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

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

15 1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3-metil-pirrolidin-2-ona,

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

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

20 Os compostos da fórmula geral (I) especialmente preferidos são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de:

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

29

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

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

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

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

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

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

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

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

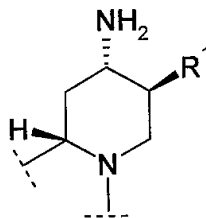
(R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetóxi-
1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-
il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,

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

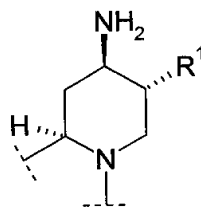
e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula geral I têm três
ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir
10 na forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de
diastereômeros, racematos, ou misturas de racematos di-
astereoisoméricos. A invenção abrange todas estas for-
mas.

Em uma concretização preferível, R¹, o
15 grupo de amino na posição 2 e o hidrogênio na posição
11b da espinha dorsal de pirido[2,1-a]isoquinolina es-
tão todos na configuração S, isto é,



Em uma outra concretização preferível, R¹,
20 o grupo de amino na posição 2 e o hidrogênio na posição
11b da espinha dorsal de pirido[2,1-a]isoquinolina são
todos na configuração R, isto é,



Deverá ser compreendido que os compostos da fórmula geral (I) na presente invenção podem ser derivados nos grupos funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta ao composto de origem in vivo.

A presente invenção também se refere a um processo para a manufatura dos compostos da fórmula I. Os compostos da presente invenção podem ser preparados como exposto adiante:

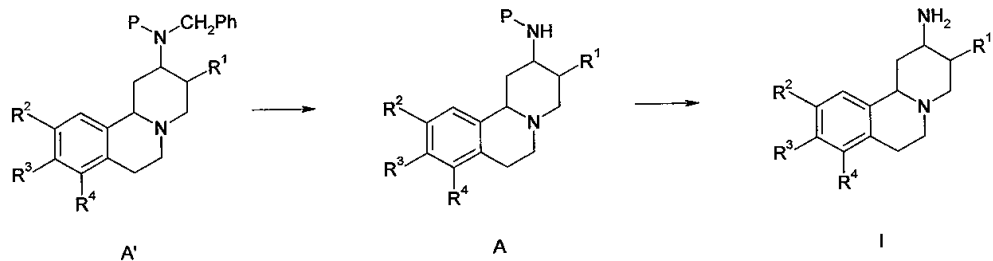
Nos esquemas de reação expostos em seguida (Esquemas 1 a 6), os substituintes R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ têm os significados tais como definidos anteriormente, a não ser que de outro modo indicado.

Os compostos da fórmula geral I são sintetizados a partir do carbamato **A** por meio de métodos que são conhecidos na técnica, de preferência utilizando-se cloreto de hidrogênio em dioxana ou ácido trifluoroacético ou ácido trifluoroacético em diclorometano quando P é Boc. O carbamato **A** pode ser obtido a partir de N-benzilcarbamato **A'** por meio de métodos conhecidos na técnica, de preferência por meio de hidrogenação sob uma pressão de cerca de 3 bar, na presença de paládio

32

em carvão vegetal ativado, em um solvente tal como etanol (Esquema 1).

Esquema 1



P é um grupo de proteção amino adequado, tal como benziloxi-carbonil (Z), aliloxicarbonil (Aloc), e, de preferência, *tert*-butoxicarbonil (Boc).

A conversão de um composto da fórmula I é realizada por clivagem do grupo de proteção de amino.

5 A clivagem do grupo de proteção de amino pode ser realizada por meio de métodos convencionais, tais como se encontram descritos, por exemplo, em P. Kocienski, Protecting groups, Thieme Verlag Stuttgart New York 1994, páginas 192-201. De preferência, a clivagem do grupo

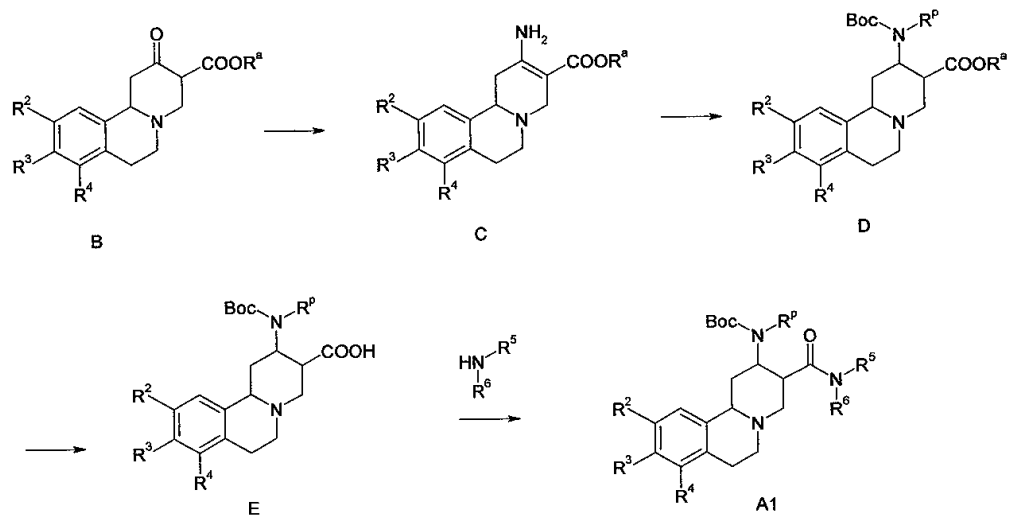
10 de proteção de amino é realizada sob condições ácidas. O grupo de proteção de amino é *tert*-butoxicarbonil, o qual pode ser clivado por meio de acidólise com ácidos fortes, tais como cloreto de hidrogênio ou ácido trifluoroacético, ou com ácidos de Lewis. De preferência,

15 ele é clivado com solução de cloreto de hidrogênio 4M em dioxana. Alternativamente, o grupo de proteção de amino é clivado por meio de hidrogenação catalítica sob

condições amplamente conhecidas daqueles versados na técnica.

A síntese dos derivados de amida **A1** encontra-se salientada no Esquema 2 e começa com o β -cetoéster **B** (R^a = metil or etil). Os compostos da fórmula **B** são amplamente conhecidos na técnica (por exemplo, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 119). A reação de **B** com acetato de amônio em um solvente, tal como metanol, produz o β -enamino-éster **C**, o qual é reduzido, de preferência com boroidreto de sódio/ ácido trifluoroacético, para o correspondente β -amino-éster. O grupo de amino é opcionalmente benzilado e então convertido para o *tert*-butil carbamato da fórmula **D**. O grupo éster de **D** é hidrolisado utilizando-se uma base, de preferência hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio em uma mistura de água /tetraidrofurano, para proporcionar o ácido **E**. O composto **E** é levado a reagir com uma amina apropriada na presença de um agente de acoplamento adequado, por exemplo, hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (HATU), e uma base, por exemplo, N-etildiisopropilamina, para proporcionar a amida **A2**.

Esquema 2



R^a = metil ou etil, R^p = H ou PhCH_2 .

A síntese de derivados de lactam ou sultam **A2** começa a partir de ácido carboxílico **E** e encontra-se salientado no Esquema 3. O ácido **E** é convertido para

5 carbamato **F** através de uma recomposição de Curtius, utilizando-se métodos conhecidos na técnica (por exemplo, *Tetrahedron* **1974**, 30, 2157 or *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3515). A amina **G** é produzida a partir do carbamato **F** por meio de métodos padrão (H_2 , Pd-C, ácido acético no caso de R^b = benzilo; $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$, $\text{Et}_4\text{NF}/\text{CH}_3\text{CN}$,

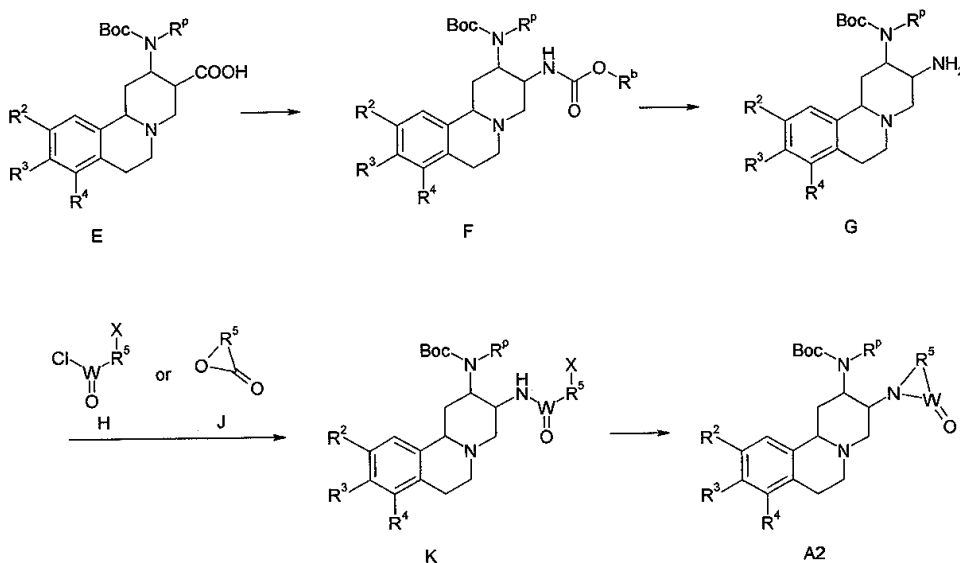
10 ou CsF/DMF no caso de R^b = $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$). A amina **G** é levada a reagir com ácido clorídrico, cloreto de sulfonil, ou cloroformato **H** na presença de uma base (por exemplo, trietilamina) para proporcionar amida ou sulfonamida **K**. Alternativamente, amida **K** é obtida a partir

15 de **G** mediante reação com lactona **J**, seguida por conver-

35

são do hidroxilo recém formado em um grupo retirante, utilizando-se métodos conhecidos na técnica. Finalmente, ciclização de **K** utilizando-se uma base, por exemplo, hidreto de sódio, em um solvente tal como N,N-dimetilformamida, opcionalmente na presença de iodeto de sódio, conduz a **A2**.

Esquema 3



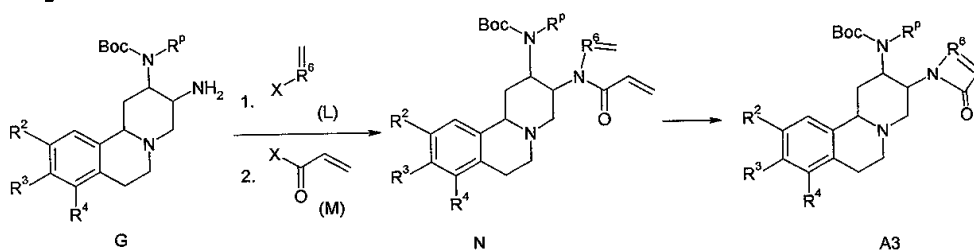
$R^b = \text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$ ou PhCH_2 ; $R^p = \text{H}$ ou PhCH_2 ; $W = \text{C}$ ou $\text{S}(=\text{O})$; $X =$ grupo retirante, por exemplo, Cl , Br , ou OTs .

Lactamas não-saturadas da fórmula **A3** são sintetizadas a partir da amina **G** de acordo com o Esquema 4. Desta maneira, a alquilação de **G** com halogeneto de alquila **L** (na presença de uma base, por exemplo, trietilamina), seguida por acilação (na presença de uma base, por exemplo, trietilamina) com halogeneto de acil

36

M, proporciona a amida **N**. O composto **N** é submetido a metatase de fechamento de anel (Acc. Chem. Res. **2001**, 34, 18), utilizando-se um catalisador de rutênio, por exemplo, bicloreto de bis(tricicloexilfosfina)-benzilidenorutênio(IV), e opcionalmente um ácido de Lewis, por exemplo, tetraisopropil-ortotitanato, para proporcionar **A3**.

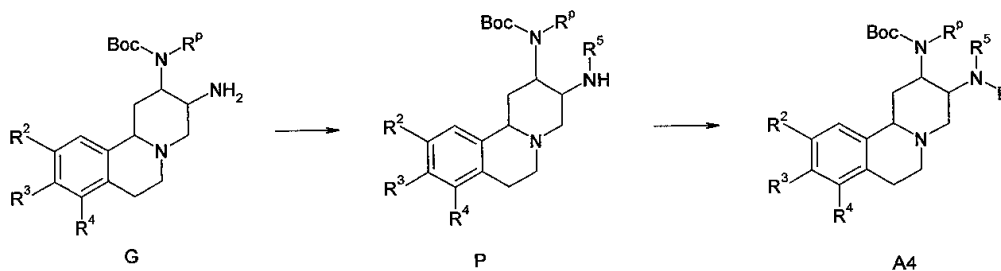
Esquema 4



R^P = H ou PhCH₂; X = grupo retirante, por exemplo. g., Cl ou Br.

10 As amidas e sulfonamidas da fórmula **A4** são preparadas de acordo com o Esquema 5 mediante tratamento da amina **G** (no caso de R⁵ = H) ou **P** (no caso de R⁵ ≠ H) com cloretos de ácidos ou cloretos de sulfonil apropriados. A transformação de **G** na amina secundária **P** é
15 realizada, por exemplo, por meio de alquilação, alquilação redutora, ou por acilação e subsequente redução, utilizando-se métodos conhecidos na técnica..

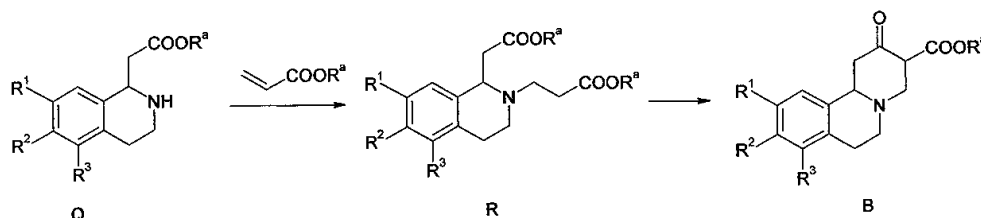
Esquema 5



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

O cetoéster **B** pode ser produzido a partir de 1,2,3,4-tetraidro-1-isoquinolinoacetato **Q** por meio do intermediário diéster **R** (Esquema 6), de acordo com procedimentos da literatura (por exemplo, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 119). Os compostos da formula **Q** são amplamente conhecidos na técnica e podem ser produzidos por meio de uma ampla variedade de métodos (por exemplo, *Synthesis* **1987**, 474 e pelas referências citadas no mesmo).

Scheme 6



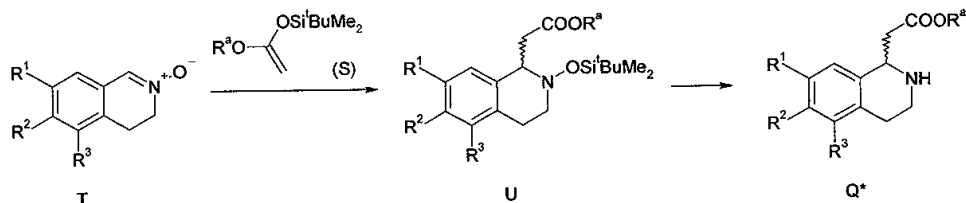
$R^a =$ metilo ou etilo.

Os compostos da fórmula I têm três ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir na forma de enantiômeros opticamente puros, de misturas de diastereômeros, de racematos, ou de misturas de racematos diastereoisoméricos. As formas opticamente puras podem

ser obtidas, por exemplo, por cristalização fracionária ou cromatografia assimétrica (cromatografia com adsorvente ou eluente quiral) dos racematos dos compostos da fórmula I. De forma assemelhada, precursores sintéticos dos compostos da formula I podem ser separados nos enantiômeros puros.

Com particularidade, as formas opticamente puras de 1,2,3,4-tetraidro-1-isoquinolinoacetato (**Q***) podem ser usadas como um material de partida para a síntese de compostos da formula I opticamente puros. As formas opticamente puras de **Q** são amplamente conhecidas na literatura e podem ser produzidas a partir de racematos por meio de cristalização fracionária utilizando-se agentes de conversão quiral, por exemplo, ácidos tartranílicos, tais como descritos por Montzka et al. (US3452086). Alternativamente, os enantiômeros **Q*** puros podem ser sintetizados a partir de precursores aquirais, por exemplo, mediante adição de acetais **S** às nitronas da formula **T** na presença de ácidos de Lewis quirais, seguida por redução do intermediário **U** com zinco, tal como descrito por Murahashi e colaboradores (*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2888, Esquema 7).

Scheme 7



R^a = metilo ou etilo.

A invenção relaciona-se ainda com os compostos da fórmula (I) tais como definidos anteriormente, quando manufacturados de acordo com um processo tal como definido anteriormente.

5 Conforme descrito anteriormente, os compostos da fórmula (I) da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com DPP-IV, tais como diabetes, com particularidade diabetes mellitus não dependentes de insulina, tolerância a glicose prejudicada, enfermidade do intestino inflamatória, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidade, e/ou síndrome metabólica ou proteção de β -célula, de preferência diabetes mellitus não dependentes de insulina e/ou tolerância a glicose prejudicada. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser usados como agentes diuréticos ou para o tratamento e/ou profilaxia de hipertensão.

20 A invenção também se relaciona com composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido anteriormente e um veículo e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

25 Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como definidos anteriormente para o uso como substâncias terapêuticamente ativas, com particularidade como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com DPP-IV, tais como diabetes, com particulari-

dade diabetes mellitus não dependentes de insulina, to-
lerância a glicose prejudicada, enfermidade do intesti-
no inflamatória, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesi-
dade, e/ou síndrome metabólica ou proteção de β -célula,
5 de preferência para o uso como substâncias ativas tera-
pêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de diabetes
mellitus não dependentes de insulina e/ou tolerância a
glicose prejudicada. Além disso, a invenção aos com-
postos tais como definidos anteriormente para o uso co-
10 mo agentes diuréticos ou para o uso como substâncias
ativas terapêuticas para o tratamento e/ou profilaxia
de hipertensão.

Em uma outra concretização, a invenção re-
fere-se a um método para o tratamento e/ou profilaxia
15 de enfermidades que estão associadas com DPP-IV, tais
como diabetes, com particularidade diabetes mellitus
não dependentes de insulina, tolerância a glicose pre-
judicada, enfermidade do intestino inflamatória, Coli-
tis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidade, e/ou síndrome
20 metabólica ou proteção de β -célula, de preferência para
o tratamento e/ou profilaxia de diabetes mellitus não
dependentes de insulina e/ou tolerância a glicose pre-
judicada, método esse que compreende a administração de
um composto tal como definido anteriormente a um ser
25 humano ou animal. Além disso, a invenção refere-se a
um método para o tratamento e/ou profilaxia tal como
definido anteriormente, em que a enfermidade é hiper-

11

tensão ou em que um agente diurético tem um efeito benéfico.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos tais como definidos anteriormente para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com DPP-IV, tais como diabetes, com particularidade diabetes mellitus não dependentes de insulina, tolerância a glicose prejudicada, enfermidade do intestino inflamatória, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidade, e/ou síndrome metabólica ou proteção de β -célula, de preferência para o tratamento e/ou profilaxia de diabetes mellitus não dependentes de insulina e/ou tolerância a glicose prejudicada. Além disso, a invenção refere-se ao uso tal como definido anteriormente, em que a enfermidade é hipertensão ou ao uso como agente diurético.

Além disso, a invenção refere-se ao uso dos compostos tais como definidos anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com DPP-IV, tais como diabetes, com particularidade diabetes mellitus não dependentes de insulina, tolerância a glicose prejudicada, enfermidade do intestino inflamatória, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, obesidade, e/ou síndrome metabólica ou proteção de β -célula, de preferência para o tratamento e/ou profilaxia de diabetes mellitus não dependentes de insulina e/ou tolerância a glicose prejudicada. Esses medicamentos compreendem um

42

composto tal como definido anteriormente. Além disso, a invenção refere-se ao uso tal como descrito anteriormente, em que a enfermidade é hipertensão ou para a preparação de agentes diuréticos.

5 No contexto com os métodos e usos definidos anteriormente, as enfermidades seguintes referem-se a uma concretização preferida: diabetes, com particularidade diabetes mellitus não dependentes de insulina, tolerância a glicose prejudicada, obesidade, e/ou síndrome metabólica ou proteção de β -célula, de preferência para o tratamento e/ou profilaxia de diabetes mellitus não dependentes de insulina e/ou tolerância a glicose prejudicada.

15 Os compostos da fórmula (I) podem ser manufaturados por meio dos métodos apresentados adiante, por meio dos métodos apresentados nos exemplos ou por meio de métodos análogos. Condições de reação apropriadas para as etapas de reação individuais são conhecidas daqueles versados na técnica. Os materiais de partida são ou encontrados disponíveis comercialmente ou
20 podem ser preparados por meio de métodos análogos aos métodos apresentados adiante ou nos exemplos ou por meio de métodos conhecidos na técnica

25 Os testes seguintes foram realizados com a finalidade de se determinar a atividade dos compostos da fórmula I.

 A atividade dos inibidores de DPP-IV é testada com DPP-IV humano natural, derivado de um fundo

comum de plasma humano ou com DPP-IV recombinante humano. Plasma de citrato humano proveniente de diferentes doadores é reunido, filtrado através de uma membrana de 0.2 micrômetros sob condições estéreis e alíquotas de 1
5 ml são congeladas bruscamente e armazenadas a -120°C até serem usadas. No ensaio colorimétrico de DPP-IV, utilizam-se de 5 a 10 μl de plasma humano e no ensaio fluorométrico 1.0 μl de plasma humano, num volume de ensaio total de 100 μl , como uma fonte de enzimas. O
10 cDNA da seqüência de aminoácidos 31 - a 766 de DPP-IV humano, restringido para o término-N e o domínio de transmembrana, é clonado em *Pichia pastoris*. O DPP-IV humano é expressado e purificado a partir do meio de cultura utilizando-se cromatografia de coluna conven-
15 cional, incluindo exclusão de dimensão e cromatografia de ânion e cátion. A pureza do preparado de enzima final de azul Coomassie SDS-PAGE é $> 95\%$. No ensaio colorimétrico de DPP-IV, utilizam-se 20 ng rec.-h DPP-IV, e no ensaio fluorométrico 2 ng rec-h DPP-IV, em um vo-
20 lume de ensaio total da ordem de 100 μl , como uma fonte de enzimas.

No ensaio fluorogênico utiliza-se Ala-Pro-7-amido-4-trifluorometilcumarina (Calbiochem No 125510) como um substrato. Uma solução de suprimento de 20 mM
25 em 10% DMF/ H_2O é armazenada a -20°C até ser usada. Nas determinações de IC_{50} utiliza-se uma concentração de substrato final de 50 μM . Nos ensaios usados para se determinarem os parâmetros cinéticos, tais como K_m ,

V_{max} , K_i , a concentração de substrato é variada entre 10 μ M e 500 μ M.

No ensaio colorimétrico utiliza-se H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115) como um substrato. Uma solução de suprimento de 10 mM em 10% MeOH/H₂O é armazenada a -20°C até ser usada. Nas determinações de IC₅₀ utiliza-se uma concentração de substrato final de 200 μ M. Nos ensaios para se determinarem os parâmetros cinéticos, tais como K_m , V_{max} , K_i , a concentração de substrato é variada entre 100 μ M e 2000 μ M.

Fluorescência é detectada em um Perkin Elmer Luminescence Spectrometer LS 50B sob um comprimento de onda de excitação de 400 nm e um comprimento de onda de emissão de 505 nm continuamente a cada 15 segundos durante 10 a 30 minutos. As constantes de taxa inicial são calculadas por meio de regressão linear de melhor ajuste.

A absorção de pNA liberada a partir do substrato colorimétrico é detectada em um Packard SpectraCount a 405 nm, continuamente, a cada 2 minutos, durante de 30 a 120 minutos. As constantes de taxa inicial são calculadas por meio de regressão linear de melhor ajuste.

Os ensaios de atividade de DPP-IV são realizados em placas de 96 cavidades a 37°C em um volume de ensaio total de 100 μ l. O amortecedor de ensaio consiste de 50 mM Tris/HCl pH 7,8 contendo 0,1 mg/ml de BSA e 100 mM de NaCl. Os compostos de teste são dis-

45

solvidos em DMSO a 100%, diluídos para a concentração desejada em DMSO a 10%/H₂O. A concentração de DMSO final desejada no ensaio é de 1% (v/v). Sob esta concentração, a desativação de enzimas por DMSO é < 5%. Os 5 compostos estão com (10 minutos a 37°C) e sem pré-incubação com a enzima. As reações enzimáticas são iniciadas com aplicação de substrato seguida por mistura imediata.

As determinações de IC₅₀ dos compostos de 10 teste são calculadas por meio de regressão linear de melhor ajuste quanto à inibição de DPP-IV de, pelo menos, 5 diferentes concentrações de composto. Os parâmetros cinéticos da reação enzimática são calculados de acordo com pelo menos 5 diferentes concentrações de 15 substrato e pelo menos 5 diferentes concentrações de composto de teste.

Os compostos da presente invenção exibem valores de IC₅₀ de 0,1 nM até 10 µM, com maior preferência de 0,1 - 100 nM, tal como ilustrado na tabela 20 exposta em seguida:

Exemplo	IC ₅₀ [µM]
2	0,041
6	0,023
10	0,0093
12	0,033
16	0,131

46

Os compostos da fórmula I e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parenteral ou tó-
5 pica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, de forma retal, por exemplo, na forma de supositórios, de
10 forma parenteral, por exemplo, na forma de soluções injetáveis ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos. Prefere-se a administração oral.

A produção dos preparados farmacêuticos
15 pode ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao trazer os compostos de fórmula I descritos e/ou seus sais e farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, a uma
20 forma de administração galênica em conjunto com materiais excipientes sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis, inertes, não tóxicos, adequados e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Materiais excipientes adequados são não
25 apenas materiais excipientes inorgânicos, mas, também, materiais excipientes orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou seus sais poderão ser utilizados como ma-

47

teriais excipientes para comprimidos, comprimidos re-
vestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Os ma-
teriais excipientes adequados para cápsulas de gelatina
macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras
5 e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na de-
pendência da natureza do ingrediente ativo, nenhum ex-
cipiente será requerido no caso das cápsulas de gelati-
na macia). Os materiais excipientes adequados para a
produção de soluções e xaropes compreendem, por exem-
10 plo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros
assemelhados. Os materiais excipientes adequados para
soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, ál-
coois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materi-
ais excipientes adequados para supositórios compreen-
15 dem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras,
gorduras e polióis semi-líquidos ou líquidos. Os mate-
riais excipientes adequados para preparados tópicos
compreendem glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e
sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafi-
20 nas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polie-
tileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de
umedecimento e de emulsionamento, agentes de aperfeiço-
amento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de
25 aroma, sais para variação de pressão osmótica, substân-
cias amortecedoras, solubilizantes, corantes e agentes
dissimulantes e antioxidantes usuais entram em conside-
ração como adjuvantes farmacêuticos.

48

A dosagem dos compostos da fórmula I poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 mg até cerca de 1000 mg, especialmente cerca de 1 mg até cerca de 100 mg. Na dependência da seriedade da enfermidade e do perfil farmacocinético preciso do composto, poderão ser administradas uma ou várias unidades de dosagem diária, por exemplo, em unidades de 1 a 3 dosagens.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 1-500 mg, de preferência 1-100 mg, de um composto da fórmula I.

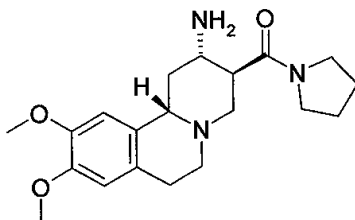
Os exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de maneira mais detalhada. Não obstante, os mesmos não se destinam a limitar o seu escopo de forma alguma.

Exemplos:

Abreviaturas: MS = espectroscopia de massa, aq. = aquoso, r.t. = temperatura ambiente, THF = tetraidrofurano, NMR = espectroscopia por ressonância magnética, DMF = dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, ISP = spray de íons.

Exemplo 1

(RS,RS,RS)-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona



5

a) Etil éster de ácido 2-amino-9,10-dimetóxi-1,6,7,11b-tetraidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 9,10-dimetóxi-2-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (*Helv. Chim. Acta* **1958**, 41, 119; 4,00 g, 12.0 mmol) e de acetate de amônio (13,9 g, 180 mmol) em metanol foi submetida a agitação 5 horas sob temperatura ambiente. Depois de evaporação do solvente, o resíduo foi dividido entre diclorometano e solução de hidróxido de sódio aquosa 1 M. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), e triturada com heptano para proporcionar o composto do título (3,71 g, 93%). Sólido não branco, MS (ISP) 333,2 (M+H)⁺.

b) Etil éster de ácido (RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico

Ácido trifluoroacético (120 ml) foi adicionado a 0°C a uma solução de etil éster de ácido 2-amino-9,10-dimetóxi-1,6,7,11b-tetraidro-4H-pirido[2,1-

20

a]isoquinolina-3-carboxílico (6,90 g, 20,8 mmol) em tetraidrofurano (60 ml), então depois de 30 minutos a solução homogênea foi tratada com boroidreto de sódio (1,64 g, 41,5 mmol) e submetida a agitação durante outros 40 minutos. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo dividido entre solução de hidróxido de sódio 2 M aquosa e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (80 ml), e uma solução de di-tert-butil-bicarbonato (4,98 g, 22,8 mmol) em diclorometano (50 ml) foi adicionada sob temperatura ambiente. A solução foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente, concentrada, e o resíduo foi triturado em heptano para proporcionar o composto do título (7,44 g, 83%). Sólido amarelo claro, MS (ISP) 435,4 (M+H)⁺.

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

Grânulos de hidróxido de potássio (86%, 4,47 g, 68,5 mmol) foram adicionados a uma suspensão de etil éster de ácido (RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido [2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (7,44 g, 17,1 mmol) em tetraidrofurano /água 1:1 (140 ml). Depois de aquecimento durante 5 horas sob refluxo, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi recolhido em amortecedor de fosfato de potássio aquoso 1M (pH 6,85) e di-

clorometano, e adicionou-se etanol até ser obtida uma
mistura transparente de duas fases. A camada orgânica
foi separada, lavada com salmoura e evaporada para pro-
porcionar o composto do título (6,91 g, 99%). Sólido
5 amarelo claro, MS (ISP) 405,3 (M-H)⁻.

d) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-
3-(pirrolidina-1-carbonil)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

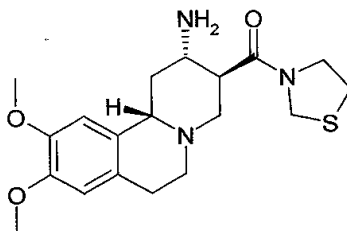
Adicionaram-se N-etildiisopropilamina (96
10 mg, 0,74 mmol) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU, 103 mg,
0,27 mmol) sob temperatura ambiente a uma suspensão de
ácido (RS,RS,RS)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-9,10-dime-
tóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a] isoquino-
15 lina-3-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol) em N,N,dime-
tilformamida (2 ml), então depois de 45 minutos adicio-
nou-se pirrolidina (19 mg, 0,27 mmol). A solução homo-
gênea foi submetida a agitação durante 90 minutos sob
temperatura ambiente, então dividida entre hexano/etil
20 acetato 1:1 e água. A camada orgânica foi lavada com
salmoura, secada (MgSO₄), e evaporada, e o resíduo cro-
matografado (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:1:0,2) para pro-
duzir o composto do título (58 mg, 51%). Sólido amare-
lo claro, MS (ISP) 460,5 (M+H)⁺.

25 e) (RS,RS,RS)-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-
1-il-metanona

Uma solução de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(pirrolidina-1-carbonyl)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico (55 mg, 0,12 mmol) em solução de cloreto de hidrogênio (4 M em dioxana, 1 ml) foi submetida a agitação durante 1 hora sob temperatura ambiente, então neutralizada com CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25 e evaporada. Cromatografia do resíduo (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25) proporcionou o composto do título (32 mg, 74%). Espuma não branca, MS (ISP) 359,6 (M⁺).

Exemplo 2

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



15

a) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(tiazolidina-3-carbonil)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1d a partir de ácido (RS,RS,RS)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (Exemplo 1c) e de tiazolidina. Sólido não branco, MS (ISP) 478,3 (M+H)⁺.

20

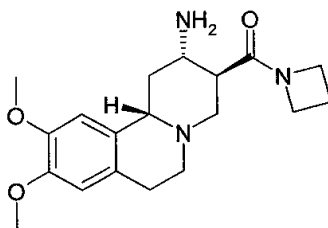
b) (RS,RS,RS)-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-thiazolidin-3-il-metanona

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(thiazolidina-3-carbonil)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Espuma branca, MS (ISP) 378,3 (M+H)⁺.

10

Exemplo 3

(RS,RS,RS)-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azetidina-1-il-metanona



15

a) *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(azetidina-1-carbonil)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

20

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1d a partir de ácido (RS,RS,RS)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (Exemplo 1c) e azetidina. Sólido amarelo

54

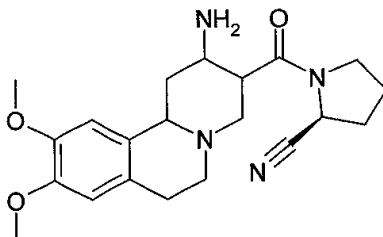
claro, MS (ISP) 446,3 (M+H)⁺.

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

5 O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(azetidina-1-carbonil)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Espuma branca, MS (ISP) 346,2 (M+H)⁺.

Exemplo 4

(SS)-1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinoline-3-carbonil)-pirrolidina-2-carbonitrilo



15 a) *tert*-Butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-((SS)-2-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

20 O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1d a partir de ácido (RS,RS,RS)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-

5)

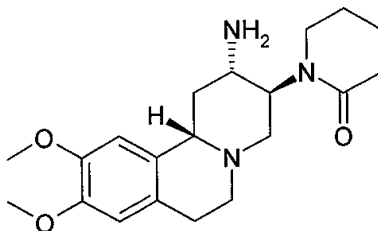
carboxílico (Exemplo 1c) e (S)-2-ciano-pirrolidina (EP1258476). Sólido amarelo, MS (ISP) 485,5 (M+H)⁺.

b) (S)-1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinoline-3-carbonil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de tert-butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-((SS)-2-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 385,2 (M+H)⁺.

Exemplo 5

1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona



15

a) 2-Trimetilsilanil-etil éster de ácido (RS,RS,RS)-(2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-carbâmico

Uma mistura de ácido (RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (Exemplo 1c, 6,91 g, 17,0 mmol), difenilfosforiyl azida (7,40 g, 25,6 mmol), trietilamina (1,72 g, 17,0 mmol), 2-

56

(trimetilsilil)-etanol (30,2 g, 256 mmol) e tolueno (40 ml) foi aquecida durante 48 horas a 80°C sob uma suave corrente de nitrogênio. A mistura de reação mixture foi então concentrada *in vacuo*, o resíduo cromatografado (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:1:0,2), e as frações de produto trituradas em hexano/etil acetato 1:1 para proporcionar o composto do título (5,22 g, 59%). Solido branco, MS (ISP) 522,4 (M+H)⁺.

b) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico

Uma suspensão de etil éster de ácido 2-trimetilsilanil-(RS,RS,RS)-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]issoquinolin-3-il)-carbâmico (5,22 g, 10,0 mmol) em solução de fluoreto de tetrabutilamônio (1 M em THF, 42 ml, 42 mmol) foi aquecida durante 90 minutos a 50°C. A solução resultante foi concentrada *in vacuo* e cromatografada (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) para proporcionar o composto do título (3,59 g, 95%). Sólido amarelo claro, MS (ISP) 378,4 (M+H)⁺; t_R = 7,2 e 18,9 minutos (Chiralpak[®] AD 25×0,03 cm, heptano/etanol/trietilamina 70:30:0,3, velocidade de fluxo 4 µl/min).

c) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(5-cloropentanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

Cloreto de 5-clorovaleril (466 mg, 2,91

mmol) foi adicionado a 0°C a uma solução de *tert*-butil
éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-
1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
il)-carbâmico (1,00 g, 2,65 mmol) e trietilamina (295
5 mg, 2,91 mmol), e a suspensão resultante foi deixada
alcançar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A
mistura de reação foi então dividida entre diclorometano
e água, a camada orgânica foi lavada com salmoura,
secada (MgSO₄), e evaporada. Chromatografia do resi-
10 duo (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:2:0,2) proporcionou o
composto do título (1,23 g, 94%). Sólido branco, MS
(ISP) 496,3 (M+H)⁺.

d) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-
3-(2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-
15 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

Uma solução de *tert*-butil éster de ácido
(RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-pentanoilamino)-9,10-dimetóxi-
1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
il]-carbâmico (1,22 g, 2,46 mmol) em N,N-
20 dimetilformamida (18 ml) foi tratada com iodeto de sódio
(369 mg, 2,46 mmol) e sodium hydride (dispersão a
60%, em óleo, 197 mg, 4,92 mmol) e submetida a agitação
durante 2 horas sob temperatura ambiente, então vazada
em gelo e dividida entre heptano/etil acetato 1:1 e á-
25 gua. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada
(MgSO₄), e evaporada. Cromatografia do resíduo (SiO₂,
CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:2:0,2) proporcionou o composto do

57

58

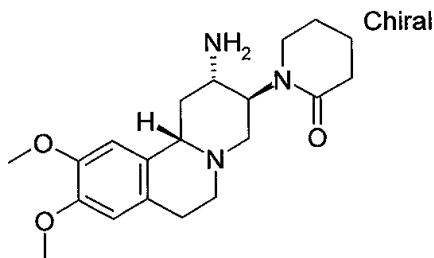
título (769 mg, 68%). Sólido branco, MS (ISP) 460,3 (M+H)⁺.

e) 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona

O composto do título foi preparado de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido branco, MS (ISP) 360,3 (M+H)⁺.

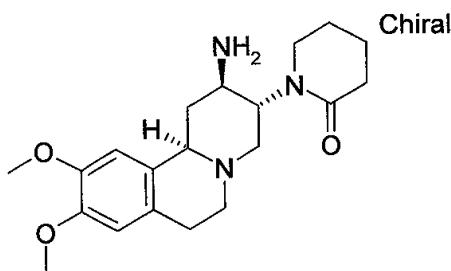
Exemplos 6 e 7

(-)-(S,S,S)-1-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona



e

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



5

tert-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico ter (580 mg, 1,61 mmol) foi dissolvido em etanol/heptano 3:2 (5 ml) e submetido a HPLC de preparação (coluna Chiralpak[®] AD, heptano/etanol 80:20).

(-)-(S,S,S)-1-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona: Semi-sólido amarelo claro, 220 mg (38%), $t_R = 32,0$ min (Chiralpak[®] AD 25x0,46 cm, heptano/etanol 80:20, velocidade de fluxo 1 ml/min).

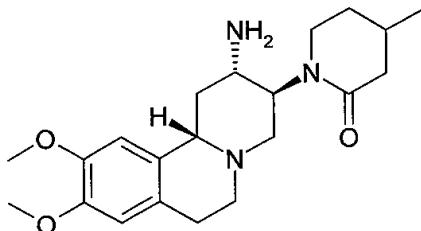
(+)-(R,R,R)-1-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-ona: Semi-sólido amarelo claro, 207 mg (36%), $t_R = 55,4$ min (Chiralpak[®] AD 25x0,46 cm, heptano/etanol 80:20, velocidade de fluxo 1 ml/min).

Exemplo 8

1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-

60

hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-
piperidin-2-ona



a) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-3-
5 metil-pentanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de 5-cloro-3-metilvaleril (DE2621576). Sólido branco, MS (ISP) 510,4 (M+H)⁺.

b) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-
15 3-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-3-
20 metil-pentanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 474,3 (M+H)⁺.

c) 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-

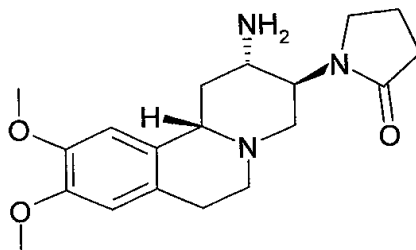
61

piperidin-2-ona

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido branco, MS (ISP) 374,2 (M+H)⁺.

Exemplo 9

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



a) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(4-clorobutirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de 4-clorobutiril. Sólido branco Sólido branco, MS (ISP) 482,4 (M+H)⁺.

b) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-

62

3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

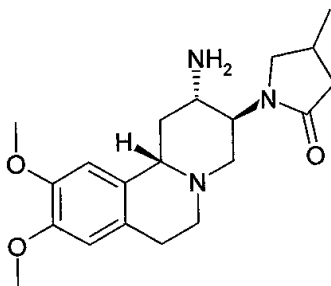
O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(4-clorobutirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 446,3 (M+H)⁺.

c) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(4-clorobutirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido branco, MS (ISP) 346,2 (M+H)⁺.

Exemplo 10

1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metilpirrolidin-2-ona



a) *tert*-Butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-3-

63

metil-butirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de
5 *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de 4-cloro-3-metilbutiril (Chem. Ber. **1964**, 97, 2544). Sólido branco, MS (ISP) 496,3 (M+H)⁺.

10 b) *tert*-Butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-9,10-dimetóxi-3-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

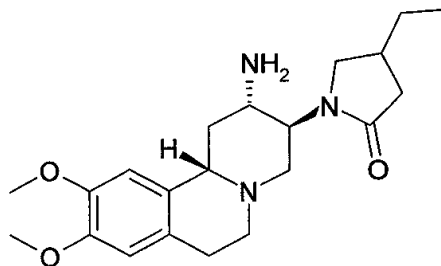
O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de
15 *tert*-butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-3-metil-butirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 460,3 (M+H)⁺.

c) 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona
20

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de
25 *tert*-butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-9,10-dimetóxi-3-(4-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 360,3 (M+H)⁺.

Exemplo 11

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



5

a) *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(3-clorometil-pentanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de 3-(clorometil)-valeril (*J. Korean Chem. Soc.* **1991**, 35, 756). Sólido branco, MS (ISP) 510,4 (M+H)⁺.

15

b) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(3-clorometil-pentanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido

20

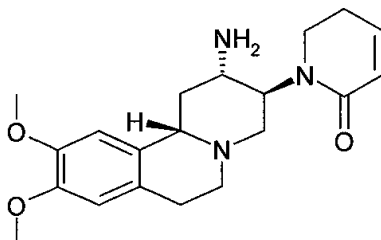
amarelo claro, MS (ISP) 474,2 (M+H)⁺.

c) 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-etil-pirrolidin-2-ona

5 O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(4-etil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido
10 amarelo claro, MS (ISP) 374,5 (M+H)⁺.

Exemplo 12

(RS,RS,RS)-1-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-diidro-1H-piridin-2-ona



15

a) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-but-3-enilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico

4-Bromo-2-buteno (60 mg, 0,45 mmol) e tri-
20 etilamina (49 mg, 0,49 mmol) foram adicionados a uma solução de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b;

67

c) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(6-oxo-3,6-diidro-2H-piridin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

Adicionaram-se tetraisopropil ortotitanato (7,6 mg, 27 μ mol) e bicloreto de Bis(tricicloexilfosfina)-benzilidenorutênio(IV) (11 mg, 13 μ mol) a uma solução de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(acrilóil-but-3-enil-amino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico (65 mg, 0,13 mmol) em diclorometano (2,5 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 45 minutos sob temperatura ambiente, então dividida entre etil acetato e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄), e evaporada. Cromatografia (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) proporcionou o composto do título (59 mg, 96%). Sólido branco, MS (ISP) 458,4 (M+H)⁺.

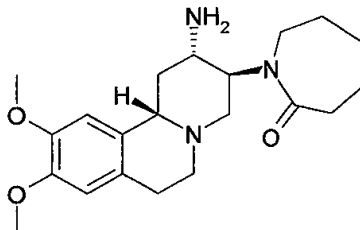
d) (RS,RS,RS)-1-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-diidro-1H-piridin-2-ona

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(6-oxo-3,6-diidro-2H-piridin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Espuma branca, MS (ISP) 358,2 (M+H)⁺.

Exemplo 13

68

1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona



a) Etil éster de ácido (RS,RS,RS)-2-benzilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico

Adicionou-se ácido trifluoroacético (20 ml) a 0°C e uma solução de etil éster de ácido 2-amino-9,10-dimetóxi-1,6,7,11b-tetraidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (Exemplo 1a; 2,00 g, 6,02 mmol) em tetraidrofurano (20 ml), então depois de 30 minutos a solução homogênea foi tratada com boroidreto de sódio (474 mg, 12,0 mmol) e submetida a agitação durante outros 40 minutos. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo dividido entre solução de hidróxido de sódio aquosa 2 M e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em metanol (37 ml) e ácido acético (9 ml) e tratado com benzaldeído (723 mg, 6,81 mmol), então adicionou-se cianoboroidreto de sódio (526 mg, 7,95 mmol) por partes sob temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi submetida a agitação durante outros 15 minutos, então dividida ente solução de hidrogencarbonato de sódio aquosa e dicloro-

metano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, se-
cada (MgSO₄), e evaporada. Cromatografia do resíduo
(SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 4:1, depois solução de subproduto
dibenzilado, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) proporcionou o
5 composto do título (1,31 g, 51%). Óleo vermelho, MS
(ISP) 425,2 (M+H)⁺.

b) Etil éster de ácido (RS,RS,RS)-2-(benzil-tert-
butoxicarbonil-amino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico

10 Adicionou-se di-tert-butil-dicarbonato
(752 mg, 3,38 mmol) sob temperatura ambiente à solução
de etil éster de ácido (RS,RS,RS)-2-benzilamino-9,10-
dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoqui-
nolina-3-carboxílico (1,30 g, 3,07 mmol) em diclorome-
15 tano (13 ml). Depois de 16 horas a solução foi evapo-
rada e o resíduo cromatografado (SiO₂, gradiente hepta-
no-EtOAc) para produzir o composto do título (1,24 g,
77%). Espuma amarela, MS (ISP) 525,3 (M+H)⁺.

c) Benzil éster de ácido (RS,RS,RS)-[2-(benzil-tert-
20 butoxicarbonil-amino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il]-carbâmico

Adicionaram-se pílulas de hidróxido de po-
tássio (86%, 1,53 g, 23,4 mmol) a uma solução de etil
éster de ácido (RS,RS,RS)-2-(benzil-tert-butoxicarbo-
25 nil-amino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (1,20 g, 2,28
mmol) em água/tetraidrofurano 1:1 (24 ml), e a mistura
foi aquecida sob refluxo durante 72 horas. Depois de

refrigeração, a solução foi neutralizada com amortecedor de fosfato de potássio aquoso 1 M (pH 6,85) e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas foram agrupadas, secadas (MgSO₄), e evaporadas.

5 O resíduo foi colocado em suspensão em tolueno (24 ml) e tratado com trietilamina (230 mg, 2,28 mmol) e difenilfosforil azida (659 mg, 2,28 mmol). A reação foi mantida sob temperatura ambiente durante 90 minutos e aquecida a 80°C durante 90 minutos, então adicionou-se

10 álcool benzílico (369 mg, 3,41 mmol), e a temperatura de reação foi mantida a 100°C durante 18 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com solução de ácido cítrico aquosa a 10%, solução de hidróxido de sódio aquosa 1 M, e salmoura, secada (Mg-

15 SO₄), e evaporada. Cromatografia (SiO₂, gradiente heptano/EtOAc) proporcionou o composto do título (805 mg, 59%). Espuma amarelo claro, MS (ISP) 602,3 (M+H)⁺.

d) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]iso-

20 quinolin-2-il)-benzil-carbâmico

Uma solução de benzil éster de ácido (RS,RS,RS)-[2-(benzil-*tert*-butoxicarbonil-amino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il]-carbâmico (802 mg, 1,33 mmol) em ácido acé-

25 tico (24 ml) foi hidrogenada (1 bar, temperatura ambiente, 3 horas) na presença de paládio (10% em carvão vegetal ativado, 40 mg), então o catalisador foi remo-

vido por meio de filtragem e o filtrado foi evaporado. Cromatografia (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25) proporcionou o composto do título (402 mg, 65%). Espuma de cor amarelo claro, MS (ISP) 468,4 (M+H)⁺.

- 5 e) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-benzil-[3-(6-cloro-hexanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de
10 *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-benzil-carbâmico e cloreto de 6-cloroexanoil. Óleo amarelo, MS (ISP) 600,4 (M+H)⁺.

- 15 f) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-benzil-[9,10-dimetóxi-3-(2-oxo-azepan-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de
20 *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-benzil-[3-(6-cloro-hexanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido não branco, MS (ISP) 564,4 (M+H)⁺.

- 25 g) (RS,RS,RS)-1-(2-Benzilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de

tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-benzil-[9,10-dimetóxi-3-(2-oxo-azepan-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 464,5 (M+H)⁺.

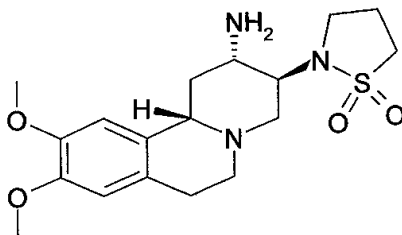
5 h) 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona

Uma solução de (RS,RS,RS)-1-(2-benzilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-ona (35 mg, 75 µmol) foi
10 hidrogenada (3 bar, temperatura ambiente, 3 horas) na presença de paládio (10% em carvão vegetal ativado), então o catalisador foi removido por meio de filtragem e o filtrado evaporado. Cromatografia (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,25) proporcionou o composto do
15 título (10 mg, 43%). Sólido amarelo claro, MS (ISP) 374,2 (M+H)⁺.

Exemplo 14

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

20



a) tert-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de 3-cloropropanossulfonil. Sólido branco, MS (ISP) 516,3 (M-H)⁻.

b) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido não branco, MS (ISP) 482,3 (M+H)⁺.

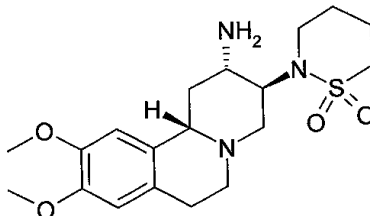
c) (RS,RS,RS)-3-(1,1-Dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Espuma branca, MS (ISP) 382,3 (M+H)⁺.

Exemplo 15

(RS,RS,RS)-3-(1,1-Dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-

dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina



a) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(4-cloro-
5 butano-1-sulfonilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de a-
cordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de
tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-
10 dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto
de 4-clorobutanossulfonil (DE1300933). Sólido branco,
MS (ISP) 532,3 (M+H)⁺.

b) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(1,1-dioxo
15 [1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexai-
dro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de a-
cordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de
tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(4-cloro-
20 butano-1-sulfonilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico.
Sólido branco, MS (ISP) 496,3 (M+H)⁺.

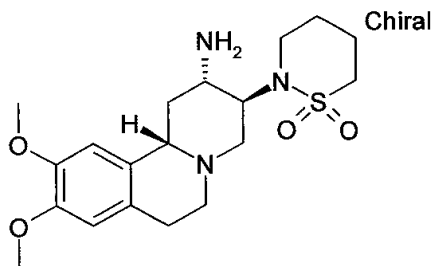
c) (RS,RS,RS)-3-(1,1-Dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-

dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoqui-
nolin-2-ilamina

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de
5 tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido branco, MS (ISP) 396,3 (M+H)⁺.

Exemplo 16

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



a) Etil éster de ácido (S)-(6,7-dimetóxi-1,2,3,4-
15 tetraidro-isoquinolin-1-il)-acético

O composto do título foi produzido em >99,5% e.e. a partir de etil éster de ácido (6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-1-il)-acético (*Synthesis* **1987**, 474) por meio de cristalização fracionária com ácido (-)-2'-nitrotartranílico, de acordo com o procedimento geral de Montzka et al. (US3452086). Sólido amarelo claro, MS (ISP) 280,2 (M+H)⁺, t_R = 6,4 min (Chiralcel[®] ODH 15x0.21 cm, heptano/2-propanol/trietil-

amina 75:25:0,15, velocidade de fluxo 150 µL/min).

b) *tert*-Butil éster de ácido (S,S,S)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico

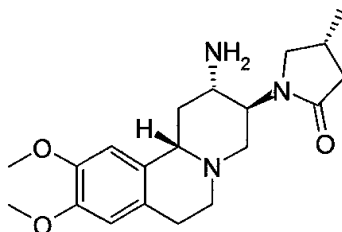
5 O composto do título foi produzido a partir de etil éster de ácido (S)-(6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-1-il)-acético, de acordo com a síntese do racemato, *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
10 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b). Sólido não branco, $t_R = 19,3$ minutos (Chiralpak® AD 25×0.03 cm, heptano/etanol/trietilamina 70:30:0,3, velocidade de fluxo 4 µl/min).

c) (S,S,S)-3-(1,1-Dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-
15 dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina

O composto do título foi produzido de acordo com a síntese do racemato, (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
20 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina (Exemplo 15). Espuma não branca.

Exemplos 17 e 18

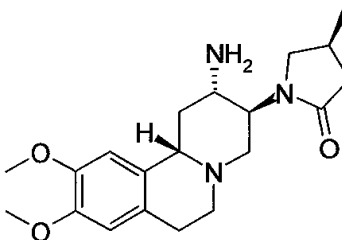
(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona



5

e

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



10

Os compostos dos títulos foram produzidos a partir de 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona (Exemplo 10) por meio de separação cromatográfica (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25).

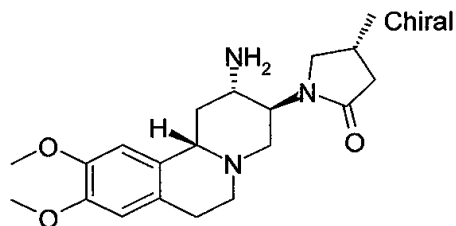
(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona: Espuma de cor amarelo claro, R_f = 0,20.

20

(RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona: Sólido amarelo claro, $R_f = 0,15$.

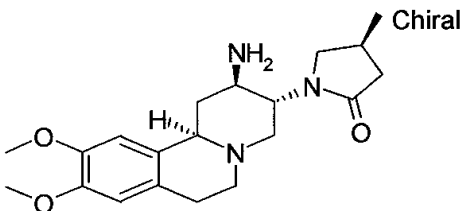
Exemplos 19 e 20

5 (R)-1-((S,S,S)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona



e

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



Os compostos dos títulos foram produzidos de acordo com o método geral dos Exemplos 6 e 7 a partir de (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona (Exemplo 17).

(R)-1-((S,S,S)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-

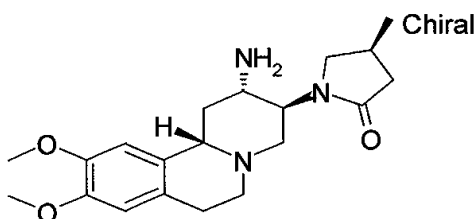
20

pirrolidin-2-ona: Espuma não branca, $t_R = 40,1$ minutos
(Chiralpak[®] AD 25×0,46 cm, heptano/etanol 80:20, velocidade de fluxo 1 ml/min).

(S)-1-((R,R,R)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona: Espuma não branca, $t_R = 66,0$ min
(Chiralpak[®] AD 25×0,46 cm, heptano/etanol 80:20, velocidade de fluxo 1 ml/min).

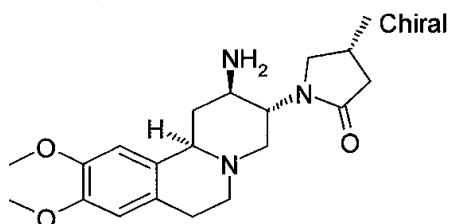
Exemplos 21 e 22

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



e

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



Os compostos dos títulos foram produzidos
20 de acordo com o método geral dos Exemplos 6 e 7 a partir de (RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,

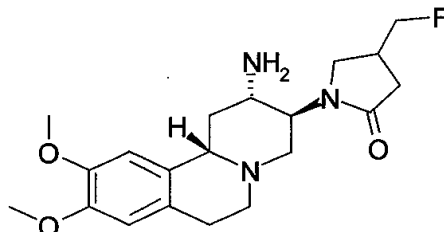
7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona (Exemplo 18).

(S,S,S,S)-1-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona: Espuma não branca, $t_R = 29,4$ minutos (Chiralpak[®] AD 25×0,46 cm, heptano/etanol 80:20, velocidade de fluxo 1 ml/min).

(R,R,R,R)-1-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona: Espuma não branca, $t_R = 41,8$ min (Chiralpak[®] AD 25×0,46 cm, heptano/etanol 80:20, velocidade de fluxo 1 ml/min).

Exemplo 23

1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona



a) 4-Fluorometil-diidro-furan-2-ona

Uma solução de 4-hidroximetil-diidro-furan-2-ona (*Tetrahedron* **1994**, *50*, 6839; 1,02 g, 8,78 mmol) e trifluoreto de bis(2-metoxietil)amino-enxofre (3,88 g, 17,6 mmol) em clorofórmio (4,4 ml) foi submetida a agitação a 40°C durante 1 hora, então vazada em

91

gelo e dividida entre solução de hidrogencarbonato de sódio aquosa saturada e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄), e evaporada. Cromatografia (SiO₂, gradiente de heptano-etil acetato) proporcionou o composto do título (576 mg, 56%). Líquido incolor, MS (EI) 118,9 (M+H)⁺.

b) Cloreto de 3-clorometil-4-fluoro-butiril

Uma mistura de 4-fluorometil-diidro-furan-2-ona (871 mg, 7,37 mmol), cloreto de tionil (4,39 g, 36,9 mmol), e cloreto de zinco (60 mg, 0,44 mmol) foi submetida a agitação durante 72 horas a 80°C, então o excesso de cloreto de tionil foi removido por meio de destilação. Destilação de Kugelrohr do resíduo (85°C, 0,2 mbar) proporcionou o composto do título (450 mg, 35%). Líquido incolor, ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,65-4,55 (m, 1 H), 4,50-4,40 (m, 1 H), 3,70-3,60 (m, 2 H), 3,25-3,05 (m, 2 H), 2,80-2,60 (m, 1 H).

c) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(3-clorometil-4-fluoro-butirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de 3-clorometil-4-fluoro-butiril. Sólido branco, MS (ISP) 514,5 (M+H)⁺.

d) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(4-

82

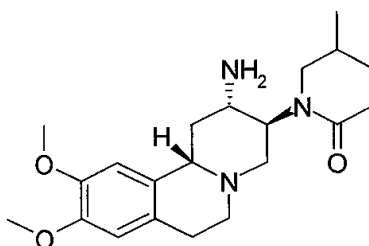
fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-
1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de a-
5 cordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de
tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(3-clorometil-
4-fluoro-butirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico.
Espuma não branca, MS (ISP) 478,5 (M+H)⁺.
10 e) 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorome-
til-pirrolidin-2-ona

O composto do título foi produzido de a-
cordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de
15 (RS,RS,RS)-[3-(4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-
9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Óleo amarelo claro, MS
(ISP) 378,5 (M+H)⁺.

Exemplo 24

20 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-
piperidin-2-ona



a) Cloreto de 5-cloro-4-metil-pentanoil

83

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 23b a partir de 5-metil-tetraidro-piran-2-ona (*Tetrahedron* **1995**, 51, 6237). Líquido incolor, ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,50-3,40 (m, 2 H), 2,95 (td, 2 H), 2,00-1,85 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H).

b) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-4-metil-pentanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de 5-cloro-4-metil-pentanoil. Sólido não branco, MS (ISP) 510,6 (M+H)⁺.

c) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(5-metil-2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[3-(5-cloro-4-metil-pentanoylamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Óleo amarelo claro, MS (ISP) 474,5 (M+H)⁺.

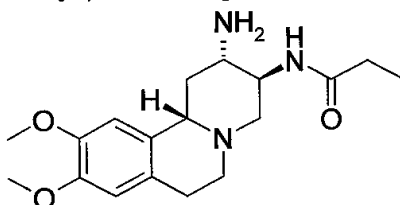
d) 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-

piperidin-2-ona

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-[9,10-dimetóxi-3-(5-metil-2-oxo-piperidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 374,5 (M+H)⁺.

Exemplo 25

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



a) *tert*-Butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(9,10-dimetóxi-3-propionilamino-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e cloreto de propionil. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 434,6 (M+H)⁺.

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

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de

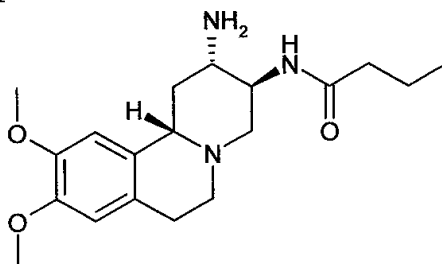
85

tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(9,10-dimetóxi-3-propionylamino-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico. Sólido não branco, MS (ISP) 334,5 (M+H)⁺.

5

Exemplo 26

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

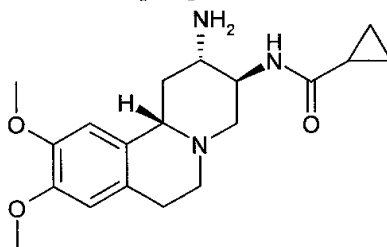


O composto do título foi produzido de acordo com os métodos gerais dos Exemplos 5c e 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de butiril. Sólido amarelo, MS (ISP) 348,5 (M+H)⁺.

15

Exemplo 27

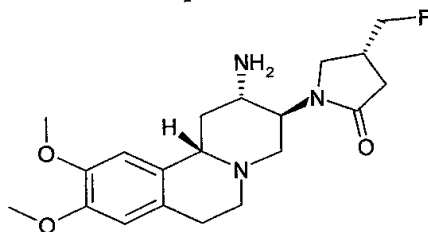
((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico



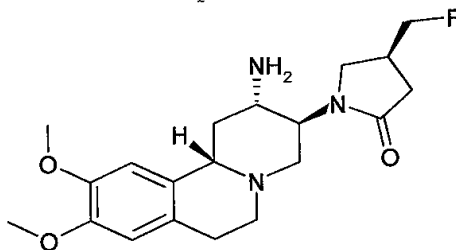
O composto do título foi produzido de acordo com os métodos gerais dos Exemplos 5c e 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de ciclopropanocarbonil. Sólido não branco, MS (ISP) 346,3 (M+H)⁺.

Exemplos 28 e 29

(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona



e
(RS,RS,RS,RS)-1-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona



Os compostos dos títulos foram produzidos a partir de 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona (Exemplo 23) por se-

87

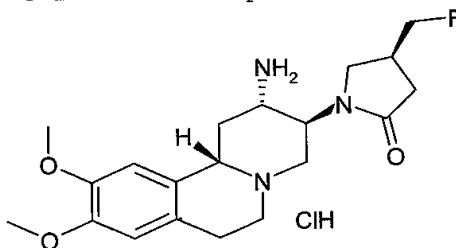
paração cromatográfica (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:1:0,2, então 95:5:0,25).

(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona: Óleo amarelo, R_f = 0,45 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25).

(RS,RS,RS,RS)-1-(2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona: Sólido amarelo claro, R_f = 0,40 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:0,25).

Exemplo 30

Dicloridrato de (S)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona



15

a) *tert*-Butil éster de ácido [(S,S,S)-3-(3-clorometil-4-fluoro-butirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de *tert*-butil éster de ácido (S,S,S)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 16b) e de cloreto de 3-clorometil-4-fluoro-butiril (Exemplo 23b). Só-

20

88

lido não branco.

b) *tert*-Butil éster de ácido [(S,S,S)-3-((S)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico e *tert*-butil éster de ácido [(S,S,S)-3-((R)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão em óleo 55-65%, 1,14 g, 28,5 mmol) a uma suspensão de *tert*-butil éster de ácido [(S,S,S)-3-(3-clorometil-4-fluoro-butirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico (6,72 g, 13,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (95 ml) sob temperatura ambiente, então depois de 1 hora a mistura de reação foi vazada sobre gelo e dividida entre etil acetato e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄), e evaporada. Cromatografia (SiO₂, cicloexano/2-propanol 4:1) proporcionou *tert*-butil éster de ácido [(S,S,S)-3-((S)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico (2,40 g, 38%) e o epímero, *tert*-butil éster de ácido [(S,S,S)-3-((R)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico (2,73 g, 44%).

tert-Butil éster de ácido [(S,S,S)-3-((S)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-

39

1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico: Espuma de cor amarelo claro, $R_f = 0,6$ (SiO₂, cicloexano/2-propanol 1:1).

5 tert-Butil éster de ácido [(S,S,S)-3-((R)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico: Espuma de cor amarelo claro, $R_f = 0.4$ (SiO₂, cicloexano/2-propanol 1:1).

10 c) Dicloridrato de (S)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona

tert-Butil éster de ácido [(S,S,S)-3-((S)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico (2,40 g, 5,02 mmol) foi convertido para (S)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona de acordo com o método geral do Exemplo 1e. O produto foi dissolvido em 2-propanol (10 ml) e tratado com cloreto de hidrogênio (5-6 M em 2-propanol, 37 ml). A suspensão formada foi submetida a agitação durante 64 horas sob temperatura ambiente, então o precipitado foi coletado por filtração e secado, para proporcionar o composto do título (2,04 g, 91%).

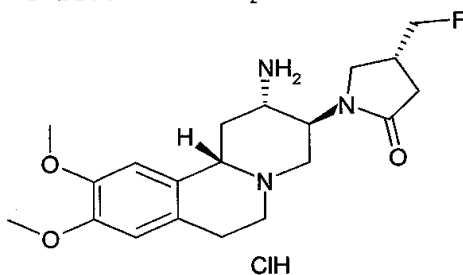
25 Sólido branco, p.f. > 300 °C.

Exemplo 31

Diidrocloreto de (R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetóxi-

90

1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona

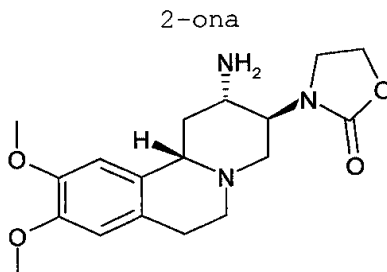


O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 30c a partir *tert*-butil éster de ácido [(*S,S,S*)-3-((*R*)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico (Exemplo 30b). Sólido branco, p.f. > 300 °C.

10

Exemplo 32

3-((*RS,RS,RS*)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-oxazolidin-2-ona



15.

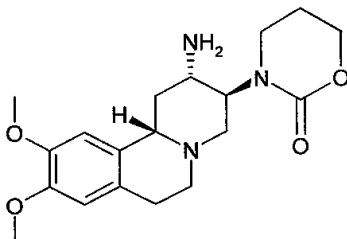
O composto do título foi produzido de acordo com os métodos gerais dos Exemplos 5c, 5d e 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido (*RS,RS,RS*)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e 2-

cloroetil cloroformao. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 348,5 (M+H)⁺.

91

Exemplo 33

3-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
5 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-
[1,3]oxazinan-2-ona



a) 3-Cloro-propil éster de ácido ((RS,RS,RS)-2-tert-
butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
10 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de 3-cloropropil cloroformato. Sólido não branco, MS (ISP) 498,4 (M+H)⁺.

b) tert-Butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-9,10-dimetóxi-3-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-
20 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de 3-cloro-propil éster de ácido ((RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-

92

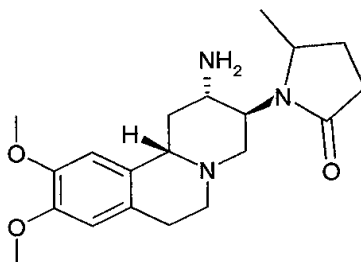
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-carbâmico.
Sólido não branco, MS (ISP) 462,4 (M+H)⁺.

c) 3-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[1,3]oxazi-
5 nan-2-ona

O composto do título foi produzido de a-
cordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de
tert-butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-9,10-dimetóxi-3-
(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-
10 pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido ama-
relo, MS (ISP) 362,5 (M+H)⁺.

Exemplo 34

1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-
15 pirrolidin-2-ona



a) Cloreto de 4-cloro-pentanoil

O composto do título foi produzido de a-
cordo com o método geral do Exemplo 23b a partir de γ -
20 valerolactona. Líquido incolor, ¹H-NMR (300 MHz, CD-
Cl₃): 4,10-4,00 (m, 1 H), 3,25-3,05 (m, 2 H), 2,25-2,15
(m, 1 H), 2,05-1,95 (m, 1 H), 1,55 (d, 3 H).

b) *tert*-Butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-

093

pentanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-
2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

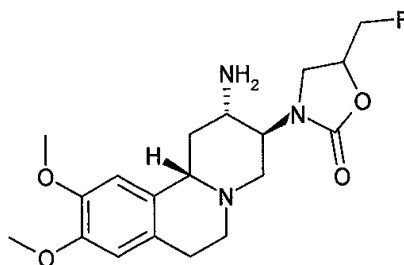
O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de
5 tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de cloreto de 4-cloro-pentanoil. Sólido não branco, MS (ISP) 496,4 (M+H)⁺.

10 c) 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-pirrolidin-2-ona

O composto do título foi produzido de acordo com os métodos gerais dos Exemplos 5d e 1e a partir de
15 tert-butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-pentanoilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo, MS (ISP) 360,1 (M+H)⁺.

Exemplo 35

20 3-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-fluorometil-oxazolidin-2-ona



94

a) *tert*-Butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(2-cloro-1-fluorometil-etoxicarbonilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

5 Piridina (69 mg, 0,87 mmol) foi adicionada gota a gota a 0°C a uma solução de 1-cloro-3-fluoroisopropanol (34 mg, 0,29 mmol) em diclorometano (0,8 ml), então a solução foi deixada alcançar a temperatura ambiente durante 2 horas. Depois de refrigeração
10 ção novamente para 0°C, adicionaram-se *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b, 100 mg, 0,26 mmol), piridina
15 (23 mg, 0,29 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (1 mg, 8 µmol). Deixou-se que a mistura de reação alcançasse a temperatura ambiente durante 16 horas, então foi dividida entre solução de cloreto de amônio aquosa saturada e éter. A camada orgânica foi lavada com água, secada (MgSO₄), e evaporada. Cromatografia (SiO₂, gradiente
20 de heptano-etil acetato) produziu o composto do título (65 mg, 48%). Sólido branco, MS (ISP) 516,5 (M+H)⁺.

b) *tert*-Butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(5-fluorometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico
25

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de

tert-butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(2-cloro-1-fluorometil-etoxicarbonilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido branco, MS (ISP) 480,5 (M+H)⁺.

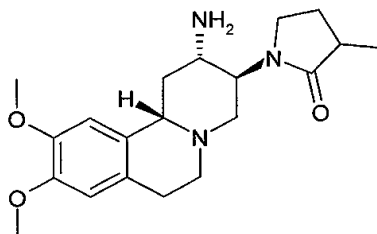
9)

- 5 c) 3-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-fluorometil-oxazolidin-2-ona

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de tert-butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(5-fluorometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo, MS (ISP) 380,4 (M+H)⁺.

Exemplo 36

- 15 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3-metil-pirrolidín-2-ona



- a) Cloreto de 4-cloro-2-metil-butíril

20 O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 23b a partir de γ -valerolactona. Líquido incolor, ¹H-NMR (300 MHz, CD-Cl₃): 3,61 (t, 2 H), 3,25-3,15 (m, 1 H), 2,40-2,25 (m,

96

1 H), 2,00-1,85 (m, 1 H), 1,36 (d, 3 H).

b) *tert*-Butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-2-metil-butirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
idro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

5 O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5c a partir de *tert*-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
10 de 4-cloro-2-metil-butiril. Sólido não branco, MS (ISP) 496,4 (M+H)⁺.

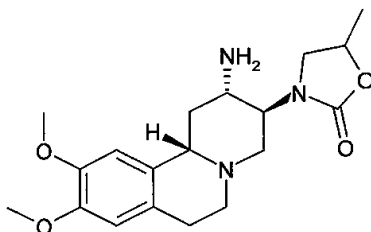
c) 1-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
15 hexa-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3-metil-pirrolidin-2-ona

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d e 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-3-(4-cloro-2-metil-butirilamino)-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
20 hexa-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo, MS (ISP) 360,5 (M+H)⁺.

Exemplo 37

3-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
20 hexa-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazolidin-2-ona

97



a) 2-Cloro-1-metil-etil éster de ácido ((RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-carbâmico

5 O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 35a a partir tert-butil éster de ácido (RS,RS,RS)-(3-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il)-carbâmico (Exemplo 5b) e de 1-cloro-propan-2-ol (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 3019). Sólido não branco, MS (ISP) 498,4 (M+H)⁺.

b) tert-Butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-9,10-dimetóxi-3-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico

15 O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 5d a partir de 2-cloro-1-metil-etil éster de ácido ((RS,RS,RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-carbâmico. Sólido branco, MS (ISP) 462,4 (M+H)⁺.

c) 3-((RS,RS,RS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-oxazolidin-2-ona

98

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral do Exemplo 1e a partir de *tert*-butil éster de ácido [(RS,RS,RS)-9,10-dimetóxi-3-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbâmico. Sólido amarelo claro, MS (ISP) 362,4 (M+H)⁺.

Exemplos Galênicos

Exemplo A

Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

99

Ingredientes

Por

Comprimido

Núcleo:

Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg

Revestimento de película:

Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e
5 estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película mencionado anteriormente.

Exemplo B

100

Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Ácido Acético	para um pH final de 5,0
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura de polietileno glicol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 por ácido acético. O volume é ajustado para 1,0 ml pela adição da quantidade residual de água. A solução é filtrada, vazada em frascos utilizando-se um excedente apropriado e esterilizada.

Exemplo D

Cápsulas de gelatina macia que contém os

101

ingredientes seguintes podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

Conteúdo da cápsula

Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parciais hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glycerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (mat seco)
Bióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em um fundido morno dos outros ingredientes e a mistura é vazada em cápsulas de gelatina macia de dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina macia enchidas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

102

Exemplo E

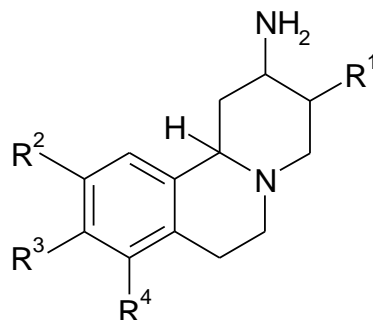
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcrist. (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose de sódio	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e então granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachês.

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos **caracterizados por** compreenderem a fórmula (I)



5 em que

R¹ é -C(O)-N(R⁵)R⁶ ou -N(R⁵)R⁶;

R², R³ e R⁴ são, cada um deles, independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, alcoxila inferior ou alquenila inferior, em que al-

10 quila inferior, alcoxila inferior e alquenila inferior podem opcionalmente ser substituídos por alcoxicarbonila inferior, arila ou heterociclila;

R⁵ é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior halogenada ou cicloalquila;

15 R⁶ é alquilsulfonila inferior, alquilsulfonila inferior halogenada, cicloalquilsulfonila, alquilcarbonila inferior, alquilcarbonila inferior halogenada, cicloalquilcarbonila; ou

R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de nitrogênio

20 ao qual eles estão fixados, formam um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 4, 5, 6 ou 7 elementos contendo opcionalmente um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo o di-

to anel heterocíclico opcionalmente mono-, di- ou tri-
substituído, independentemente, com alquila inferior,
alquila inferior halogenada, oxo, dioxo e/ou ciano; e
os seus sais farmacologicamente aceitáveis;

5 em que o termo "inferior" significa um grupo
que consiste em um a seis átomos de carbono e
em que o termo "heterocíclico" se refere a um
resíduo N-heterocíclico saturado ou aromático com 5 ou
6 elementos, que pode opcionalmente conter um átomo de
10 nitrogênio ou oxigênio adicional.

2 - Compostos, de acordo com a reivindica-
ção 1, **caracterizados pelo fato** de que R^1 é $-C(O)-$
 $N(R^5)R^6$.

3 - Compostos, de acordo com a reivindica-
15 ção 1, **caracterizados pelo fato** de que R^1 é $-N(R^5)R^6$.

4 - Compostos, de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 a 3, **caracterizados pelo fato** de
que R^2 , R^3 e R^4 são cada um deles independentemente hi-
drogênio, hidroxila ou alcoxila inferior.

20 5 - Compostos, de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 a 4, **caracterizados pelo fato** de
que R^2 é alcoxila inferior.

6 - Compostos, de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 a 5, **caracterizados pelo fato** de
25 que R^3 é alcoxila inferior.

7 - Compostos, de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 a 6, **caracterizados pelo fato** de
que R^4 é hidrogênio.

8 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados pelo fato** de que R⁵ é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior halogenada.

5 9 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados pelo fato** de que R⁶ é alquilsulfonila inferior, alquilcarbonila inferior ou cicloalquilcarbonila.

10 10 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados pelo fato** de que R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formam um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 4, 5, 6 ou 7 elementos, contendo opcionalmente um átomo de enxofre ou um átomo de
15 oxigênio como um heteroátomo adicional no anel, sendo o dito anel heterocíclico opcionalmente mono- ou disubstituído, independentemente, com alquila inferior tal como metila ou etila, alquila inferior halogenada tal como fluorometila, oxo, dioxo e/ou ciano.

20 11 - Compostos, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizados pelo fato** de que R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados são pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 4-metil-pirrolidin-2-ona, 4-etil-pirrolidin-2-ona, 3-metil-
25 pirrolidin-2-ona, 5-metil-pirrolidin-2-ona, 4-fluorometil-pirrolidin-2-ona, pirrolidina-2-carbonitrila, piperidina, piperidin-2-ona, 4-metil-piperidin-2-ona, 5-metil-piperidin-2-ona, 5,6-didro-1H-piridin-2-ona, ti-

azolidín-3-il, 1,1-dioxo-1,2-tiazolidín-2-il, 1,1-dioxo [1,2]tiazinan-2-il, azetidina, azepan-2-ona, oxazolidín-2-ona, 5-metil-oxazolidín-2-ona, 5-fluorometil-oxazolidín-2-ona ou [1,3]oxazinan-2-ona.

5 12 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizados pelo fato** de serem selecionados a partir do grupo que consiste em:

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

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

(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-15 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azetidín-1-il-metanona,

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

20 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidín-2-ona,

(-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidín-2-25 ona,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

20 13 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizados pelo fato** de serem selecionados a partir do grupo que consiste em:

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

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

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

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

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

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

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

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

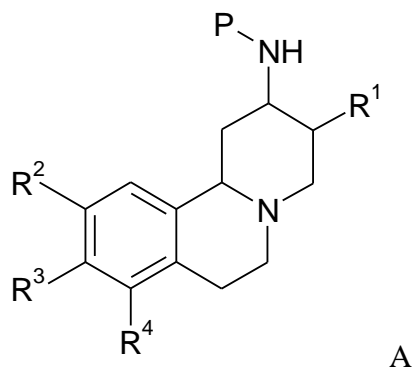
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,

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

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

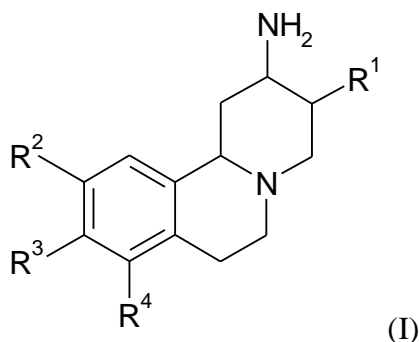
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

14 - Processo para a fabricação de compos-
tos de fórmula (I), conforme definido em qualquer uma
10 das reivindicações 1 a 13, **caracterizado pelo fato** de
que o processo compreende converter um composto da fór-
mula A:



em que R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos na
15 reivindicação 1 e P é um grupo de proteção de amina
adequado,

em um composto da fórmula (I):



em que R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos na reivindicação 1.

15 - Composições farmacêuticas **caracteri-**
5 **zadas pelo fato** de compreenderem um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, e um veículo e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

16 - Composições farmacêuticas, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizadas pelo fato** de se
10 destinarem ao uso para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que estão associadas com DPP-IV.

17 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizados pelo fato** de se destinarem ao uso como substâncias terapêuticas ati-
15 vas.

18 - Uso dos compostos, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracteriza-**
do pelo fato de ser na fabricação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que estão asso-
20 ciadas com DPP-IV.

19 - Uso dos compostos, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracteriza-**
do pelo fato de ser na fabricação de medicamentos para

o tratamento e/ou profilaxia de diabetes, diabetes mel-
litus não dependente de insulina, tolerância à glicose
prejudicada, doença inflamatória intestinal, colite ul-
cerosa, doença de Crohn, hipertensão, doenças em que um
5 agente diurético tem um efeito benéfico, obesidade,
e/ou síndrome metabólica ou proteção de células β .

20 - Composto, de acordo com a reivindica-
ção 1, **caracterizado pelo fato** de ser diidrocloreto de
(S)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-
10 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-
fluorometil-pirrolidin-2-ona.