

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 823**

51 Int. Cl.:

C07D 221/12 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2005 E 05708038 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1720835**

54 Título: **Nuevas hidroxi-6-fenilfenantridinas sustituidas con guanidinilo como inhibidores eficaces de fosfodiesterasa (PDE) 4**

30 Prioridad:

18.02.2004 EP 04003592

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.04.2013

73 Titular/es:

**TAKEDA GMBH (100.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE**

72 Inventor/es:

**KAUTZ, ULRICH;
SCHMIDT, BEATE;
FLOCKERZI, DIETER;
HATZELMANN, ARMIN;
ZITT, CHRISTOF;
BARSIG, JOHANNES;
MARX, DEGENHARD y
KLEY, HANS-PETER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 400 823 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas hidroxí-6-fenilfenantridinas sustituidas con guanidinilo como inhibidores eficaces de fosfodiesterasa (PDE) 4

Campo de aplicación de la invención

5 La invención se refiere a nuevos derivados de hidroxí-6-fenilfenantridinas sustituidas con guanidinilo, que se usan en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

Antecedentes técnicos conocidos

Las Solicitudes de Patentes Internacionales WO99/57118 y WO02/05616 describen 6-fenilfenantridinas como inhibidores de PDE4.

10 En la Solicitud de Patente Internacional WO99/05112 se describen 6-alquilfenantridinas sustituidas como compuestos terapéuticos bronquiales.

En la Solicitud de Patente Internacional WO02/066476 se describen derivados de benzonaftiridina que tienen un sustituyente guanidílico.

En la Solicitud de Patente Europea EP 0490823 se describen derivados de dihidroisoquinolina que son útiles en el tratamiento de asma.

15 La Solicitud de Patente Internacional WO2004/018431 describe 6-fenilfenantridinas como inhibidores de PDE4.

La Solicitud de Patente Internacional WO02/06647 describe 6-fenilbenzonaftiridinas como inhibidores de PDE4.

La Patente de Estados Unidos de América US64760251 describe 6-fenilfenantridinas como inhibidores de PDE4.

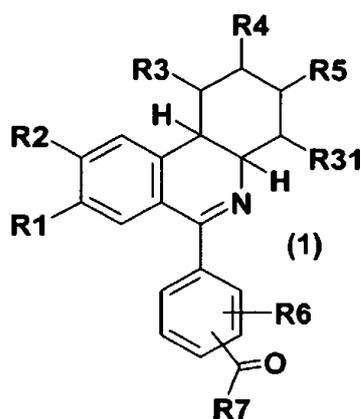
La Patente de Estados Unidos de América US63068691 describe N-óxidos de benzonaftiridina como inhibidores de PDE4.

20 Las Solicitudes de Patentes Internacionales WO2004/019944 y WO2004/019945 describen 6-fenilfenantridinas sustituidas con hidroxí como inhibidores de PDE4.

Descripción de la invención

25 Se ha encontrado ahora que las nuevas 2- o 3-hidroxí-6-fenilfenantridinas sustituidas con guanidinilo descritas con mayor detalle más adelante difieren de los compuestos previamente conocidos por alteraciones estructurales inesperadas y complejas, y tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

La invención se refiere, de este modo, a compuestos de fórmula 1,



en la que

30 R1 es hidroxilo, alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es hidroxilo, alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en la que

R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi,

R3 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R31 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

bien, en una primera realización (realización a) según la presente invención,

5 R4 es -O-R41, en el que

R41 es hidrógeno, alquilo de C1-4, alquilo de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, alcoxi C1-4-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4 o alquil C1-7-carbonilo, y

R5 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

o, en una segunda realización (realización b) según la presente invención,

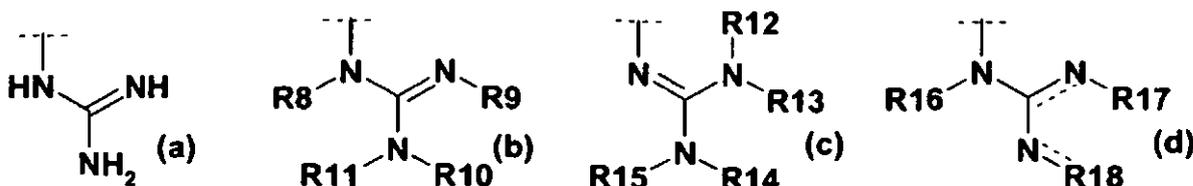
10 R4 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R5 es -O-R51, en el que

R51 es hidrógeno, alquilo de C1-4, alquilo de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, alcoxi C1-4-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4 o alquil C1-7-carbonilo,

R6 es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

15 R7 es un radical de fórmulas (a), (b), (c) o (d)



en la que

si R7 es un radical de fórmula (b), bien

20 R8, R9, R10 y R11, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, ciano, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28, o

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28, y

25 R10 y R11, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetrahydroisoquinolin-2-ilo, tetrahydro-6,7-dimetoxiisoquinolin-2-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencil-piperidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo o 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19, o

30 R8 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28,

35 R10 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28, y

R11 es Arilo1, naftilo, fenilo, fenilo sustituido con R20 y/o R21, fenil-alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4 sustituido con R22 y R23,

en la que

si R7 es un radical de fórmula (c),

ES 2 400 823 T3

bien

R12, R13, R14 y R15, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28,

o

5 R12 y R13, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28, y R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahydro-6,7-dimetoxiisoquinolin-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencil-piperidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo o 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19,

o

R12 y R13, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolino-4-ilo, 4-(alquilo de C1-4)-piperazin-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencil-piperidin-1-ilo o tiomorfolin-4-ilo, y

15 R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolino-4-ilo, 4-(alquilo de C1-4)-piperazin-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencil-piperidin-1-ilo o tiomorfolin-4-ilo,

o

R12 y R15, independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo de C1-4, y

20 R13 y R14, juntos e incluyendo la estructura N-C(=)N a la que están enlazados, son un radical hexahidropirimidin-2-ilideno o imidazolidin-2-ilideno,

en la que

si R7 es un radical de fórmula (d),

25 R16 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28, y

R17 y R18, juntos e incluyendo la estructura N-C(-)N a la que están enlazados, son Arilo2,

Arilo1 es 4-metiltiazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 5-nitrobencimidazol-2-ilo, 5-clorobencimidazol-2-ilo, 5-metilbencimidazol-2-ilo, 4-metilquinazolin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo o pirimidin-2-ilo,

30 Arilo2 es 1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, 4,5-diciano-imidazol-2-ilo, 4-metil-imidazol-2-ilo, 4-etil-bencimidazol-2-ilo, 4-acetil-imidazol-2-ilo, 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metil-bencimidazol-2-ilo, 1-etil-bencimidazol-2-ilo, 5,6-dimetil-bencimidazol-2-ilo, purin-8-ilo, 6-amino-7-metil-7H-purin-8-ilo, 1,6-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1,5,6-trimetilimidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion-8-ilo, 7-etil-3-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-8-ilo, 1,3,7-trimetil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-8-ilo, tiadiazolilo, 1,4-dihidrotetrazol-5-ilo, 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 1,3-dihidrobencimidazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, pirimidin-2-ilo o 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo,

35 R19 es alquilo de C1-4, formilo, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, alcoxi C1-4-carbonil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4, hidroxi-alcoxi C2-4-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4-alquilo de C2-4, fenilo, fenilo sustituido con R24 y/o R25, [benzo(1,3)dioxol]-5-ilmetilo, fenil-alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4 sustituido en el resto fenilo con R26 y/o R27,

40 R20 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R21 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R22 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R23 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

45 R24 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4, alquilo de C1-4-carbonilo, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R25 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R26 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R27 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R28 es R29(R30)N-alquilo de C2-4, en el que

5 R29 y R30, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de C1-4)piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolin-2-ilo, 3,5-dietilpirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencilpiperidin-1-ilo, tiomorfolin-4-il o 1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

10 las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

Alquilo de C1-4 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y, preferiblemente, etilo y metilo.

15 Alquilo de C2-4 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y, preferiblemente, etilo.

Alcoxi de C1-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi y, preferiblemente, etoxi y metoxi.

20 Cicloalcoxi de C3-7 representa, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi, de los cuales se prefieren ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi.

Cicloalquil C3-7-metoxi representa, por ejemplo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y cicloheptilmetoxi, de los cuales se prefieren ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi.

25 Como alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, se pueden mencionar, por ejemplo, los radicales 2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi, perfluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi, en particular 2,2,2-trifluoroetoxi, y preferiblemente difluorometoxi. En este contexto, "predominantemente" significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los grupos alcoxi de C1-4 está sustituido con átomos de flúor.

Alquenil C1-2-dioxi representa, por ejemplo, el radical metilendioxi (-O-CH₂-O-) o etilendioxi (-O-CH₂-CH₂-O-).

30 Si R3 y R31 juntos tienen el significado alquileno de C1-4, las posiciones 1 y 4 en los compuestos de la fórmula 1 están enlazadas entre sí por un puente de alquileno de C1-4, representando alquileno de C1-4 radicales alquilénicos de cadena lineal o ramificados que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales metileno [-CH₂-], etileno [-CH₂-CH₂-], trimetileno [-CH₂-CH₂-CH₂-], 1,2-dimetiletileno (-CH(CH₃)-CH(CH₃)-] e isopropilideno [-C(CH₃)₂-].

35 Halógeno en el significado de la invención es flúor, cloro o bromo.

Alquilo de C1-7 representa radicales alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen 1 a 7 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales heptilo, isoheptilo (5-metilhexilo), hexilo, isohexilo (4-metilpentilo), neohexilo (3,3-dimetil-butilo), pentilo, isopentilo (3-metilbutilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo), butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, iso-propilo, etilo o metilo.

40 Cicloalquilo de C3-7 representa el radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Cicloalquil C3-7-metilo representa un radical metilo que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo de C3-7 antes mencionados. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales cicloalquilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo.

45 Hidroxi-alquilo de C2-4 representa radicales alquilo de C2-4 que están sustituidos con un grupo hidroxilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-hidroxietilo y 3-hidroxi-propilo.

Un ejemplo que se puede mencionar para un radical hidroxi-alcoxi C2-4-alquilo de C2-4 es el radical (2-hidroxietoxi)etilo.

Un ejemplo de un radical alcoxi C1-4-alcoxi C2-4-alquilo de C2-4 es el radical (2-metoxietoxi)etilo.

50 Alquil C1-4-carbonilo es un grupo carbonilo al que está enlazado uno de los radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente. Un ejemplo es el radical acetilo [CH₃C(O)-].

Alcoxi C1-4-carbonilo es un grupo carbonilo al que está enlazado uno de los radicales alcoxi de C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos son los radicales metoxicarbonilo [$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$] y etoxicarbonilo [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$].

Alcoxi C1-4-carbonil-alquilo de C1-4 representa uno de los radicales alquilo de C1-4 antes mencionados, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi C1-4-carbonilo mencionados anteriormente. Un ejemplo es el radical etoxicarbonilmetilo [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2-$].

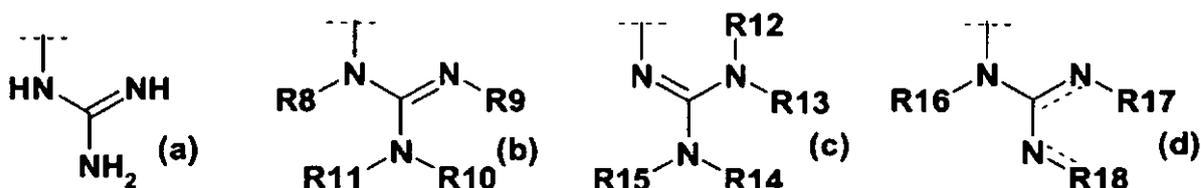
Alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 representa un radical alquilo de C2-4, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi de C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos que se pueden mencionar son radicales metoxietilo y etoxietilo.

Los radicales fenil-alquilo de C1-4 representan uno de los radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente sustituido con un grupo fenilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales feniloetilo y bencilo.

Los radicales R29(R30)N-alquilo de C2-4 representan uno de los radicales C2-4 mencionados anteriormente sustituido con un grupo R29(R30)N-. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales morfolin-4-iletilo y tiomorfolin-4-iletilo.

“N-óxidos de estos compuestos” representa cualquier N-óxido(s) individual o múltiple, que se puede formar partiendo de los compuestos de fórmula 1, así como cualesquiera mezclas de los N-óxidos individuales o múltiples en cualquier relación de mezclamiento. Se prefieren los N-óxidos individuales en el átomo de nitrógeno en la posición 5 del sistema anular de fenantridina.

En las fórmulas (a), (b), (c) o (d), las líneas discontinuas horizontales indican



que R7 está enlazado al grupo carbonilo en la fórmula 1 vía el enlace que posee la línea discontinua horizontal. Las líneas discontinuas adicionales en la fórmula (d) indican que puede haber, en las posiciones indicadas, un enlace sencillo o un doble enlace.

Los sustituyentes R6 y $-\text{C}(\text{O})\text{R7}$ de los compuestos de la fórmula 1 se pueden unir en la posición orto, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo 6-fenílico está enlazado al sistema anular de fenantridina. Se da preferencia a compuestos de la fórmula 1 en la que R6 es hidrógeno y $-\text{C}(\text{O})\text{R7}$ está unido en la posición meta o en la posición para, mediante lo cual, en una realización especial, R6 es hidrógeno y $-\text{C}(\text{O})\text{R7}$ está unido en la posición para.

Las sales adecuadas de compuestos de la fórmula 1 – dependiendo de la sustitución – son todas sales de adición de ácidos, o todas sales con bases. Se pueden mencionar particularmente las sales farmacológicamente tolerables de los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos usados habitualmente en farmacia. Por un lado, las adecuadas son las sales de adición de ácidos, solubles en agua e insolubles en agua, con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, en las que los ácidos se emplean en la preparación de sales – dependiendo de si está implicado un ácido mono- o polibásico, y dependiendo de qué sal se desee – en una relación cuantitativa equimolar, o en una que difiera de ella.

Por otro lado, también son adecuadas las sales con bases. Los ejemplos de sales con bases que se pueden mencionar son las sales de metal alcalino (litio, sodio, potasio) o de calcio, aluminio, magnesio o titanio, en las que, también aquí, las bases se emplean en la preparación de las sales en una relación cuantitativa equimolar, o en una que difiera de ella.

Las sales farmacológicamente intolerables que se pueden obtener en primer lugar, por ejemplo, como productos del procedimiento en la preparación de los compuestos según la invención, a escala industrial, se convierten en sales farmacológicamente tolerables mediante procedimientos conocidos por la persona experta en la técnica.

La persona experta en la técnica sabe que los compuestos según la invención, y sus sales, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, pueden comprender cantidades variables de disolventes. En consecuencia, la invención también incluye todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de la fórmula 1, y también todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula 1.

Los compuestos de la fórmula 1 a enfatizar en particular son aquellos en los que

R1 es alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,

5 R2 es alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

bien, en una primera realización (realización a) según la presente invención,

R4 es -O-R41, en el que

10 R41 es hidrógeno o alquil C1-4-carbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o bien, en una segunda realización (realización b) según la presente invención,

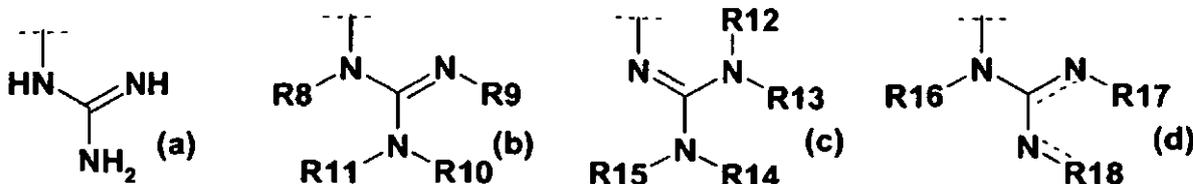
R4 es hidrógeno, y

R5 es -O-R51, en el que

15 R51 es hidrógeno o alquil C1-4-carbonilo,

R6 es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R7 es un radical de fórmulas (a), (b), (c) o (d)



en la que

20 si R7 es un radical de fórmula (b),

o bien

R8 es hidrógeno, y

R9, R10 y R11, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo,

25 o

R8 es hidrógeno,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, y

30 R10 y R11, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetra-hidroisoquinolin-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo o 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19,

o

R8 es hidrógeno,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo,

35 R10 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, y

R11 es Arilo1, naftilo, fenilo, fenilo sustituido con R20 y/o R21, fenil-alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4 sustituido con R22 y R23,

en la que

si R7 es un radical de fórmula (c),

5 o bien

R12, R13, R14 y R15, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, o

R12 y R13, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, y

10 R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo o 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19,

o

15 R12 y R13, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolino-4-ilo, 4-(alquilo de C1-4)-piperazin-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo o 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, y

20 R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolino-4-ilo, 4-(alquilo de C1-4)-piperazin-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo o 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo,

o

R12 y R15, independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R13 y R14, juntos e incluyendo la estructura N-C(=)-N a la que están enlazados, son un radical hexahidropirimidin-2-ilideno o imidazolidin-2-ilideno,

25 en la que

si R7 es un radical de fórmula (d),

R16 es hidrógeno, y

R17 y R18, juntos e incluyendo la estructura N-C(-)-N a la que están enlazados, son Arilo2,

30 Arilo1 es 4-metiltiazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 5-nitrobencimidazol-2-ilo, 5-clorobencimidazol-2-ilo, 5-metilbencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo,

35 Arilo2 es 1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, 4,5-diciano-imidazol-2-ilo, 4-metil-imidazol-2-ilo, 4-etil-bencimidazol-2-ilo, 4-acetil-imidazol-2-ilo, 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metil-bencimidazol-2-ilo, 1-etil-bencimidazol-2-ilo, 5,6-dimetil-bencimidazol-2-ilo, purin-8-ilo, 6-amino-7-metil-7H-purin-8-ilo, 1,6-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1,5,6-trimetilimidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion-8-ilo, 7-etil-3-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-8-ilo, 1,3,7-trimetil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-8-ilo o 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo,

R19 es alquilo de C1-4, formilo, alquil C1-4-carbonilo, 2-hidroxietilo, fenilo, fenilo sustituido con R24 y/o R25, fenil-alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4 sustituido en el resto fenilo con R26 y/o R27,

R20 es halógeno, nitro, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

40 R21 es halógeno, alquilo de C1-4) o alcoxi de C1-4,

R22 es halógeno, nitro, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R23 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R24 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R25 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

45 R26 es halógeno, nitro, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R27 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

Compuestos preferidos de fórmula 1 son aquellos en los que

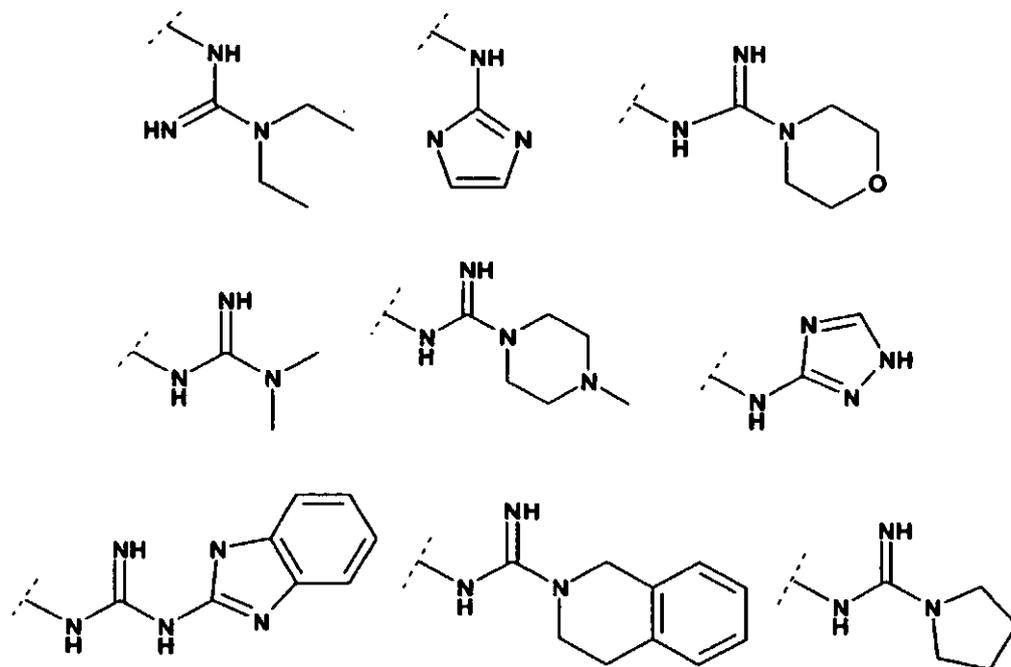
- 5 R1 es alcoxi de C1-2, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,
 R2 es alcoxi de C1-2, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,
 R3 es hidrógeno,
 R31 es hidrógeno,

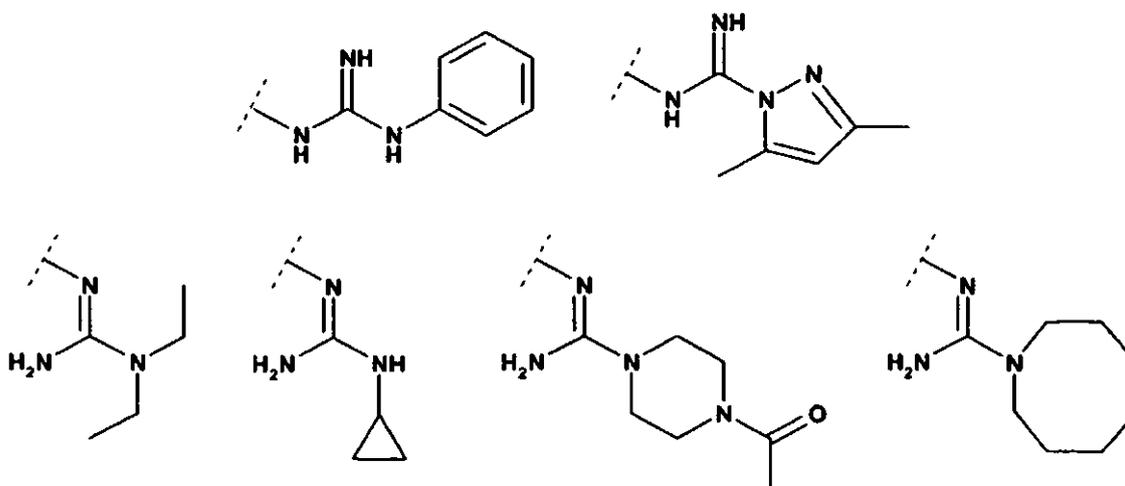
bien, en una primera realización (realización a) según la presente invención,

- 10 R4 es -O-R41, en el que
 R41 es hidrógeno o alquilo de C1-4-carbonilo, y
 R5 es hidrógeno,

o, en una segunda realización (realización b) según la presente invención,

- R4 es hidrógeno, y
 15 R5 es -O-R51, en el que
 R51 es hidrógeno o alquilo de C1-4-carbonilo,
 R6 es hidrógeno,
 R7 es un radical seleccionado de

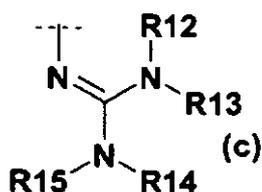




las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

Compuestos más preferidos de fórmula 1 son aquellos en los que

- 5 R1 es alcoxi de C1-2, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,
 R2 es alcoxi de C1-2, o alcoxi de C1-2 predominantemente sustituido con flúor,
 R3 es hidrógeno,
 R31 es hidrógeno,
 R4 es -O-R41, en el que
- 10 R41 es hidrógeno o alquil C1-4-carbonilo, y
 R5 es hidrógeno,
 R6 es hidrógeno,
 R7 es un radical de fórmula (c)



- 15 en la que
 o bien
- R12 es hidrógeno,
 R13 es hidrógeno,
 R14 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y
- 20 R15 es alquilo de C1-4 o cicloalquilo de C3-7,
 o
- R12 es hidrógeno,
 R13 es hidrógeno, y

R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo o morfolin-4-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19, en el que

R19 es alquil C1-4-carbonilo,

5 las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

Compuestos ejemplares según la presente invención pueden incluir aquellos seleccionados de

1. N'-(1-{4-[(2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-fenilo}-metanoil)-N,N-dietil-guanidina

10 2. N-(1-Amino-1-azocan-1-il-metilen)-4-[(2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-benzamida

3. N-Ciclopropil-N'-(1-{4-[(2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-fenil}-metanoil)-guanidina

15 4. N-[1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-1-amino-metilen]-4-((2RS,4aRS,110bRS)-2-hidroxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-benzamida

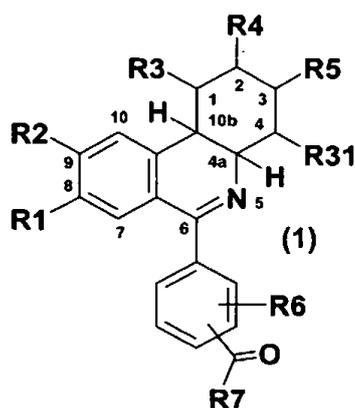
5. N,N-Dietil-N'-(1-[4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-hidroxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridin-6-il)-fenil]-metanoil)-guanidina, y

6. N-(1-Amino-1-azocan-1-il-metilen)-4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-hidroxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-benzamida,

20 las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

Preferiblemente, los compuestos según la presente invención que se enumeran en la Tabla A en las "Investigaciones biológicas" anejas, así como sus sales, se han de mencionar como un aspecto interesante particular de la presente invención.

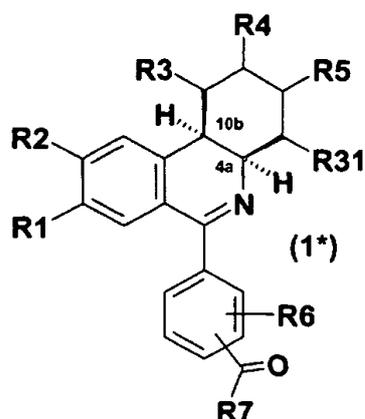
25 Los compuestos de fórmula 1 son compuestos quirales que tienen centros quirales al menos en las posiciones 4a y 10b, y, dependiendo del significado de los sustituyentes R3, R31, R4 y R5, centros quirales adicionales en las posiciones 1, 2, 3 y 4.



Numeración

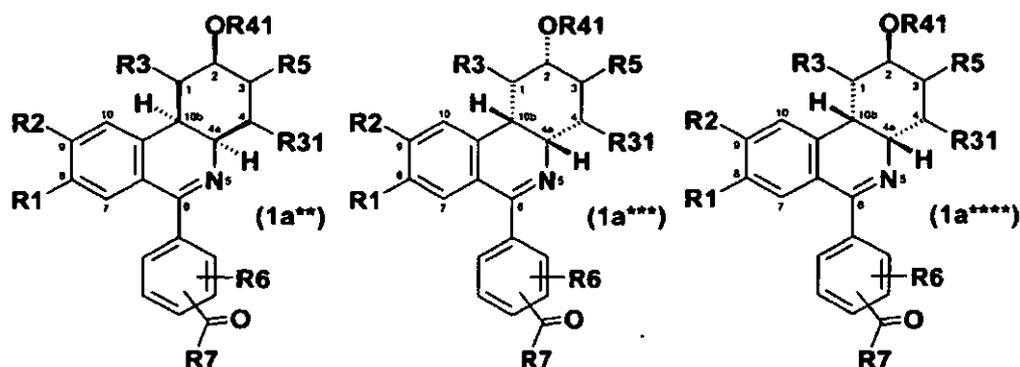
30 La invención incluye todos los estereoisómeros concebibles en forma pura así como en cualquier relación de mezclamiento. Se da preferencia a compuestos de fórmula 1 en los cuales los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 10b se encuentran en la posición cis entre sí. Los enantiómeros cis puros y sus mezclas en cualquier relación de mezclamiento, e incluyendo los racematos, son más preferidos en este contexto.

En este contexto, se prefieren particularmente aquellos compuestos de fórmula 1 que tienen, con respecto a las posiciones 4a y 10b, la misma configuración que se muestra en la fórmula (1*):



Si, por ejemplo, en los compuestos de la fórmula 1* R3, R31 y R5 tienen el significado de hidrógeno, y R4 tiene el significado de –OR41, entonces la configuración – de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog – es R en la posición 4a y R en la posición 10b.

- 5 Compuestos preferidos de la fórmula 1 según la realización a son aquellos que tienen, con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b, la misma configuración como se muestra en las fórmulas 1a** y 1a*** y 1a****:

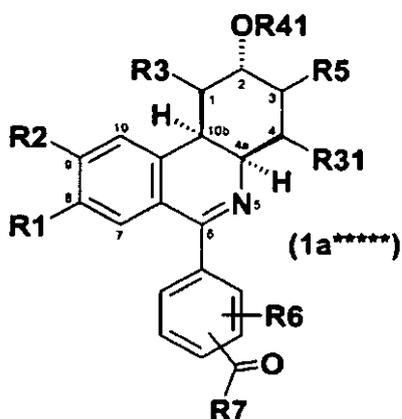


- 10 Si, por ejemplo, en los compuestos de la fórmula 1a** R3, R31 y R5 tienen el significado de hidrógeno, entonces la configuración – de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog – es S en la posición 2, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

Si, por ejemplo, en los compuestos de la fórmula 1a*** R3, R31 y R5 tienen el significado de hidrógeno, entonces la configuración – de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog – es R en la posición 2, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

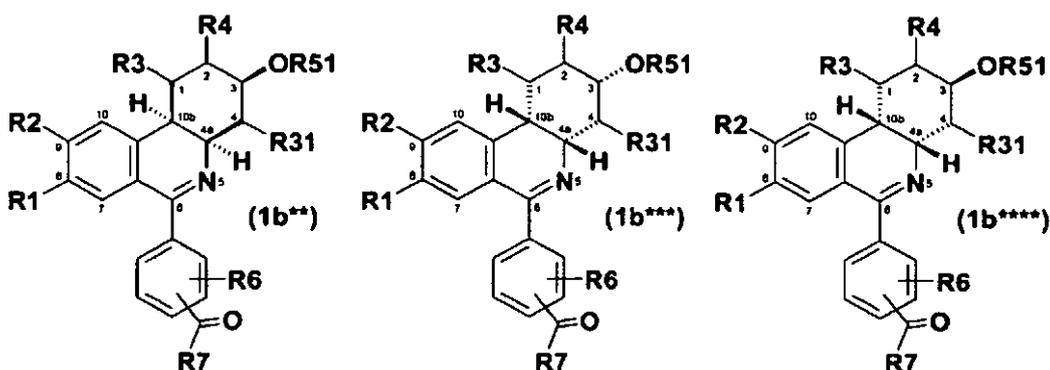
- 15 Si, por ejemplo, en los compuestos de fórmula 1a****, R3, R31 y R5 tienen el significado de hidrógeno, entonces la configuración – de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog – es S en la posición 2, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

Compuestos muy preferidos particularmente de la fórmula 1 según la realización a son aquellos que tienen, con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b, la misma configuración como se muestra en la fórmula 1a****:



Si, por ejemplo, en los compuestos de fórmula 1a***** R3, R31 y R5 tienen el significado de hidrógeno, entonces la configuración – de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog – es R en la posición 2, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

- 5 Compuestos preferidos de la fórmula 1 según la realización b son aquellos que tienen, con respecto a las posiciones 3, 4a y 10b, la misma configuración como se muestra en las fórmulas 1b** y 1b*** y 1b****:

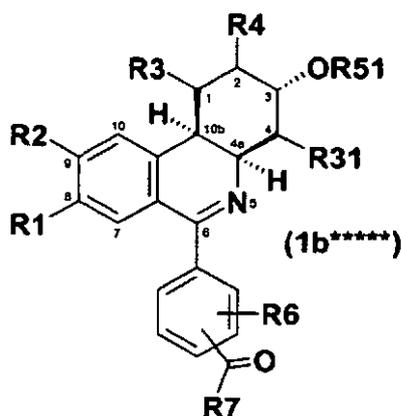


- 10 Si, por ejemplo, en compuestos de la fórmula 1b** R3, R31 y R4 tienen el significado de hidrógeno, entonces la configuración – de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog – es R en la posición 3, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

Si, por ejemplo, en compuestos de la fórmula 1b*** R3, R31 y R4 tienen el significado de hidrógeno, entonces la configuración – de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog – es S en la posición 3, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

- 15 Si, por ejemplo, en compuestos de la fórmula 1b***** R3, R31 y R4 tienen el significado de hidrógeno, entonces la configuración – de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog – es R en la posición 3, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

Compuestos más preferidos de la fórmula 1 según la realización b son aquellos que tienen, con respecto a las posiciones 3, 4a and 10b, la misma configuración como se muestra en la fórmula 1b*****:

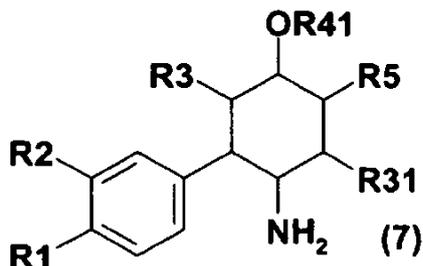


Si, por ejemplo, en compuestos de la fórmula 1b**** R3, R31 y R4 tienen el significado de hidrógeno, entonces la configuración – de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog – es S en la posición 3, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

5 Dentor del significado de las realizaciones a y b según esta invención, se han de enfatizar en particular compuestos de fórmula 1a****.

Los enantiómeros pueden separarse de una manera conocida per se (por ejemplo por preparación y separación de compuestos diastereoisómeros apropiados). De este modo, por ejemplo, se puede llevar a cabo una separación de enantiómeros en la etapa de los compuestos de partida que tienen un grupo amino libre, tal como los compuestos de partida de fórmulas 7 y 9b como se definen más abajo.

10



La separación de los enantiómeros puede llevarse a cabo, por ejemplo, por medio de la formación de sal de los compuestos racémicos de las fórmulas 7 ó 9b con ácidos ópticamente activos, preferiblemente ácidos carboxílicos, resolución subsiguiente de las sales y liberación del compuesto deseado a partir de la sal. Ejemplos de ácidos carboxílicos ópticamente activos que pueden mencionarse a este respecto son las formas enantiómeras de ácido mandélico, ácido tartárico, ácido O,O'-dibenzoiltartárico, ácido canfórico, ácido quínico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido málico, ácido canfosulfónico, ácido 3-bromocanfósulfónico, ácido α -metoxifenilacético, ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético y ácido 2-fenilpropiónico. Alternativamente, pueden prepararse compuestos de partida enantioméricamente puros de la fórmula 7 ó 9b por síntesis asimétricas. Los compuestos de partida enantioméricamente puros, así como compuestos enantioméricamente puros de la fórmula 1, pueden obtenerse también por separación cromatográfica en columnas de separación quirales; por derivatización con reactivos auxiliares quirales, separación subsiguiente de los diastereoisómeros, y eliminación del grupo auxiliar quiral; o por cristalización (fraccionada) en un disolvente adecuado.

15

20

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse, por ejemplo, como se muestra en los esquemas de reacción más abajo y según las siguientes etapas de reacción especificadas, o, particularmente, de manera como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a ellos, usando procedimientos de preparación conocidos por la persona experta en la técnica.

25

El esquema 1 de reacción muestra la preparación de compuestos de fórmula 1.

Partiendo de los compuestos de fórmula 4, en la que R1, R2, R3, R31, R4, R5 y R6 tienen los significados mencionados anteriormente, y C(O)OR representa un grupo éster adecuado, tal como un grupo alquilo (preferiblemente un grupo éster metilo), los compuestos de fórmula 1, en la que R1, R2, R3, R31, R4, R5, R6 y R7 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden obtener mediante diferentes vías. Por un lado, los compuestos de fórmula 1 se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula 4 mediante reacción directa con compuestos de fórmula R7-H, en la que R7 tiene los significados dados anteriormente.

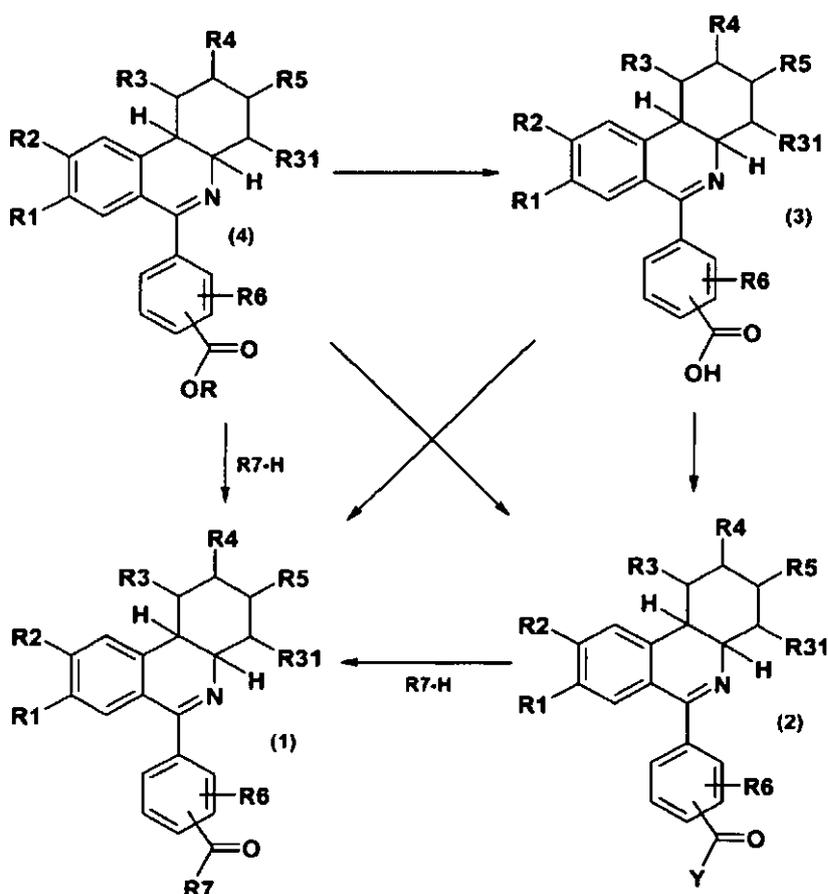
30

Por otro lado, los compuestos de fórmula 4 se pueden saponificar primero para dar los derivados de ácido benzoico de fórmula 3.

Los compuestos de fórmula 3, en la que R1, R2, R3, R31 y R6 tienen los significados mencionados anteriormente, y R4 o R5 es hidroxilo, (obtenibles, por ejemplo, a partir de los compuestos correspondientes de fórmula 4, en la que R4 o R5 es aciloxi, mediante la etapa de saponificación mencionada anteriormente que da, además del grupo ácido benzoico libre, el grupo hidroxilo libre desacetilado respectivo) se deberían proteger mediante un grupo protector temporal adecuado o, preferiblemente, vía acilación, tal como, por ejemplo, vía acetilación, reacción conocida per se por la persona experta o como se describe en los siguientes ejemplos, usando por ejemplo los cloruros de ácido, antes de una reacción posterior.

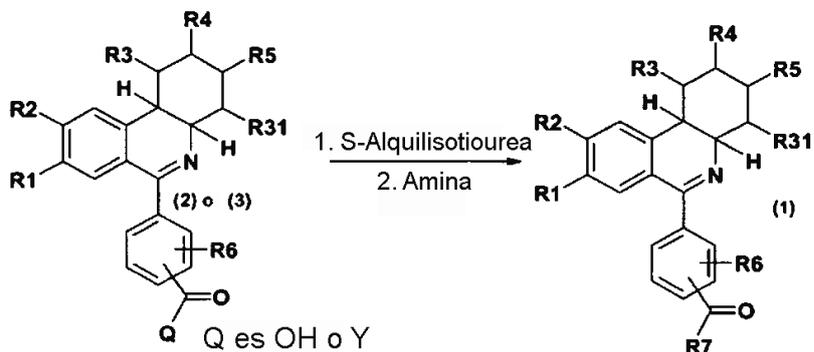
Los derivados de ácido benzoico de fórmula 3 se pueden activar entonces antes de la reacción con los compuestos de fórmula R7-H por ejemplo formando un haluro de ácido o anhídrido de ácido, o usando agentes de acoplamiento conocidos por la persona experta en la técnica, tales como, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, hidrocioruro de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI) o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) (compuestos de fórmula 2).

Esquema de reacción 1:



Como se muestra en el esquema 2 de reacción, también es posible obtener compuestos de fórmula 1 a partir de compuestos de fórmula 3 o a partir de compuestos de fórmula 2 haciendo reaccionar inicialmente los compuestos de fórmula 3 en condiciones de acoplamiento adecuadas (usando agentes de acoplamiento y aditivos apropiados) o, respectivamente, compuestos de fórmula 2, en la que Y es por ejemplo un átomo de cloro, con S-alkil-isotiureas adecuadamente sustituidas, y después, en una segunda etapa, sustituyendo el grupo S-alkilo por una amina adecuadamente sustituida. De forma similar a como se señala anteriormente, el grupo hidroxilo en la posición 2 ó 3 de los compuestos de fórmula 3 ó 2 se debería de proteger adecuadamente por un grupo protector temporal o permanente apropiado, preferiblemente un grupo acilo (tal como, por ejemplo, acetilo), antes de dicha reacción.

Esquema de reacción 2:



En *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 25, No. 10, (1975), p. 1477-1482, por ejemplo, o en los siguientes ejemplos se describen reacciones similares.

5 Opcionalmente, los compuestos de fórmula 1 se pueden convertir en compuestos adicionales de la fórmula 1 mediante métodos conocidos por un experto normal en la técnica. Más específicamente, por ejemplo, a partir de los compuestos de la fórmula 1 en la que

a) R4 o R5 es hidroxilo, se pueden obtener los compuestos de éster correspondientes mediante reacciones de esterificación;

10 b) R4 o R5 es hidroxilo, se pueden obtener los compuestos de éster correspondientes mediante reacciones de esterificación;

c) R4 o R5 es un grupo aciloxi, tal como por ejemplo acetilo, se pueden obtener los compuestos hidroxilo correspondientes mediante reacciones de desesterificación, por ejemplo saponificación;

15 Los métodos mencionados en a), b) y c) se llevan a cabo convenientemente de modo análogo a los métodos conocidos por las personas expertas en la técnica, o como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula 1 se pueden convertir en sus sales, u, opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula 1 pueden convertirse en los compuestos libres.

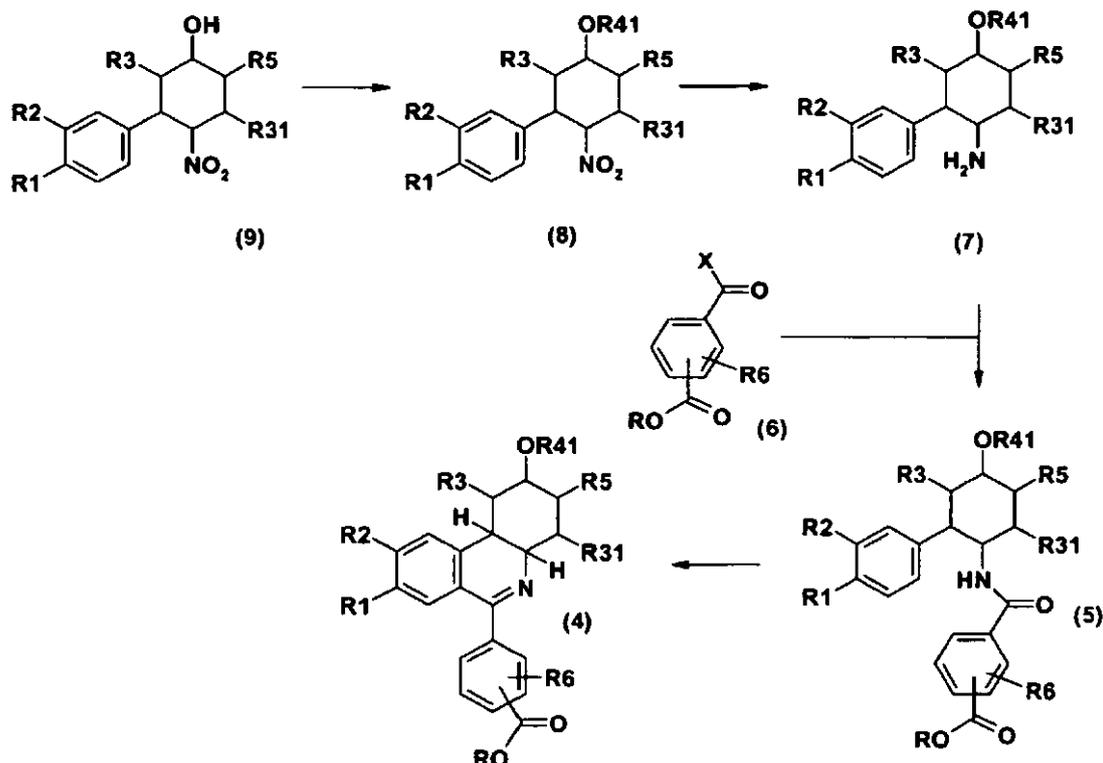
20 Además, los compuestos de la fórmula 1 pueden convertirse, opcionalmente, en sus N-óxidos, por ejemplo con la ayuda de peróxido de hidrógeno en metanol, o con la ayuda de ácido m-cloroperoxibenzoico en diclorometano. La persona experta en la técnica está familiarizada, en base a su conocimiento experto, con las condiciones de reacción que son específicamente necesarias para llevar a cabo la N-oxidación.

Los compuestos de fórmula 4 según la realización a se pueden preparar como se describe y se muestra en el esquema de reacción 3 más abajo.

25 En la primera etapa de reacción de la ruta sintética mostrada en el esquema 3, los compuestos de la fórmula 8, en la que R1, R2, R3, R31, R41 y R5 tienen los significados mencionados anteriormente en la realización a, y R41 es distinto de hidrógeno, se preparan a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula 9 mediante la introducción del grupo R41. La reacción de introducción se lleva a cabo de una manera habitual per se o como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

30

Esquema de reacción 3:



En la etapa de reacción siguiente de la ruta de síntesis, el grupo nitro de los compuestos de la fórmula 8, en la cual R1, R2, R3, R31, R41 y R5 tienen los significados mencionados anteriormente en la realización a, y R41 es distinto de hidrógeno, se reduce al grupo amino de los compuestos correspondientes de la fórmula 7. Dicha reducción se lleva a cabo de manera conocida por las personas expertas en la técnica, por ejemplo como se describe en J. Org. Chem. 1962, 27, 4426, o como se describe en los siguientes ejemplos. De modo más detallado, la reducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de níquel Raney o un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbón activo, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol a temperatura ambiente y a presión normal o elevada. Opcionalmente, puede añadirse al disolvente una cantidad catalítica de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico. Preferiblemente, sin embargo, la reducción se lleva a cabo utilizando una mezcla productora de hidrógeno, por ejemplo metales tales como cinc, el par cinc-cobre o hierro con ácidos orgánicos tales como ácido acético o ácidos minerales tales como ácido clorhídrico.

Muy preferiblemente, la reducción se lleva a cabo utilizando un par cinc-cobre en presencia de un ácido orgánico o inorgánico. Dicho par cinc-cobre es accesible de manera conocida por las personas de pericia normal en la técnica.

Los compuestos de la fórmula 5, en la cual R1, R2, R3, R31, R41, R5 y R6 tienen los significados indicados anteriormente en la realización a, R41 es distinto de hidrógeno, y C(O)OR representa un grupo éster adecuado, preferiblemente el grupo éster metílico, son accesibles a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula 7, por reacción con compuestos correspondientes de la fórmula 6, en la cual X representa un grupo saliente adecuado, preferiblemente un átomo de cloro.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula 5 también pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula 7 y compuestos correspondientes de la fórmula 6, en la cual X es hidroxilo, por reacción con reactivos enlazantes de enlace de amida conocidos por la persona experta en la técnica. Reactivos enlazantes de enlace de amida ejemplares conocidos por la persona experta que pueden mencionarse son, por ejemplo, las carbodiimidias (por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida o, preferiblemente, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácidos azodicarboxílicos (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo), sales de uronio [por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y N,N'-carbonildiimidazol. En el alcance de esta invención, reactivos enlazantes de enlace de amida preferidos son sales de uronio y, particularmente, carbodiimidias, preferiblemente hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

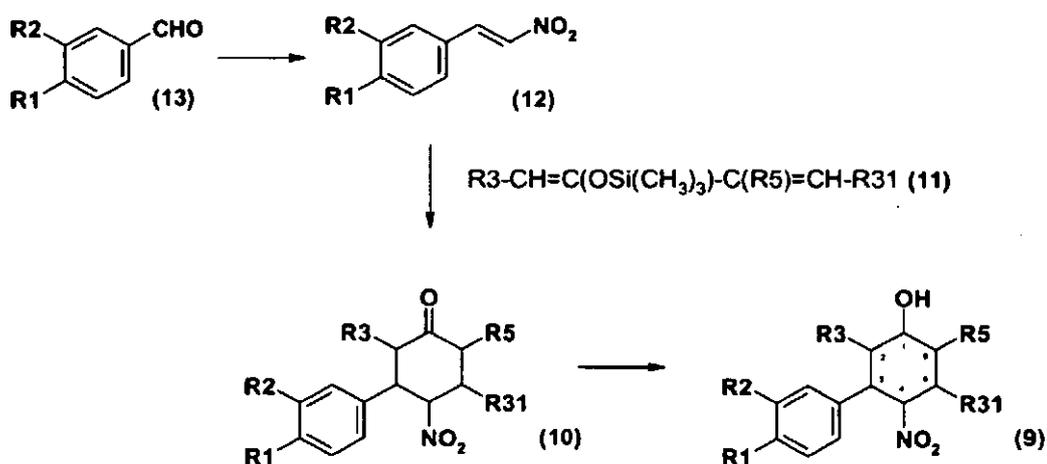
Los compuestos de la fórmula 6 son conocidos o pueden prepararse de manera conocida.

Los compuestos de la fórmula 4, en la cual R1, R2, R3, R31, R41, R5 y R6 tienen los significados como se dan en la realización a, R41 es distinto de hidrógeno, y C(O)OR representa un grupo éster adecuado, preferiblemente el grupo éster metílico, se pueden obtener mediante ciclocondensación de los compuestos correspondientes de la fórmula 5.

Dicha reacción de ciclocondensación se lleva a cabo de manera conocida per se por la persona experta en la técnica o como se describe a modo de ejemplo en los ejemplos siguientes, de acuerdo con Bischler-Napieralski (por ejemplo como se describe en J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282), en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como, por ejemplo, ácido polifosfórico, pentacloruro de fósforo, pentóxido de fósforo u oxiclorigo de fósforo, en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado tal como cloroformo, o en un hidrocarburo cíclico tal como tolueno o xileno, u otro disolvente inerte tal como acetato de isopropilo o acetonitrilo, o sin disolvente adicional, utilizando un exceso de agente de condensación, a temperatura reducida, o a temperatura ambiente, o a temperatura elevada o a la temperatura de ebullición del disolvente o agente de condensación usado.

El esquema de reacción 4 más abajo muestra la síntesis de compuestos de la fórmula 9, en la cual R1, R2, R3, R31 y R5 tienen los significados indicados anteriormente en la realización a, a partir de compuestos correspondientes de la fórmula 10 por reacción de reducción del grupo carbonilo. Agentes reductores adecuados para la reacción de reducción mencionada anteriormente pueden incluir, por ejemplo, compuestos de tipo hidruros metálicos tales como, por ejemplo, hidruro de diisopropilaluminio, borano, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de cinc, tri-sec-butil-borohidruro de potasio, tri-sec-butil-borohidruro de sodio, tri-sec-butil-borohidruro de litio, β -isopinocanfeil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y similares. Los ejemplos preferidos de dichos agentes reductores son cianoborohidruro de sodio, β -isopinocanfeil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y tri-sec-butilborohidruro de potasio. Los ejemplos más preferidos de los agentes reductores mencionados anteriormente son β -isopinocanfeil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y tri-sec-butil-borohidruro de potasio, los cuales permiten preparar estereoselectivamente compuestos de la fórmula 10. A este respecto, "estereoselectivamente" significa que se obtienen preferentemente aquellos compuestos de la fórmula 10, en la cual los átomos de hidrógeno en las posiciones 1 y 3 están localizados en el lado opuesto del plano definido por el anillo de ciclohexano.

Esquema de reacción 4:



Los compuestos de la fórmula 10, en la cual R1, R2, R3, R31 y R5 tienen los significados mencionados en la realización a, son conocidos o pueden obtenerse mediante la reacción de compuestos de la fórmula 12, en la cual R1 y R2 tienen los significados mencionados anteriormente en la realización a, con compuestos de la fórmula 11, en la cual R3, R31, y R5 tienen los significados mencionados anteriormente en la realización a. La reacción de cicloadición se lleva a cabo de manera conocida por la persona experta en la técnica de acuerdo con Diels-Alder, por ejemplo como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 o en J. Org. Chem. 1952, 17, 581, o como se describe en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de las fórmulas 8 ó 9, en los cuales el anillo fenilo y el grupo nitro están trans entre sí, pueden convertirse de manera conocida por la persona experta en la técnica en los compuestos cis correspondientes, por ejemplo como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559, o como se describe en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de las fórmulas 11 y 12 son conocidos o se pueden preparar de manera conocida. Los compuestos de fórmula 12 pueden prepararse, por ejemplo, de manera conocida por la persona experta en la técnica a partir de compuestos correspondientes de la fórmula 13 como se describe, por ejemplo, en J. Chem. Soc. 1951, 2524 o en J. Org. Chem. 1944, 9, 170, o como se describe en los ejemplos que siguen.

Los compuestos de la fórmula 13, en la cual R1 y R2 tienen los significados indicados anteriormente, son conocidos o se pueden preparar de manera conocida por la persona experta en la técnica, como se describe, por ejemplo, en Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203.

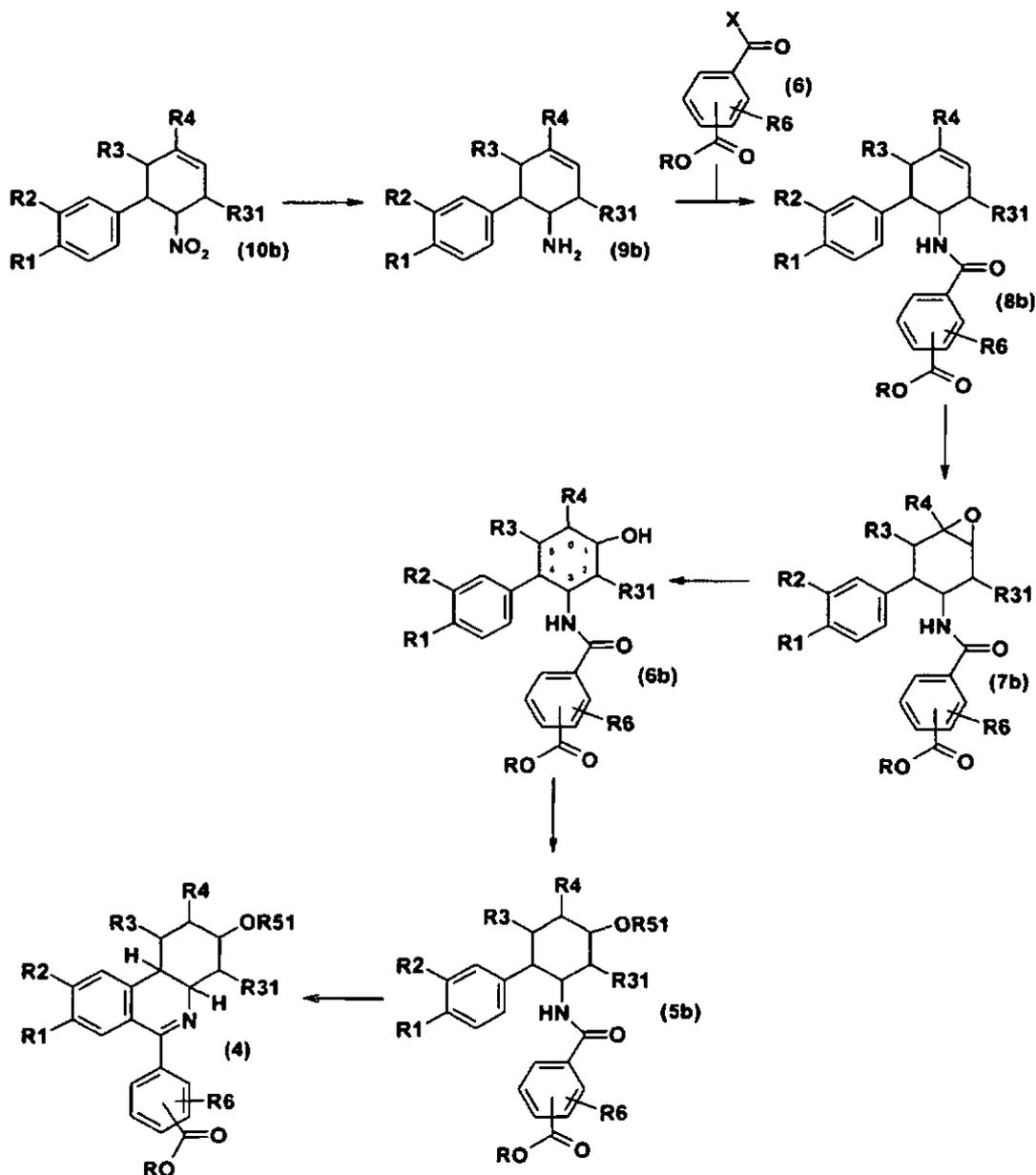
Los compuestos de fórmula 4 según la realización b pueden prepararse como se describe y se muestra en el esquema de reacción 5 a continuación.

5 En la primera etapa de reacción en el esquema de reacción 5 a continuación, el grupo nitro de los compuestos de la fórmula 10b, en la cual R1, R2, R3, R31 y R4 tienen los significados indicados en la realización b anterior, se reduce para obtener los compuestos correspondientes de la fórmula 9b. Dicha reacción de reducción se lleva a cabo de una manera conocida por la persona experta en la técnica, por ejemplo como se describe en J. Org. Chem. 1962, 27, 4426, o como se describe en los siguientes ejemplos. Más específicamente, la reducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, poniendo en contacto los compuestos de la fórmula 10b con una mezcla productora de hidrógeno, tal como, por ejemplo, cinc metálico en un medio moderadamente ácido tal como ácido acético en un alcohol inferior tal como metanol o etanol a temperatura ambiente o a temperatura elevada o, preferiblemente, a la temperatura de ebullición de la mezcla disolvente. Alternativamente, la reducción puede llevarse a cabo por reducción selectiva del grupo nitro de manera conocida por la persona experta en la técnica, por ejemplo por reacción de transferencia de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio o preferiblemente níquel Raney, en un disolvente adecuado, preferiblemente un alcohol inferior, utilizando, por ejemplo, formiato de amonio o preferiblemente hidrato de hidrazina como donante de hidrógeno.

20 Los compuestos de la fórmula 9b obtenidos se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, con compuestos de la fórmula 6, en la que R6 tiene los significados dados anteriormente, C(O)OR representa un grupo éster adecuado, preferiblemente el grupo éster metílico, y X representa un grupo saliente adecuado, preferiblemente un átomo de cloro, para dar compuestos correspondientes de la fórmula 8b.

25 Como alternativa, los compuestos de la fórmula 8b, en la que R1, R2, R3, R31, R4 y R6 tienen los significados dados anteriormente en la realización b, y C(O)OR representa dicho grupo éster adecuado, también se pueden preparar, por ejemplo, a partir de compuestos correspondientes de la fórmula 9b y compuestos correspondientes de la fórmula 6, en la que X es hidroxilo, por reacción con reactivos enlazantes de enlace de amida conocidos por la persona experta en la técnica. Reactivos enlazantes de enlace de amida ejemplares conocidos por la persona experta en la técnica que pueden mencionarse son, por ejemplo, las carbodiimidias (por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida o, preferiblemente, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácidos azodicarboxílicos (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo), sales de uronio [por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y N,N'-carbonildiimidazol. En el alcance de esta invención, reactivos enlazantes de enlace de amida preferidos son sales de uronio y, particularmente, carbodiimidias, preferiblemente hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Esquema de reacción 5:



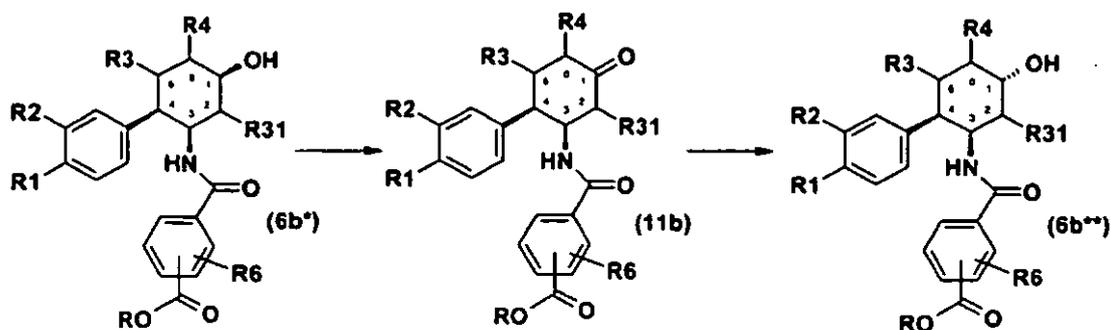
5 En la etapa siguiente, los compuestos de la fórmula 8b se pueden convertir en compuestos correspondientes de la fórmula 7b mediante una reacción de epoxidación, la cual se puede llevar a cabo como se describe en los siguientes ejemplos, o de una manera conocida por una persona experta normal en la técnica empleando, por ejemplo, métodos de epoxidación adecuados o reactivos de epoxidación adecuados, tales como, por ejemplo, perácidos (por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico) o peróxidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo dimetildioxirano, peróxido de hidrógeno o persulfatos).

10 Los compuestos de la fórmula 7b obtenidos se pueden reducir por métodos conocidos en la técnica a los compuestos correspondientes de la fórmula 6b. Más específicamente, dicha reacción de reducción puede llevarse a cabo empleando como agente reductor, por ejemplo como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, borohidruro de sodio. Alternativamente, dicha reacción de reducción puede llevarse a cabo también usando, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o una mezcla reductora que comprende metales nobles, tales como dióxido de platino o paladio, y un donante de hidrógeno adecuado. Con la ayuda de cada uno de dichos métodos de reducción, los compuestos de la fórmula 7b se pueden convertir en gran medida regio- y diastereoselectivamente en compuestos de la fórmula 6b, en la que el radical hidroxilo en la posición 1 y el radical amido en la posición 3 están localizados en el mismo lado del plano definido por el anillo de ciclohexano.

15 Además, es conocido por el experto normal en la técnica que la configuración absoluta de un átomo de carbono quiral, preferiblemente al cual están enlazados un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, puede invertirse. De este

modo, la configuración del átomo de carbono en la posición 1 de los compuestos de la fórmula 6b puede invertirse opcionalmente. Dicha inversión de la configuración de la posición 1 de los compuestos de fórmula 6b puede lograrse de una manera familiar para la persona experta en la técnica, por ejemplo por derivatización de la posición 1 con un grupo saliente adecuado y sustitución subsiguiente de dicho grupo saliente por un nucleófilo adecuado en una reacción de sustitución nucleófila de acuerdo con el mecanismo SN2. Alternativamente, dicha inversión de la configuración de la posición 1 de los compuestos de la fórmula 6b puede obtenerse también, por ejemplo, como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos de acuerdo con el procedimiento de dos etapas especificado más adelante, que se muestra en el esquema de reacción 6 más abajo. De modo más detallado, en la primera etapa de dicho procedimiento que se muestra en el esquema de reacción 6, compuestos ejemplares de la fórmula 6b*, en la cual R1, R2, R6 tienen los significados indicados anteriormente, C(O)OR representa dicho grupo éster adecuado (preferiblemente el grupo éster metílico), y R3, R31 y R4 son hidrógeno, y la posición 1 tiene la configuración R, se convierten mediante una reacción de oxidación en compuestos correspondientes de la fórmula 11b. Dicha oxidación se lleva a cabo análogamente en condiciones habituales per se usando como oxidante, por ejemplo, clorano, oxígeno atmosférico, dióxido de manganeso o, preferiblemente, óxidos de cromo. A continuación, en la segunda etapa, los compuestos de la fórmula 11b obtenidos se convierten mediante una reacción de reducción del grupo ceto conocida en la técnica, preferiblemente con compuestos de hidruros metálicos o, más específicamente, borohidruros metálicos, tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio, en compuestos correspondientes de fórmula 6b**, en la cual la posición 1 tiene ahora la configuración S y de este modo la configuración del átomo de carbono en la posición 1 está ahora invertida con respecto a dichos compuestos de la fórmula 6b*.

Esquema de reacción 6:

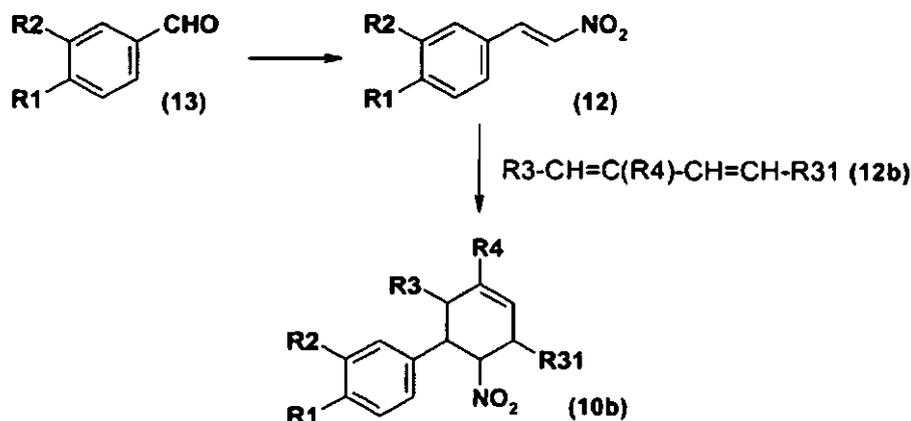


En la siguiente etapa de reacción de la ruta sintética mostrada en el esquema de reacción 5 mostrado más abajo, los compuestos de la fórmula 6b se convierten en los compuestos correspondientes de la fórmula 5b mediante introducción del grupo R51, en la que R51 es distinto de hidrógeno. La reacción de introducción se lleva a cabo de una manera habitual per se (por ejemplo vía reacción de alquilación o de acilación) o como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

La reacción de ciclación que conduce a compuestos de la fórmula 4 se puede llevar a cabo, por ejemplo, como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, o de manera análoga o similar a ellos, o como se menciona anteriormente para compuestos según la realización a.

Los compuestos de la fórmula 10b, en la cual R1, R2, R3, R31 y R4 tienen los significados mencionados anteriormente, son conocidos o se pueden obtener, por ejemplo, como se muestra en el esquema de reacción 7, mediante la reacción de compuestos de la fórmula 12, en la cual R1 y R2 tienen los significados mencionados anteriormente, con compuestos de la fórmula 12b, en la cual R3, R31 y R4 tienen los significados indicados anteriormente.

Esquema de reacción 7:



5 La cicloadición se lleva a cabo en este caso de una manera conocida por la persona experta en la técnica de acuerdo con Diels–Alder, por ejemplo como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 o en J. Org. Chem. 1952, 17, 581, o como se describe en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de la fórmula 10b, en la cual el anillo fenilo y el grupo nitro están en trans entre sí, se pueden convertir tal como es conocido por las personas expertas en la técnica en los compuestos cis correspondientes, por ejemplo como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559, o como se describe en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de la fórmula 12b son conocidos o se pueden preparar de manera conocida.

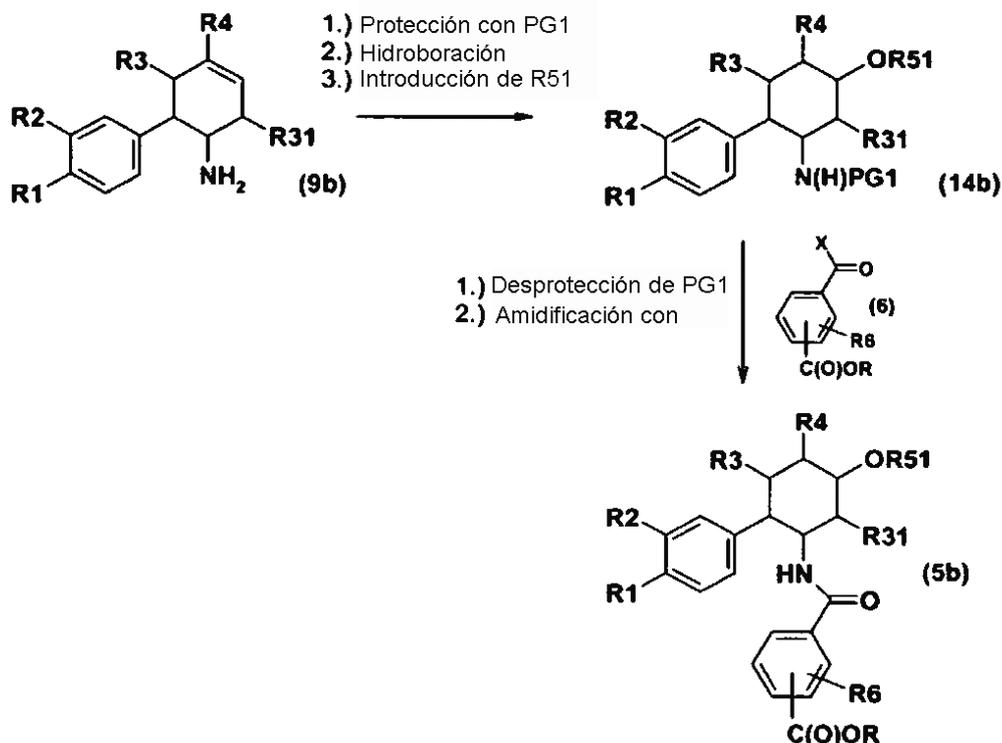
10 En una alternativa, los compuestos de la fórmula 5b, en la que R1, R2, R3, R31, R4, R51 y R6 tienen los significados dados anteriormente en la realización b, con lo que R51 es distinto de hidrógeno y C(O)OR representa dicho grupo éster adecuado, preferiblemente el grupo éster metílico, (particularmente compuestos de fórmula 5b, en la que R1, R2, R51 y R6 tienen los significados dados anteriormente en la realización b, con lo que R51 es distinto de hidrógeno, y R3, R31 y R4 son todos hidrógeno) también se pueden obtener como se muestra en el esquema de
15 reacción 8 y como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

20 En la primera etapa de reacción de la ruta esquematizada en el esquema de reacción 8, el grupo amino de los compuestos de la fórmula 9b se protege con un grupo protector PG1 conocido en la técnica, tal como por ejemplo el grupo terc-butoxicarbonilo. Los compuestos protegidos se someten a reacción de hidrobioración para obtener, a lo largo de dos etapas, los compuestos de fórmula 14b. Dicha reacción de hidrobioración se lleva a cabo como se describe en los siguientes ejemplos usando un agente (hidro)borante apropiado, tal como por ejemplo 9-BBN, isopinocanfeilborano o similar, o, particularmente, borano-tetrahidrofurano (H₃B-THF), ventajosamente a temperatura ambiente. Los compuestos obtenidos se convierten entonces en compuestos de la fórmula 14b mediante
25 introducción del grupo R51, con lo que R51 es distinto de hidrógeno, de manera análoga a como se describe anteriormente.

25 En la siguiente etapa de reacción de la ruta sintética mostrada en el esquema de reacción 8, los compuestos de fórmula 14b se convierten en los compuestos correspondientes de la fórmula 5b según la realización b mediante desprotección del grupo protector PG1 y amidificación con compuestos de la fórmula 6. Dichas reacciones se llevan a cabo de una manera habitual per se, o como se describe en la memoria descriptiva de esta invención o en los siguientes ejemplos.

30 Si es necesario, el producto obtenido vía reacción de hidrobioración, o, adecuadamente, su derivado sustituido en R51, se purifica a partir de productos secundarios estereo- y/o regioisómeros resultantes mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica, tales como por ejemplo mediante técnicas de separación cromatográficas.

Esquema de reacción 8:



También se sabe por la persona experta en la técnica que, si está presente una pluralidad de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear temporalmente uno o más centros reactivos con grupos protectores a fin de que una reacción transcurra sólo en el centro reactivo deseado. Una descripción detallada de cómo usar un gran número de grupos protectores aceptados se puede encontrar, por ejemplo, en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991 ó 1999 (3ª edición) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)" por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Las sustancias de acuerdo con la invención se aíslan y purifican de manera conocida per se, por ejemplo eliminando por destilación el disolvente a presión reducida y recristalizando el residuo resultante en un disolvente adecuado, o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como, por ejemplo, cromatografía en columna sobre un material soporte adecuado.

Las sales se obtienen disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona, tal como acetona, metil-etil-cetona o metil-isobutil-cetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de peso molecular bajo tal como etanol o isopropanol) que contiene el ácido o base deseado(a), o al cual se añade luego el ácido o la base deseado(a). Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal de adición, o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas pueden convertirse por alcalinización o por acidificación en los compuestos libres, los cuales pueden convertirse a su vez en sales. De esta manera, sales farmacológicamente inaceptables se pueden convertir en sales farmacológicamente aceptables.

De forma adecuada, las conversiones mencionadas en esta invención se puede llevar a cabo de forma análoga o similarmente a métodos que son familiares per se para la persona experta en la técnica.

La persona experta en la técnica sabe, en base a su conocimiento y en base a dichas rutas de síntesis, que se muestran y describen en la descripción de esta invención, cómo encontrar otras rutas de síntesis posibles para los compuestos de la fórmula 1. Todas estas otras rutas de síntesis posibles forman también parte de esta invención.

Una vez descrita la invención en detalle, el alcance de la presente invención no está limitado únicamente a aquellas características o realizaciones descritas. Como resultará evidente para las personas expertas en la técnica, pueden hacerse modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologaciones y adaptaciones a la invención descrita sobre la base del conocimiento que se tiene de la técnica y/o, particularmente, sobre la base de la descripción (por ejemplo, la descripción explícita, implícita o inherente) de la presente invención sin desviarse del espíritu y alcance de esta invención como se define mediante el alcance de las reivindicaciones anejas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la invención sin restringirla. Igualmente, otros compuestos de la fórmula 1, cuya preparación no se describe explícitamente, pueden prepararse de manera análoga o de una manera familiar per se para la persona experta usando técnicas de procedimiento habituales.

5 Los compuestos que se mencionan en los siguientes ejemplos como productos finales, así como sus sales, son un objeto preferido de la presente invención.

10 En los ejemplos, p.f. significa punto de fusión, h horas, min minutos, R_f factor de retención en cromatografía de capa fina, p.s. el punto de sinterización, FE fórmula empírica, MW peso molecular, MS espectro de masas, y M ion molecular; otras abreviaturas tienen su significado habitual per se para la persona experta. De acuerdo con una práctica habitual en estereoquímica, los símbolos RS y SR se usan para designar la configuración específica de cada uno de los centros quirales de un racemato. De modo más detallado, por ejemplo, la expresión "(2RS,4aRS,10bRS)" representa un racemato (mezcla racémica) que comprende el enantiómero que tiene la configuración (2R,4aR,10bR), teniendo el otro enantiómero la configuración (2S, 4aS, 10bS).

Ejemplos

Productos finales

15 1. N'-(1-{4-[(2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-fenil}-metanoil)-N,N-dietil-guanidina

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a como se describe para el compuesto 4, usando el compuesto de partida apropiado mencionado más abajo como compuesto 7 a 12.

EF: C₂₇H₃₂F₂N₄O₄, MW: 514,58, MS: encontrado: 515,1 (MH⁺)

20 2. N-(1-Amino-1-azocan-1-il-metileno)-4-[(2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-benzamida

El compuesto del título se obtiene de una manera análoga a como se describe para el compuesto 4, usando el compuesto de partida apropiado mencionado más abajo como compuesto 7 a 12.

EF: C₃₀H₃₆F₂N₄O₄, MW: 554,64, MS: encontrado: 555,3 (MH⁺)

25 3. N-Ciclopropil-N'-(1-{4-[(2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-fenil}-metanoil)-guanidina

El compuesto del título se obtiene de una manera análoga a como se describe para el compuesto 4, usando el compuesto de partida apropiado mencionado más abajo como compuesto 7 a 12.

EF: C₂₆H₂₈F₂N₄O₄, MW: 498,53, MS: encontrado: 499,2 (MH⁺)

30 4. N-[1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-1-amino-metileno]-4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-hidroxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-benzamida

35 Se agitan en 10 ml de metanol durante 16 h a temperatura ambiente 484 mg de éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(4-[[1-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-amino-metilen]-carbamoil]-fenil)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético (compuesto 10) y 137 mg de carbonato de cesio. El disolvente se elimina, y el residuo sólido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para producir 235 mg del compuesto del título.

EF: C₂₉H₃₅N₅O₅, MW: 533,63, MS: encontrado: 534,2 (MH⁺)

5. N,N-Dietil-N'-(1-[4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-hidroxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-fenil]-metanoil)-guanidina

40 El compuesto del título se obtiene de una manera análoga a como se describe para el compuesto 4, usando el compuesto de partida apropiado mencionado más abajo como compuesto 7 a 12.

EF: C₂₇H₃₄N₄O₄, MW: 478,6, MS: encontrado 479,1 (MH⁺)

6. N-(1-Amino-1-azocan-1-il-metileno)-4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-hidroxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-benzamida

45 El compuesto del título se obtiene de una manera análoga a como se describe para el compuesto 4, usando el compuesto de partida apropiado mencionado más abajo como compuesto 7 a 12.

EF: C₃₀H₃₈N₄O₄, MW: 518,66, MS: encontrado: 519,2 (MH⁺)

Los compuestos 7 a 9, 11 y 12 se obtienen de una manera análoga a como se describe para el compuesto 10 usando el compuesto A1 o A2 apropiado y los compuestos amínicos apropiados conocidos en la técnica.

7. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-{4-[1-(N',N'-dietil-guanidino)-metanoil]-fenil}-9-(1,1-difluoro-metoxi)-8-metoxi-1,2,3,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético

5 8. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-{4-[(1-amino-1-azocan-1-il-metilen)-carbamoil]-fenil}-9-(1,1-difluoro-metoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético

9. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-{4-[1-(N'-ciclopropil-guanidino)-metanoil]-fenil}-9-(1,1-difluoro-metoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético

10 10. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(4-[[1-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-amino-metilen]-carbamoil]-fenil)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético

15 Se agitan en 10 ml de 1,4-dioxano a 90°C durante 5 días 743,4 mg de éster (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-dimetoxi-6-{4-[1-(2-metil-isotioureido)-metanoil]-fenil}-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético (compuesto A1), 384,5 mg de 1-acetilpiperazina y 0,416 ml de trietilamina. Después de 2 días se añaden a la mezcla de reacción otros 384,5 mg de 1-acetilpiperazina. El disolvente se elimina, y el residuo se coevapora tres veces con diclorometano, y después una vez con tolueno. Tras redisolver en 25 ml de diclorometano, la disolución se extrae con agua y disolución acuosa saturada de KHCO₃ sucesivamente, y la fase acuosa de KHCO₃ se vuelve a extraer con diclorometano. Tras secar las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, el disolvente se elimina y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice para producir 530 mg del compuesto del título.

20 11. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-{4-[1-(N',N'-dietil-guanidino)-metanoil]-fenil}-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético

12. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-{4-[(1-amino-1-azocan-1-il-metileno)-carbamoil]-fenil}-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético

Compuestos de partida

25 A1. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-dimetoxi-6-{4-[1-(2-metil-isotioureido)-metanoil]-fenil}-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético

30 Se disuelven 3,051 g de ácido 4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-acetoxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-benzoico (compuesto B1), 3,00 g de sulfato de S-metilisotiourea y 10 mg de 4-dimetilaminopiridina en 50 ml de acetonitrilo, después se añaden 1,80 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1,23 ml de N-etil-diisopropilamina. Después de agitar durante 16 horas, el disolvente se elimina. El residuo se disuelve en 20 ml de agua y se extrae con diclorometano. Tras secar las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, el disolvente se elimina para producir 3,652 g del compuesto del título como una espuma amarilla que se somete directamente a la reacción siguiente sin purificación.

A2. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-8-metoxi-6-{4-[1-(2-metil-isotioureido)-metanoil]-fenil}-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico del ácido acético

35 El compuesto del título se prepara análogamente a como se describe en el Ejemplo A1 partiendo del compuesto B2.

B1. Hidrocloreuro del ácido 4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-acetoxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-benzoico

40 Se suspenden 8,1 g de (2RS,4aRS,10bRS)-6-(4-carboxifenil)-8,9-dimetoxi-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahidro-fenantridin-2-ol (compuesto C1) en 35 ml de diclorometano, y se añaden gota a gota 40 ml de cloruro de acetilo. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentra, y el residuo se disuelve en disolución acuosa 1 M de hidrogenofosfato de disodio a pH 6-7. Se añade ácido clorhídrico concentrado con agitación, el precipitado resultante se separa por filtración y se seca a vacío para dar 4,65 g del compuesto del título como sal de hidrocloreuro beige.

45 El ácido libre se obtiene disolviendo la sal de hidrocloreuro en agua a pH 6-7, eliminando el disolvente a vacío, lixiviando el residuo amarillento resultante con cloroformo hirviendo, y concentrando la disolución de cloroformo obtenida.

EF: C₂₄H₂₅NO₆; MW: 423,47

MS: 424,3 (MH⁺)

50 B2. Ácido 4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-acetoxi-9-(1,1-difluoro-metoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-benzoico

El compuesto del título se obtiene en dos etapas, partiendo del compuesto C2 mediante saponificación, análogamente a como se describe en el Ejemplo C1, seguido de acetilación del intermedio (2RS,4aRS,10bRS)-6-(4-carboxifenil)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-8-metoxi-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahidrofenantridin-2-ol obtenido, análogamente a como se describe en el Ejemplo B1.

5 EF: C₂₄H₂₃F₂NO₆; MW: 459,45

MS: 460,3 (MH⁺)

C1. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(4-carboxifenil)-8,9-dimetoxi-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahidro-fenantridin-2-ol

10 Una disolución de 290 mg de éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(4-metoxicarbonilfenil)-8,9-dimetoxi-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahidrofenantridin-2-ílico del ácido acético (compuesto D1) en 10 ml de isopropanol se trata gota a gota con disolución acuosa de hidróxido de litio para ajustar a pH 10. La agitación se continúa durante 72 h, la mezcla de reacción se neutraliza con disolución de tampón de fosfato y se extrae con diclorometano. La capa acuosa se concentra, y el residuo se lixivia con una mezcla hirviendo de acetato de etilo y metanol. Los disolventes orgánicos se eliminan para obtener 90 mg del compuesto del título como una espuma amarillenta.

EF: C₂₂H₂₃NO₅; MW: 381,43

15 MS: 382,4 (MH⁺)

P.f.: 172-183°C

Procedimiento alternativo:

20 Una disolución de 5,68 g de éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(4-metoxicarbonilfenil)-8,9-dimetoxi-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahidrofenantridin-2-ílico del ácido acético (compuesto D1) en 250 ml de metanol se trata a temperatura de ebullición con una disolución de 2,0 g de hidróxido de sodio en 15 ml de agua que comprende una cantidad catalítica de peróxido de hidrógeno (fuerza de 30%). La agitación se continúa durante 1,5 h a reflujo, la mezcla de reacción se enfría y se trata con ácido clorhídrico acuoso semiconcentrado para ajustar a pH 6-7. Los disolventes se evaporan, y el residuo se seca a vacío para obtener 8,1 g de un sólido amarillento, que se puede usar sin purificación adicional en la etapa siguiente. El ácido libre se obtiene lixivando el residuo con cloroformo hirviendo y concentrando la disolución de cloroformo resultante.

25 C2. Éster metílico del ácido 4-[(2RS,4aRS,10bRS)-2-acetoxi-9-(1,1-difluoro-metoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-benzoico

30 Se disuelven 500 mg de éster metílico del ácido N-[(1RS,2RS,4RS)-4-acetoxi-2-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxifenil]-ciclohexil]-tereftalámico (compuesto D2) en 2 ml de oxiclورو de fósforo y se calienta durante 4,5 h a 100°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la muestra se diluye con 10 ml de diclorometano, y se añade gota a gota a una disolución acuosa de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrae dos veces con diclorometano. El disolvente se elimina, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar 310 mg del compuesto del título como una espuma incolora.

EF: C₂₅H₂₅F₂NO₆; MW: 473,48

35 MS: 474,2 (MH⁺)

D1. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(4-metoxicarbonilfenil)-8,9-dimetoxi-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahidrofenantridin-2-ílico del ácido acético

40 Se suspenden 10,8 g de pentacloruro de fósforo en 170 ml de acetato de isopropilo, se añaden 8,1 g de éster (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(4-metoxicarbonilfenil)metanoil]amino]-3-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexílico del ácido acético (compuesto E1) dissolved 100 ml, y la mezcla se agita. Cuando la reacción está terminada, se añade gota a gota a 0°C una mezcla de 100 ml de trietilamina y 100 ml de acetato de isopropilo. Tras diluir con 80 ml de agua a 0°C y separar las fases, la fase acuosa se extrae tres veces con 60 ml de diclorometano cada vez. Las fases orgánicas se secan usando sulfato de magnesio. Tras concentrar, el residuo se recrystaliza en acetato de etilo/ciclohexano para dar 5,68 g del compuesto del título.

45 EF: C₂₅H₂₇NO₆; MW: 437,50

MS: 438,3 (MH⁺)

R_f = 0,62 (éter de petróleo/acetato de etilo/trietilamina = 6/3/1)

P.f.: 184-185°C

50 D2. Éster metílico del ácido N-[(1RS,2RS,4RS)-4-acetoxi-2-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxifenil]-ciclohexil]-tereftalámico

El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el Ejemplo E1 partiendo del compuesto E2.

EF: C₂₅H₂₇F₂NO₇; MW: 491,49

MS: 492,0 (MH⁺)

- 5 E1. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(4-metoxicarbonilfenil)metanoil]amino]-3-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexílico del ácido acético

10 Se disuelven 1,6 g de éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexílico del ácido acético (compuesto F1) en 30 ml de diclorometano. Se añaden sucesivamente con agitación 982 mg (5,45 mmoles) de éster monometílico del ácido tereftálico y 1,25 g (6,74 mmoles) de hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Después de 3 h, se añaden otros 18 mg (0,1 mmoles) de éster monometílico del ácido tereftálico. Después de 15 h, la reacción se trata con ácido clorhídrico acuoso y se extrae varias veces con diclorometano. Tras la evaporación de las fases orgánicas combinadas, el producto bruto se cristaliza en acetato de etilo/ciclohexano para dar 1,87 g (73% del teórico) del compuesto del título como un sólido incoloro.

EF: C₂₅H₂₉NO₇; MW: 455,51

- 15 MS: 456,2 (MH⁺)

R_f = 0,69 (acetato de etilo/trietilamina = 9/1)

Partiendo del compuesto apropiado F1 o E2 hasta E7, y el derivado de ácido benzoico apropiado, se pueden obtener compuestos adicionales según esta invención de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo E1, o de forma análoga o similarmente a él.

- 20 E2. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexílico del ácido acético

El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el Ejemplo F1 partiendo del compuesto F2.

EF: C₁₆H₂₁F₂NO₄; MW: 329,35

MS: 330,0 (MH⁺)

- 25 E3. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico del ácido acético

Partiendo del compuesto F3 mencionado más abajo, el compuesto del título se obtiene de manera análoga al procedimiento como en el Ejemplo F1.

EF: C₁₇H₂₅NO₄; MW: 307,39

MS: 308,0 (MH⁺)

- 30 E3a. Éster (1R,3R,4R)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico del ácido acético

Se suspenden 24,0 g (55,0 mmoles) del piroglutamato del compuesto del título (compuesto E3b) en 150 ml de agua, se añaden 100 ml de diclorometano, y después disolución saturada de KHCO₃ hasta que cesa el desprendimiento de gas. Tras la separación de fases, la reextracción de la capa acuosa, y el secado de las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, el disolvente se elimina para dar 16,9 g de la sal libre del compuesto del título.

- 35 Cromatografía en columna analítica (CHIRALPAK AD-H 250 x 4,6 mm 5 μ No. ADHOCE-DB030, eluyente: n-hexano/iPrOH = 80/20 (v/v) + 0,1% de dietilamina): tiempo de retención: 6,54 min.

E3b. Éster (1R,3R,4R)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico del ácido acético, sal con ácido L-piroglutámico

- 40 Disolución A: se disuelven 55,2 g (180 mmoles) de éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-ciclohexílico del ácido acético racémico (compuesto E3) en 540 ml de acetato de isopropilo.

Disolución B: se disuelven 18,6 g (144 mmoles) de ácido L-piroglutámico en 260 ml de isopropanol con calentamiento, después se añaden cuidadosamente 290 ml de acetato de isopropilo.

- 45 La disolución B se añade a la disolución A y se deja durante 48 horas. El sólido se separa por filtración y se lava con un poco de acetato de isopropilo para dar, tras secar, 32,48 g de cristales incoloros con una relación de los enantiómeros de 97:3 a favor del compuesto del título.

P.f.: 165-167°C

E4. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[4-(1,1-difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-ciclohexílico del ácido acético

Partiendo del compuesto F4 mencionado más abajo, el compuesto del título se obtiene según el procedimiento como en el Ejemplo F1.

EF: C₁₆H₂₁F₂NO₄; MW: 329,35

5 MS: 330,0 (MH⁺)

E5. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexílico del ácido acético

Partiendo del compuesto F5 mencionado más abajo, el compuesto del título se obtiene según el procedimiento como en el Ejemplo F1.

E5a. Éster (1R,3R,4R)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexílico del ácido acético

10 El compuesto del título se obtiene a partir de su sal de piroglutamato (compuesto E5b) de manera análoga a como se describe para el compuesto E3a usando disolución de hidrogenocarbonato de sodio.

E5b. Éster (1R,3R,4R)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexílico del ácido acético, sal con ácido L-piroglutámico

15 Se disuelven 343 mg (1,00 mmol) de éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxifenil]-ciclohexílico del ácido acético (compuesto E5) en 3 ml de isopropanol. Se añade una disolución de 103 mg (0,80 mmoles) de ácido L-piroglutámico en 2 ml de isopropanol. Tras filtrar y secar, se aíslan 162 mg del piroglutamato con una relación enantiomérica de 97:3 a favor del compuesto del título.

E6. Éster (1SR,3RS,4RS)-3-amino-4-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico del ácido acético

20 Se disuelven 3,0 g (7,36 mmoles) de éster (1SR,3RS,4RS)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)-ciclohexílico del ácido acético (compuesto F6) en 6 ml de HCl 4 M en dioxanos, y se agitan durante 30 min. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disuelve en diclorometano, y se añaden cuidadosamente 25 ml de disolución sat. de NaHCO₃. Tras separar las fases, la reextracción de la capa acuosa, y el secado de las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), el disolvente se elimina para dar 2,25 g del compuesto del título.

EF: C₁₇H₂₅NO₄; MW: 307,39

25 MS: 308,1 (MH⁺)

E7. Éster (1SR,3RS,4RS)-3-amino-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohexílico del ácido acético

El compuesto del título se puede obtener a partir del compuesto F7 de manera análoga a como se describe para el compuesto E6.

F1. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexílico del ácido acético

30 Una disolución de 10,37 g de éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexílico del ácido acético (compuesto G1) en 240 ml de etanol se añade a un par cinc-cobre, preparado a partir de 16,8 g de polvo de cinc y 920 mg de acetato de cobre (II) monohidratado en ácido acético, la suspensión resultante se pone a reflujo y se trata con 26 ml de ácido acético, 3,2 ml de agua y 26 ml de etanol. La mezcla resultante se pone a reflujo durante otros 15 min. El precipitado se separa por filtración con succión, y el disolvente se elimina. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo/trietilamina en la relación 2/7/1 y la concentración de las fracciones del eluato correspondientes proporcionan 5,13 g (55% del teórico) del compuesto del título como un aceite marrón pálido.

35 R_f = 0,35 (éter de petróleo/acetato de etilo/trietilamina = 2/7/1)

F2. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexílico del ácido acético

40 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el Ejemplo G1 partiendo del compuesto G2.

Partiendo del compuesto apropiado G3 a G5 mencionado más abajo, se obtienen los siguientes compuestos F3 a F5 según el procedimiento como en el Ejemplo G1.

F3. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclohexílico del ácido acético

45 F4. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(1,1-difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexílico del ácido acético

F5. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexílico del ácido acético

F6. Éster (1SR,3RS,4RS)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico del ácido acético

5 Se disuelven 22,64 g (65 mmoles) de éster terc-butílico del ácido [(1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enil]-carbámico (compuesto G6) en 180 ml de THF y se añaden gota a gota (30 min.) 50 ml de BH₃ (disolución 1 M en THF). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se enfría usando un baño de hielo, y se añade una mezcla de 30 ml de H₂O₂ (30%) y 60 ml de NaOH acuoso (3 M). La mezcla se agita durante 30 min. a temperatura ambiente. Se añaden 400 ml de agua y 200 ml de diclorometano. Tras la separación de fases, la reextracción de la capa acuosa, y el secado de las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), el disolvente se elimina, y el producto bruto (23,42 g, mezcla de los dos regioisómeros mencionados - 2:1 a favor del compuesto del título) se usa directamente sin purificación adicional.

10 El material bruto procedente de lo anterior se disuelve después en 50 ml de piridina. Se añaden 50 mg de 4-dimetilaminopiridina y 60 ml de anhídrido acético, y la mezcla se agita durante 90 min. a 100°C. Los disolventes y el anhídrido acético se eliminan (disolución sat. de NaHCO₃). La purificación mediante métodos cromatográficos produce 9,4 g del compuesto del título como espuma incolora.

EF: C22 H33 N O6; MW: 407,51

15 MS: 308,1 (MH⁺-Boc), 407,8 (MH⁺), 430,1 (MNa⁺)

F7. Éster (1SR,3RS,4RS)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohexílico del ácido acético

El compuesto del título se puede obtener a partir del compuesto G7 de manera análoga a como se describe para el compuesto F6.

G1. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexílico del ácido acético

20 Se disuelven 10,18 g de (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol (compuesto H1) en 100 ml de anhídrido acético, y la disolución se calienta hasta 100°C durante 1-2 h. Tras eliminar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo en la relación 2/1. La concentración de las fracciones del eluato correspondientes proporciona 10,37 g (89% del teórico) del compuesto del título como un aceite.

25 R_f = 0,32 (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1)

G2. (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanol

El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el Ejemplo H1 partiendo del compuesto H2.

30 Partiendo del compuesto apropiado H3 a H5 mencionado más abajo, se obtienen los siguientes compuestos G3 a G5 según el procedimiento como en el Ejemplo H1.

G3. (1RS,3RS,4RS)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclohexanol

G4. (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanol

G5. (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanol

G6. Éster terc-butílico del ácido [(1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enil]-carbámico

35 Partiendo de (1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enilamina (compuesto H6), el compuesto del título se obtiene de manera análoga a como se describe para el compuesto G7.

EF: C20 H29 N O4; MW: 347,46,

MS: 370,1 (MNa⁺)

G7. Éster terc-butílico del ácido [(1RS,6RS)-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohex-3-enil]-carbámico

40 Se agitan 15,18 g (65,06 mmoles) de (±)-cis-6-(3,4-dimetoxifenil)-ciclohex-3-enilamina (compuesto H7) y 14,21 g (65,11 mmoles) de Boc₂O en diclorometano durante 2,5 h, después se elimina el disolvente, y el residuo se cristaliza en acetato de etilo/n-heptano para dar 19,1 g del compuesto del título.

EF: C19 H27 N O4; MW: 333,43,

MS: 334,2 (MH⁺)

45 H1. (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol

ES 2 400 823 T3

5 Se disuelven 10 g de (1RS,3RS,4SR)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol (compuesto I1) en 170 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto. Se añaden gota a gota 14,3 ml de una disolución al 30% de metanolato de sodio en metanol. Después de terminar la adición, la agitación se continúa durante 10 min., y se añade una mezcla que consiste en ácido fosfórico al 85% y metanol hasta pH 1. Añadiendo disolución saturada de hidrogenocarbonato de potasio, la suspensión resultante se neutraliza. La mezcla se diluye con agua y diclorometano, la capa orgánica se separa y se extrae con diclorometano. Los disolventes se eliminan a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido, que cristaliza. El compuesto del título se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente.

$R_f = 0,29$ (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1)

10 P.f.: 126-127°C

H2. (1RS,3RS,4SR)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanol

El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el Ejemplo I1 partiendo del compuesto I2.

15 Partiendo del compuesto apropiado I3 a I5 mencionado más abajo, se obtienen los siguientes compuestos H3 a H5 según el procedimiento como en el Ejemplo I1.

H3. (1RS,3RS,4SR)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclohexanol

H4. (1RS,3RS,4SR)-3-[4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanol

H5. (1RS,3RS,4SR)-3-[3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanol

H6. (1RS,6RS)-6-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enilamina

20 Partiendo de 2-etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6RS)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno (compuesto I6), el compuesto del título se obtiene de manera análoga a como se describe para el compuesto H7.

H7. (\pm)-cis-6-(3,4-Dimetoxifenil)-ciclohex-3-enilamina

25 Se disuelven 40 g de (\pm)-cis-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil)benceno (compuesto I7) en 400 ml de etanol, y se añaden 40 g de polvo de cinc. Tras calentar hasta la temperatura de ebullición, se añaden gota a gota 65 ml de ácido acético glacial. Después, la mezcla de reacción se filtra y se concentra. El residuo se vuelve a disolver en ácido clorhídrico diluido y se extrae con tolueno. La capa acuosa se hace alcalina usando disolución 6 N de hidróxido de sodio y se extrae varias veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas de la extracción alcalina se secan usando sulfato de sodio y se concentran. El residuo se cromatografía en gel de sílice. Se obtienen 11,5 g del compuesto del título.

30 I1. (1RS,3RS,4SR)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol

35 En una atmósfera de nitrógeno, se disuelven 16,76 g de (3RS,4SR)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanona (compuesto J1) en 300 ml de tetrahidrofurano, la disolución se enfría hasta -78°C, y se añaden gota a gota 75 ml de disolución 1 M de tri-sec-butilborohidruro de potasio en tetrahidrofurano. Después de agitar durante otra 1 h, se añade una mezcla que consiste en disolución al 30% peróxido de hidrógeno y disolución de tampón de fosfato. La agitación se continúa durante otros 10 min., la mezcla de reacción se diluye con 400 ml de acetato de etilo, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se concentran para dar una espuma, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo en la relación 1/1 para proporcionar 10,18 g (60% del teórico) del compuesto del título.

EF: $C_{14}H_{19}NO_5$; MW: 281,31

40 MS: 299,1 (MNH_4^+)

$R_f = 0,29$ (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1)

P.f.: 139-141°C

I2. (3RS,4SR)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanona

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe en el Ejemplo J1 partiendo del compuesto J2.

Partiendo del compuesto apropiado J3 a J5 mencionado más abajo, se obtienen los siguientes compuestos I3 a I5 según el procedimiento como en el Ejemplo J1.

I3. (3RS,4SR)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclohexanona

14. (3RS,4SR)-3-[4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanona

15. (3RS,4SR)-3-[3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanona

16. 2-Etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6RS)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno

5 Partiendo de 2-etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6SR)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno (compuesto J6), el compuesto del título se obtiene de manera análoga a como se describe para el compuesto I7.

17. (±)-cis-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil)benceno

10 Se disuelven 10,0 g de (±)-trans-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil)benceno (compuesto J7) y 20,0 g de hidróxido de potasio en 150 ml de etanol y 35 ml de dimetilformamida. Después se añade gota a gota una disolución de 17,5 ml de ácido sulfúrico conc. en 60 ml de etanol, de manera que la temperatura interna no excede 4°C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se añade a 1 l de agua con hielo, el precipitado se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca, y el producto bruto se recristaliza en etanol. Se obtienen 8,6 g del compuesto del título de p.f. 82,5-84°C.

J1. (3RS,4SR)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanona

15 Se ponen en un autoclave 90,0 g de 3,4-dimetoxi- ω -nitroestireno (compuesto K1), 90 ml de 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y 180 ml de tolueno abs., en el que la mezcla se agita a 140°C durante 2 días y después se enfría. Tras la adición de 1000 ml de acetato de etilo, se añaden gota a gota con agitación 300 ml de una disolución 2 N de ácido clorhídrico. Las fases se separan, y la capa acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y los disolventes se eliminan a presión reducida para dar 150 g del compuesto del título bruto. La purificación posterior se lleva a cabo mediante cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo en la relación 1/1 como eluyente, para dar 81,5 g (67% del teórico) del compuesto del título puro.

EF: C₁₄H₁₇NO₅; MW: 279,30

MS: 279 (M⁺), 297,1 (MNH₄⁺)

R_f = 0,47 (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1)

25 P.f.: 147-148°C

Partiendo de compuestos de partida, que son conocidos en la técnica o que se pueden obtener según procedimientos conocidos, tales como por ejemplo como se describe en el documento WO 95/01338, o análogamente o similarmente a ellos, se obtienen los siguientes compuestos J2 a J4 según el procedimiento como en el Ejemplo K1:

30 J2. 3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi- ω -nitroestireno

J3. 3-Etoxi-4-metoxi- ω -nitroestireno

J4. 4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi- ω -nitroestireno

J5. 3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi- ω -nitroestireno

35 El compuesto del título se obtiene partiendo de 3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto K2) según el procedimiento como en el Ejemplo K1.

P.f.: 164-165°C

J6. 2-Etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6SR)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno

Partiendo de 3-etoxi-4-metoxi- ω -nitroestireno (compuesto J3), el compuesto del título se obtiene de manera análoga a como se describe para el compuesto J7.

40 J7. (±)-trans-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil)benceno

Se suspenden 50,0 g de 3,4-dimetoxi- ω -nitroestireno (compuesto K1), y 1,0 g (9,1 mmoles) de hidroquinona en 200 ml de tolueno abs., y se trata a -70°C con 55,0 g (1,02 moles) de 1,3-butadieno líquido. La mezcla se agita a 160°C durante 6 días en un autoclave y después se enfría. Se elimina algo del disolvente en un evaporador giratorio, y el precipitado resultante se separa por filtración con succión y se recristaliza en etanol. P.f.: 113,5-115,5°C.

45

K1. 3,4-Dimetoxi-*o*-nitroestireno

Se calientan hasta ebullición 207,0 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído, 100,0 g de acetato de amonio y 125 ml de nitrometano durante 3-4 h en 1,0 l de ácido acético glacial. Tras enfriar en un baño de hielo, el precipitado se separa por filtración con succión, se enjuaga con ácido acético glacial y éter de petróleo, y se seca. P.f.: 140-141°C. Rendimiento: 179,0 g.

K2. 3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído

Se colocan 10,04 g de isovanillina y 15,5 g de carbonato de potasio en un autoclave. Se añaden 50 ml de DMF así como 12,44 g de 2-bromo-1,1-difluoroetano. El autoclave se cierra y se calienta a 60°C durante 20 h. Después, los sólidos se separan por filtración y se lavan con 120 ml de DMF. Alrededor de 120 ml del disolvente se separan por destilación, y el residuo se vierte en 200 ml de hielo/agua, en el que el producto precipita. Después de agitar la suspensión durante 30 minutos, el producto se separa por filtración y se seca para dar 13,69 g del producto deseado.

Utilidad comercial

Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacológicas útiles que los hacen industrialmente utilizables. Como inhibidores selectivos de fosfodiesterasas (PDE) nucleotídicas cíclicas (principalmente de tipo 4), son adecuados, por un lado, como compuestos terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias, teniendo en cuenta su acción dilatadora, pero también teniendo en cuenta su acción elevadora del ritmo respiratorio o de la frecuencia respiratoria) y para la eliminación de la disfunción eréctil teniendo en cuenta la acción vasodilatadora, pero por otro lado especialmente para el tratamiento de trastornos, en particular de naturaleza inflamatoria, por ejemplo de las vías respiratorias (profilaxis del asma), de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y de las articulaciones, que están mediados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas), derivados del ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF), o radicales libres oxigenados y proteasas. En este contexto, los compuestos según la invención se distinguen por una baja toxicidad, una buena absorción entérica (una elevada biodisponibilidad), un amplio espectro terapéutico, y la ausencia de efectos secundarios significativos.

Teniendo en cuenta sus propiedades inhibitorias de PDE, los compuestos según la invención se pueden emplear como compuestos terapéuticos en medicina para seres humanos y en medicina veterinaria, en las que se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento y profilaxis de las siguientes enfermedades: trastornos agudos y crónicos de las vías respiratorias (en particular trastornos inflamatorios e inducidos por alérgenos) de origen diverso (bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD); dermatosis (especialmente de naturaleza proliferativa, inflamatoria y alérgica), tales como psoriasis (vulgar), eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico, eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, prurito en el área anogenital, alopecia circunscrita, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y de áreas amplias, acné endógeno y exógeno, acné rosácea y otros trastornos proliferativos, inflamatorios y alérgicos de la piel; trastornos que se basan en una liberación excesiva de TNF y de leucotrienos, por ejemplo trastornos del tipo artrítico (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras patologías artríticas), trastornos del sistema inmunitario (SIDA, esclerosis múltiple), reacciones de injerto frente a hospedante, reacciones de rechazo de trasplante, tipos de choque (choque séptico, choque endotóxico, septicemia por gramnegativas, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome disneico del adulto)), e inflamaciones generalizadas en el área gastrointestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); trastornos que se basan en reacciones inmunológicas defectuosas, alérgicas y/o crónicas en el área de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; pero también trastornos del corazón que se pueden tratar mediante inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca, o trastornos que se pueden tratar teniendo en cuenta la acción relajante de tejidos de los inhibidores de PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólicos de los riñones y de los uréteres en relación con piedras en el riñón. Además, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diabetes insípida, diabetes mellitus, leucemia, osteoporosis, y trastornos relacionados con inhibición del metabolismo cerebral, tales como senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), alteración de la memoria asociada con enfermedad de Parkinson o demencia multiinfarto, y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como depresiones o demencia arteriosclerótica; así como para potenciar el conocimiento.

La invención se refiere además a los compuestos según la invención para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas.

La invención se refiere también al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos que están mediados por fosfodiesterasas, en

particular trastornos mediados por PDE4, tales como, por ejemplo, los mencionados en la memoria descriptiva de esta invención o aquellos que son evidentes o conocidos por las personas expertas.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que tienen actividad inhibitoria de PDE4.

5 La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas, que contienen uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención.

La invención se refiere adicionalmente incluso a composiciones que comprenden uno o más compuestos de acuerdo con esta invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dicha composiciones se pueden usar en terapia, tal como, por ejemplo, para tratar, prevenir o mejorar una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente.

10 La invención se refiere adicionalmente aún a composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención que tienen actividad inhibitoria de PDE, particularmente PDE4.

15 Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos que son conocidos per se y familiares para la persona experta en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con la invención (= compuestos activos) se emplean como tales, o preferiblemente en combinación con adyuvantes y/o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, cápsulas oblongas, supositorios, parches (por ejemplo como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o disoluciones, estando comprendido ventajosamente el contenido de compuesto activo entre 0,1 y 95%, y en las que, mediante la elección apropiada de los adyuvantes y/o excipientes, puede lograrse una forma de administración farmacéutica (por ejemplo una forma de liberación retrasada o una forma entérica) exactamente adecuada para el compuesto activo y/o para el comienzo de acción deseado.

20 La persona experta en la técnica está familiarizadas con adyuvantes o excipientes que son adecuados para las formulaciones farmacéuticas deseadas, teniendo en cuenta su conocimiento experto. Además de disolventes, pueden usarse formadores de gel, bases para ungüentos y otros excipientes del compuesto activo, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes complejantes o productos de permeación.

25 La administración de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede realizarse en cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados, disponibles en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen el suministro intravenoso, oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Se prefiere el suministro oral.

30 Para el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias, los compuestos de acuerdo con la invención se administran también preferiblemente mediante inhalación en forma de un aerosol, teniendo preferiblemente las partículas de aerosol de composición sólida, líquida o mixta un diámetro de 0,5 a 10 μm , ventajosamente 2 a 6 μm .

35 La generación de aerosoles puede llevarse a cabo, por ejemplo, por medio de atomizadores de chorro accionados a presión o atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente mediante aerosoles dosificados accionados por propelentes o mediante administración exenta de propelentes de compuestos activos micronizados a partir de cápsulas de inhalación.

40 Dependiendo del sistema inhalador usado, además de los compuestos activos, las formas de administración contienen adicionalmente los excipientes requeridos, tales como, por ejemplo, propelentes (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles con dosificación medida), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, aromatizantes, cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores de polvo), o, si es apropiado, otros compuestos activos.

45 Para los fines de la inhalación, hay disponible un gran número de aparatos con los que se pueden generar y administrar aerosoles de tamaño óptimo de partículas, usando una técnica de inhalación que sea tan buena para el paciente como sea posible. Además del uso de adaptadores (separadores, bombas) y de recipientes con forma de pera (por ejemplo, Nebulator®, Volumatic®), y de dispositivos automáticos que emiten una pulverización a esnifar (Autohaler®), para aerosoles con dosificación medida, en particular en el caso de inhaladores de polvo, hay disponible un número de soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, o el inhalador descrito en la Solicitud de Patente Europea EP 0505321), usando las cuales se puede lograr una administración óptima de compuesto activo.

50 Para el tratamiento de las dermatosis, los compuestos de acuerdo con la invención se administran, en particular, en forma de aquellas composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la aplicación tópica. Para la producción de las composiciones farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con la invención (= compuestos activos) se mezclan preferiblemente con adyuvantes farmacéuticos adecuados y se procesan posteriormente para dar formulaciones farmacéuticas adecuadas. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, pulverizaciones, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o disoluciones.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan mediante procedimientos conocidos per se. La dosificación de los compuestos activos es del orden de magnitud habitual para inhibidores de PDE. De este modo, las formas de aplicación tópica (tales como ungüentos) para el tratamiento de dermatosis contienen los compuestos activos en una concentración de, por ejemplo, 0,1-99%. La dosis para la administración mediante inhalación está habitualmente entre 0,01 y 3 mg por día. La dosis habitual en el caso de terapia sistémica (p.o. o i.v.) está entre 0,003 y 3 mg/kg por día. En otra realización, la dosis para la administración mediante inhalación está entre 0,1 y 3 mg por día, y la dosis en el caso de terapia sistémica (p.o. o i.v.) está entre 0,03 y 3 mg/kg por día.

Investigaciones biológicas

El segundo mensajero, el AMP cíclico (cAMP), es bien conocido porque inhibe las células inflamatorias e inmunocompetentes. La isoenzima PDE4 se expresa ampliamente en células implicadas en la iniciación y propagación de enfermedades inflamatorias (Tenor H y Schudt C, en "Phosphodiesterase inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996), y su inhibición conduce a un aumento de la concentración de cAMP intracelular y, de este modo, a la inhibición de la activación celular (JE Souness et al., Immunopharmacology, 47:127-162, 2000).

Se ha descrito el potencial antiinflamatorio de inhibidores de PDE4 in vivo en diversos modelos animales (MM Teixeira, TIPS 18:164-170, 1997). Para la investigación de la inhibición de PDE4 a nivel celular (in vitro), se puede medir una gran variedad de respuestas proinflamatorias. Los ejemplos son la producción de superóxido de granulocitos neutrófilos (C Schudt et al., Arch Pharmacol., 344:682-690, 1991) o eosinófilos (A Hatzelmann et al., Brit. J. Pharmacol. 114:821-831, 1995), que se puede medir como quimioluminiscencia potenciada por luminol; o la síntesis de factor α de necrosis tumoral en monocitos, macrófagos y células dendríticas (Gantner et al., Brit. J. Pharmacol., 121:221-231, 1997, y Pulmonary Pharmacol. Therap., 12:377-386, 1999). Además, el potencial inmunomodulador de los inhibidores de PDE4 es evidente a partir de la inhibición de las respuestas de células T, como la síntesis o proliferación de citocinas (DM Essayan, Biochem. Pharmacol., 57:965-973, 1999). Las sustancias que inhiben la secreción de mediadores proinflamatorios anteriormente mencionados son aquellas que inhiben PDE4. La inhibición de PDE4 mediante los compuestos de acuerdo con la invención es, de este modo, un indicador central para la supresión de procesos inflamatorios.

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE4

La PDE4B2 (GB no. M97515) fue una donación del Prof. M. Conti (Universidad de Stanford, USA). Se amplificó a partir del plásmido original (pCMV5) vía PCR con cebadores Rb9 (5'-GCCAGCGTGCAAATAATGAAGG-3') y Rib10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3'), y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, Países Bajos).

El baculovirus recombinante se preparó por medio de recombinación homóloga en células de insecto SF9. El plásmido de expresión se cotransfectó con Bac-N-Blue (Invitrogen, Groningen, Países Bajos) o Baculo-Gold DNA (Pharmingen, Hamburgo) usando un protocolo estándar (Pharmingen, Hamburgo). Se seleccionó el sobrenadante de virus recombinante exento de virus de tipo salvaje utilizando métodos de ensayo en placa. Después de eso, se preparó el sobrenadante de virus de título elevado amplificando 3 veces. La PDE se expresó en células SF21 infectando 2×10^6 células/ml con una MOI (multiplicity of infection, multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en medio SF900 exento de suero (Life Technologies, Paisley, Reino Unido). Las células se cultivaron a 28°C durante 48-72 horas, después de lo cual se paletizaron durante 5-10 min a 1000 g y 4°C.

Las células de insecto SF21 se suspendieron de nuevo, a una concentración de aprox. 10^7 células/ml, en tampón de homogeneización enfriado en hielo (4°C) (Tris 20 mM, pH 8,2, que contenía las siguientes adiciones: NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1mM, MgCl₂ 1 mM, β -mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, Pefablock 0,4 mM, leupeptina 10 μ M, pepstatina A 10 μ M, inhibidor de tripsina 5 μ M) y se disgregaron por tratamiento con ultrasonidos. El homogeneizado se centrifugó luego durante 10 min a 1000 x g, y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta su uso subsiguiente (véase más adelante). El contenido de proteínas se determinó por el método de Bradford (BioRad, Munich) usando BSA como patrón.

La actividad de PDE4B2 es inhibida por dichos compuestos en un ensayo SPA (Ensayo de Proximidad de Centelleo) modificado, suministrado por Amersham Biosciences (véanse las instrucciones de procedimiento "Phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"), llevado a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos (MTP's). El volumen de ensayo es 100 μ l y contiene tampón Tris 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg de BSA (seroalbúmina bovina)/ml, Mg²⁺ 5 mM, cAMP 0,5 μ M (que incluye alrededor de 50.000 cpm de [3H]cAMP), 1 μ l de la dilución de la sustancia respectiva en DMSO, y suficiente PDE recombinante (sobrenadante 1000 x g, véase anteriormente) para asegurarse de que el 10-20% del cAMP se convierte en las condiciones experimentales citadas. La concentración final de DMSO en el ensayo (1% v/v) no afecta sustancialmente a la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min a 37°C, se inicia la reacción por adición del sustrato (cAMP), y el ensayo se incuba durante 15 min adicionales; después de eso, el ensayo se detiene por adición de perlas de SPA (50 μ l). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA se habían resuspendido previamente en agua, pero se diluyeron luego 1:3 (v/v) en agua; la disolución diluida contiene también IBMX 3 mM para asegurar una detención completa de la actividad de PDE. Después que las perlas se han sedimentado (>30 min), se analizan las MTP's en dispositivos de detección por luminiscencia, disponibles comercialmente. Los valores Cl₅₀

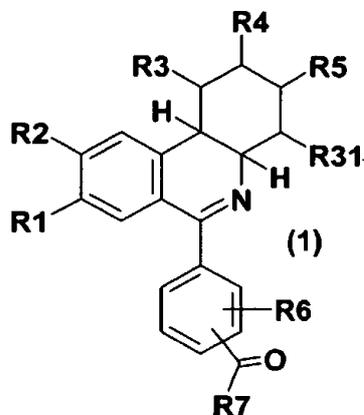
correspondientes de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE se determinan a partir de las curvas concentración–efecto por medio de regresión no lineal. Los valores de inhibición representativos determinados para los compuestos de acuerdo con la invención se deducen de la tabla A siguiente, en la cual los números de los compuestos corresponden a los números de los Ejemplos.

5 Tabla A

Inhibición de la actividad de PDE4	
Compuesto	-log IC ₅₀
1	Los valores inhibidores de estos compuestos listados son mayores que 7,5
2	
3	
4	
5	
6	

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula 1



en la que

5 R1 es hidroxilo, alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es hidroxilo, alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en la que

10 R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi,

R3 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R31 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

bien, en una primera realización (realización a) según la presente invención,

R4 es -O-R41, en el que

15 R41 es hidrógeno, alquilo de C1-4, alquilo de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, alcoxi C1-4-alquilo de C1-4C, hidroxialquilo de C2-4 o alquil C1-7-carbonilo, y

R5 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

o, en una segunda realización (realización b) según la presente invención,

R4 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

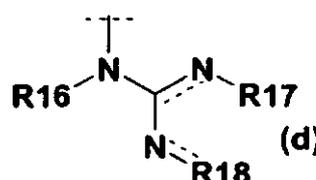
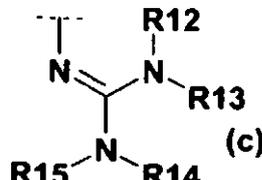
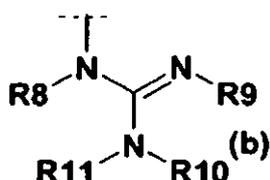
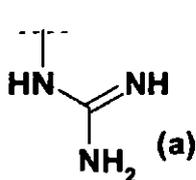
20 R5 es -O-R51, en el que

R51 es hidrógeno, alquilo de C1-4, alquilo de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, alcoxi C1-4-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4 o alquil C1-7-carbonilo,

R6 es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R7 es un radical de fórmulas (a), (b), (c) o (d)

25



en la que

si R7 es un radical de fórmula (b),

bien

R8, R9, R10 y R11, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, ciano, hidroxil-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28,

5 o

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxil-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxil-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28, y

10 R10 y R11, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolin-2-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencil-piperidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo o 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19,

15 o

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxil-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxil-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28,

20 R10 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxil-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28, y

R11 es Arilo¹, naftilo, fenilo, fenilo sustituido con R20 y/o R21, fenil-alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4 sustituido con R22 y R23,

en la que

25 si R7 es un radical de fórmula (c),

bien

R12, R13, R14 y R15, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxil-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28,

o

30 R12 y R13, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxil-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28, y

R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolin-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencil-piperidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo o 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19,

35 o

R12 y R13, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolino-4-ilo, 4-(alquilo de C1-4)-piperazin-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencil-piperidin-1-ilo o tiomorfolin-4-ilo, y

40 o

R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolino-4-ilo, 4-(alquilo de C1-4)-piperazin-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencil-piperidin-1-ilo o tiomorfolin-4-ilo,

o

45 R12 y R15, independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R13 y R14, juntos e incluyendo la estructura N-C(=)N a la que están enlazados, son un radical hexahidropirimidin-2-ilideno o imidazolidin-2-ilideno,

en la que

si R7 es un radical de fórmula (d),

5 R16 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4 o R28, y

R17 y R18, juntos e incluyendo la estructura N-C(-)N a la que están enlazados, son Arilo2,

Arilo1 es 4-metiltiazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 5-nitrobencimidazol-2-ilo, 5-clorobencimidazol-2-ilo, 5-metilbencimidazol-2-ilo, 4-metilquinazolin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo o pirimidin-2-ilo,

10 Arilo2 es 1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, 4,5-diciano-imidazol-2-ilo, 4-metilimidazol-2-ilo, 4-etil-bencimidazol-2-ilo, 4-acetilimidazol-2-ilo, 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metil-bencimidazol-2-ilo, 1-etil-bencimidazol-2-ilo, 5,6-dimetil-bencimidazol-2-ilo, purin-8-ilo, 6-amino-7-metil-7H-purin-8-ilo, 1,6-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1,5,6-trimetilimidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion-8-ilo, 7-etil-3-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-8-ilo, 1,3,7-trimetil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-8-ilo, tiadiazolilo, 1,4-dihidrotetrazol-5-ilo, 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 1,3-dihidrobencimidazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, pirimidin-2-ilo o 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo,

20 R19 es alquilo de C1-4, formilo, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, alcoxi C1-4-carbonil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4, hidroxialcoxi C2-4-alquilo de C2-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4-alquilo de C2-4, fenilo, fenilo sustituido con R24 y/o R25, [benzo(1,3)dioxol]-5-ilmetilo, fenil-alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4 sustituido en el resto fenilo con R26 y/o R27,

R20 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R21 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R22 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

25 R23 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R24 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4, alquilo de C1-4-carbonilo, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R25 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R26 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

30 R27 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R28 es R29(R30)N-alquilo de C2-4, en el que

35 R29 y R30, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de C1-4)piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolin-2-ilo, 3,5-dietilpirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, 4-bencilpiperidin-1-ilo, tiomorfolin-4-il o 1H-1,2,4-triazol-1-ilo,

las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

2. Compuestos de fórmula 1 según la reivindicación 1, en la que

40 R1 es alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es hidrógeno,

45 R31 es hidrógeno,

bien, en una primera realización (realización a) según la presente invención,

R4 es -O-R41, en el que

R41 es hidrógeno o alquil C1-4-carbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o bien, en una segunda realización (realización b) según la presente invención,

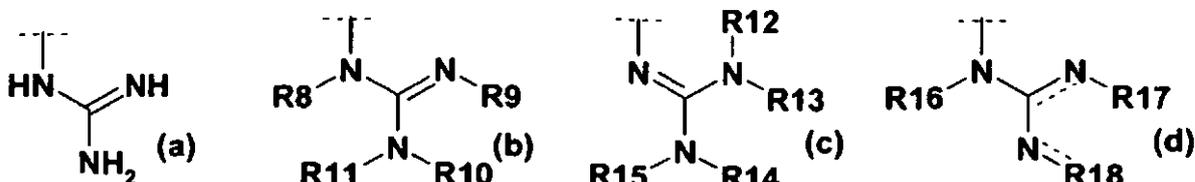
5 R4 es hidrógeno, y

R5 es -O-R51, en el que

R51 es hidrógeno o alquil C1-4-carbonilo,

R6 es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R7 es un radical de fórmulas (a), (b), (c) o (d)



10

en la que

si R7 es un radical de fórmula (b),

o bien

R8 es hidrógeno, y

15

R9, R10 y R11, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo,

o

R8 es hidrógeno,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, y

20

R10 y R11, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetra-hidroisoquinolin-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo o 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19,

o

25

R8 es hidrógeno,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo,

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, y

R11 es Arilo1, naftilo, fenilo, fenilo sustituido con R20 y/o R21, fenil-alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4 sustituido con R22 y R23,

30

en la que

si R7 es un radical de fórmula (c),

o bien

R12, R13, R14 y R15, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo,

35

o

R12 y R13, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C1-4, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, y

5 R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, azecan-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo o 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19,

o

10 R12 y R13, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolino-4-ilo, 4-(alquilo de C1-4)-piperazin-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo o 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo, y

R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolino-4-ilo, 4-(alquilo de C1-4)-piperazin-1-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo o 2,6-dimetil-piperidin-1-ilo,

o

15 R12 y R15, independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R13 y R14, juntos e incluyendo la estructura N-C(=)-N a la que están enlazados, son un radical hexahidropirimidin-2-ilideno o imidazolidin-2-ilideno,

en la que

si R7 es un radical de fórmula (d),

20 R16 es hidrógeno, y

R17 y R18, juntos e incluyendo la estructura N-C(-)-N a la que están enlazados, son Arilo2,

Arilo1 es 4-metiltiazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 5-nitrobencimidazol-2-ilo, 5-clorobencimidazol-2-ilo, 5-metilbencimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo,

25 Arilo2 es 1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, 4,5-diciano-imidazol-2-ilo, 4-metil-imidazol-2-ilo, 4-etil-bencimidazol-2-ilo, 4-acetil-imidazol-2-ilo, 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metil-bencimidazol-2-ilo, 1-etil-bencimidazol-2-ilo, 5,6-dimetil-bencimidazol-2-ilo, purin-8-ilo, 6-amino-7-metil-7H-purin-8-ilo, 1,6-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1,5,6-trimetilimidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion-8-ilo, 7-etil-3-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-8-ilo, 1,3,7-trimetil-3,7-dihidro-purin-2,6-dion-8-ilo o 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo,

30 R19 es alquilo de C1-4, formilo, alquil C1-4-carbonilo, 2-hidroxietilo, fenilo, fenilo sustituido con R24 y/o R25, fenil-alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4 sustituido en el resto fenilo con R26 y/o R27,

R20 es halógeno, nitro, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R21 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R22 es halógeno, nitro, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

35 R23 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R24 es halógeno, nitro, carboxilo, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R25 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R26 es halógeno, nitro, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R27 es halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

40 las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

3. Compuestos de fórmula 1 según la reivindicación 1, en la que

R1 es alcoxi de C1-2, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi de C1-2, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

bien, en una primera realización (realización a) según la presente invención,

R4 es -O-R41, en el que

5 R41 es hidrógeno o alquilo de C1-4-carbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o, en una segunda realización (realización b) según la presente invención,

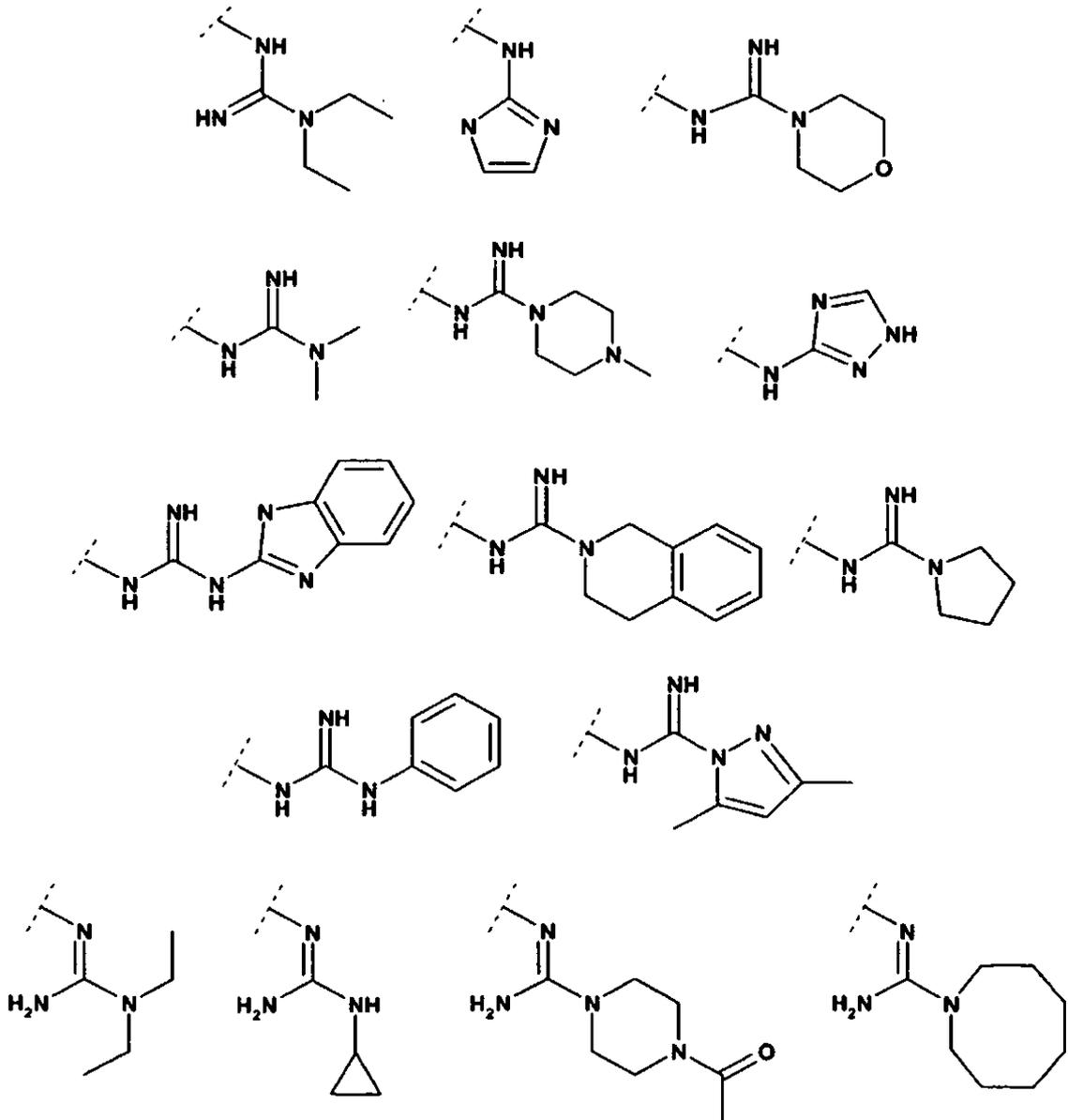
R4 es hidrógeno, y

R5 es -O-R51, en el que

10 R51 es hidrógeno o alquilo de C1-4-carbonilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es un radical seleccionado de



las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

4. Compuestos de fórmula 1 según la reivindicación 1, en la que

R1 es alcoxi de C1-2, o alcoxi de C1-2 completa o predominantemente sustituido con flúor,

5 R2 es alcoxi de C1-2, o alcoxi de C1-2 predominantemente sustituido con flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

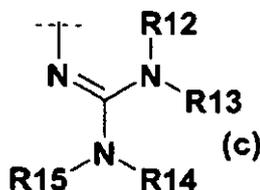
R4 es -O-R41, en el que

R41 es hidrógeno o alquil C1-4-carbonilo, y

10 R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

R7 es un radical de fórmula (c)



en la que

15 o bien

R12 es hidrógeno,

R13 es hidrógeno,

R14 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R15 es alquilo de C1-4 o cicloalquilo de C3-7,

20 o

R12 es hidrógeno,

R13 es hidrógeno, y

25 R14 y R15, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo o morfolin-4-ilo, o un radical piperazin-1-ilo sustituido en la posición 4 con R19, en el que

R19 es alquil C1-4-carbonilo,

las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

5. Compuestos de fórmula 1 según la reivindicación 1, seleccionados de

30 1. N'-(1-{4-[(2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-fenilo}-metanoil)-N,N-dietil-guanidina

2. N-(1-Amino-1-azocan-1-il-metilen)-4-[(2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-benzamida

35 3. N-Ciclopropil-N'-(1-{4-[(2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il]-fenil}-metanoil)-guanidina

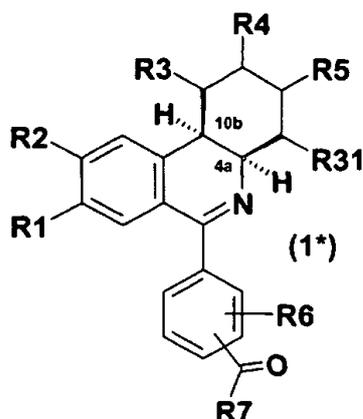
4. N-[1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-1-amino-metilen]-4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-hidroxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-benzamida

5. N,N-Dietil-N'-{1-[4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-hidroxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridin-6-il)-fenil]-metanoil}-guanidina, y

5 6. N-(1-Amino-1-azocan-1-il-metilen)-4-((2RS,4aRS,10bRS)-2-hidroxi-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-benzamida,

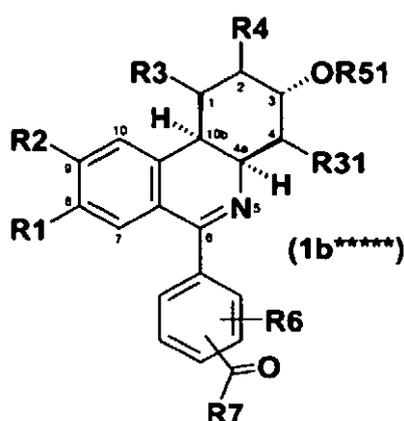
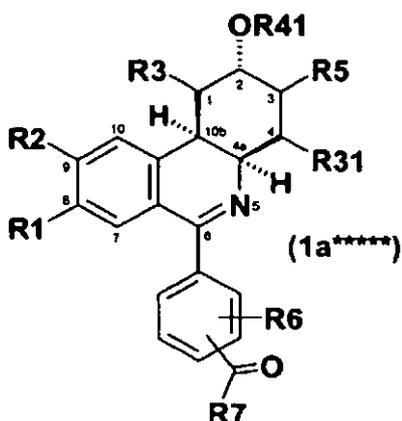
las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

10 6. Compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tienen, con respecto a las posiciones 4a y 10b, la configuración que se muestra en la fórmula 1*:



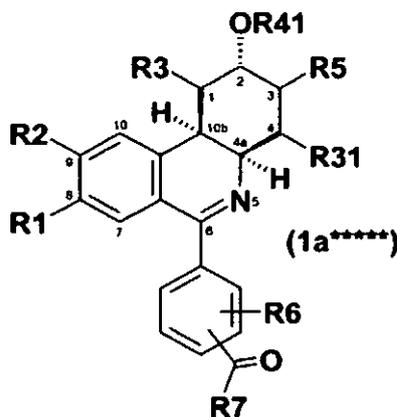
las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

15 7. Compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 6, que tienen, con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b, o, respectivamente, 3, 4a y 10b, la configuración mostrada en la fórmula 1a***** o en la fórmula 1b*****:



las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

20 8. Compuestos de fórmula 1 según la reivindicación 5, que tienen, con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b, la configuración mostrada en la fórmula 1a*****:



las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales.

- 5 9. Compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, para uso en el tratamiento de enfermedades.
- 10 10. Compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, para uso en el tratamiento de enfermedades.
- 10 11. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, junto con excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticos habituales.
- 15 12. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, junto con excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticos habituales.
- 20 13. Uso de compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar asma bronquial o COPD.
- 25 14. Uso de compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar asma bronquial o COPD.
- 30 15. Uso de compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar psoriasis o eccema atópico.
- 35 16. Uso de compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar psoriasis o eccema atópico.
17. Uso de compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar diabetes mellitus.
18. Uso de compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, las sales de estos compuestos, así como también los N-óxidos, enantiómeros, isómeros E/Z y tautómeros de estos compuestos y sus sales, para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar diabetes mellitus.