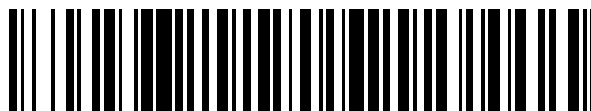


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 256**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2005 E 05716889 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1723135**

54 Título: **Nuevas hidroxí-6-heteroaril-fenantridinas y su uso como agentes inhibidores de la PDE4**

30 Prioridad:

03.03.2004 EP 04004973
07.12.2004 EP 04106359

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2013

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 2 427 256 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-heteroaril-fenantridinas y su uso como agentes inhibidores de la PDE4

Campo de aplicación del invento

5 El invento se refiere a nuevos derivados de hidroxí-6-heteroaril-fenantridinas, 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 unas 6-fenil-fenantridinas como agentes inhibidores de la PDE4.

10 En la solicitud de patente Internacional WO99/05112 se describen unas 6-alkil-fenantridinas sustituidas como agentes terapéuticos bronquiales.

En la solicitud de patente europea EP 0490823 se describen unos derivados de dihidroisoquinolina, que se afirma que son útiles en el tratamiento del asma.

15 La solicitud de patente internacional WO00/42019 describe unas 6-aril-fenantridinas como agentes inhibidores de la PDE4. La solicitud de patente internacional WO02/06270 describe unas 6-heteroaril-fenantridinas como agentes inhibidores de la PDE4.

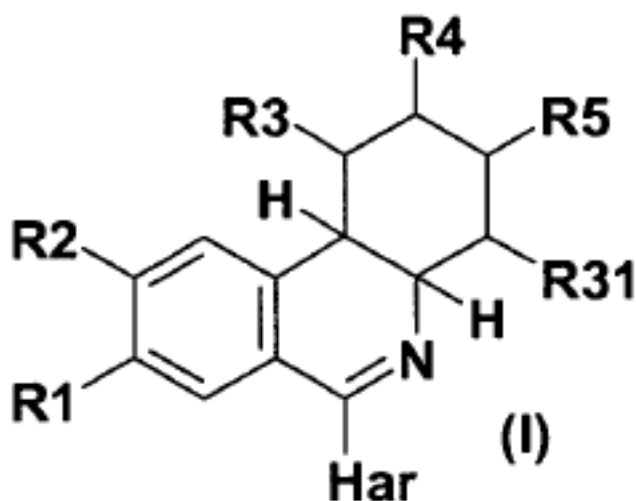
La solicitud de patente internacional WO97/35854 describe unas fenantridinas sustituidas en la posición 6 como agentes inhibidores de la PDE4.

Las solicitudes de patentes internacionales W02004/019944 y W02004/019945 describen unas 6-fenil-fenantridinas sustituidas con hidroxí como agentes inhibidores de la PDE4.

20 Descripción del invento

Se ha encontrado ahora que las nuevas 2-hidroxí-6-heteroaril-fenantridinas que se describirán más abajo con más detalle difieren de los compuestos conocidos con anterioridad por unas alteraciones estructurales imprevistas y sofisticadas y tienen unas propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

El invento se refiere por lo tanto a un compuesto de fórmula I



25

en la que

- R1** es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R2 es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
 5 **R3** es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en el que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
 10 **Har** está opcionalmente sustituido con **R6** y/o **R7** y es un radical piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que
R6 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, piridilo o morfolin-4-ilo,
R7 es alcoxi de 1-4C,

15 o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

Un alquilo de 1-4C representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Unos ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc.-butilo, propilo, isopropilo y de manera preferible los radicales etilo y metilo.

20 Un alcoxi de 1-4C representa unos radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Unos ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc.-butoxi, propoxi, isopropoxi y de manera preferible los radicales etoxi y metoxi.

25 Como un alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante, se pueden mencionar por ejemplo los radicales perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, en particular 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y de manera preferible difluorometoxi. "De manera predominante" en este contexto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los radicales alcoxi de 1-2C son reemplazados por átomos de flúor.

30 Como radicales **Har** apropiados ilustrativamente, más específicos, se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringido a ellos, los radicales 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo, o, en particular, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo o, de manera más particular, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

Todavía como otros radicales **Har** apropiados ilustrativamente se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringido a este los radicales piridinilo, que están sustituidos con **R6** y/o **R7**, en los que

R6 es alcoxi de 1-4C,
R7 es alcoxi de 1-4C.

35 En general, a menos que se mencione otra cosa distinta, los grupos heterocíclicos que se mencionan aquí se refieren a todas las posibles formas isoméricas de mismos.

Los grupos heterocíclicos que se mencionan aquí se refieren, a menos que se señale otra cosa distinta, en particular a todos los posibles isómeros de posición de los mismos.

Así, por ejemplo, el término piridilo o piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

40 Unos constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se señala aquí, pueden estar sustituidos, a menos que se señale otra cosa distinta, en cualquier posición posible.
 Los grupos heterocíclicos, a solas o como parte de otros grupos, que se mencionan aquí, pueden estar sustituidos con sus sustituyentes dados, a menos que se señale otra cosa distinta, en cualquier posición posible, tal como p.ej. junto a cualquier átomo de carbono de anillo o átomo de nitrógeno de anillo sustituible. A menos que se señale otra
 45 cosa distinta, los anillos que contienen átomos de nitrógeno del tipo de imino cuaternizable (-N=) pueden de manera preferible no estar cuaternizados en estos átomos de nitrógeno de anillo del tipo de imino con los mencionados sustituyentes.

A menos que se señale otra cosa distinta, se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heterocíclico con valencias no satisfechas, que aquí se menciona, tiene el o los átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

50 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada una de las definiciones es independiente.

- Tal como es conocido para una persona experta en la especialidad, los compuestos que comprenden átomos de nitrógeno pueden formar N-óxidos. Particularmente, unos átomos de nitrógeno de imina, especialmente átomos de nitrógeno de imina heterocíclica o heteroaromática, unos átomos de nitrógeno del tipo de piridina (=N-), pueden ser oxidados para formar los N-óxidos que comprenden el grupo =N⁺(O)⁻. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con el presente invento que comprenden el átomo de nitrógeno de imina en la posición 5 del entramado de fenil-fenantridina y opcionalmente (dependiendo del significado de los sustituyentes), uno o más átomos de nitrógeno adicionales, apropiados para existir en el estado de N-óxido (=N⁺(O)⁻) pueden ser capaces de formar (dependiendo del número de átomos de nitrógeno apropiados para formar N-óxidos estables) mono-N-óxidos, bis-N-óxidos o multi-N-óxidos, o mezclas de los mismos.
- El término N-óxido(s), como se usa en este invento, abarca todas las formas de N-óxidos posibles, en particular las estables, tales como mono-N-óxidos, bis-N-óxidos o multi-N-óxidos, o mezclas de los mismos en cualquier relación de mezcla.
- Las posibles sales para compuestos de la fórmula I - dependiendo de su sustitución - son todas las sales por adición de ácidos o todas las sales con bases. Se puede hacer mención particular de las sales farmacológicamente tolerables de los ácidos y las bases de carácter inorgánico y orgánico que habitualmente se usan en farmacia. Las apropiadas son, por una parte, sales por adición de ácidos insolubles en agua y, particularmente, solubles en agua con unos 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-hidroxi-benzofl)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, siendo posible emplear los ácidos en la preparación de sales - dependiendo de si se concierne a un ácido mono- o polibásico y dependiendo de cuál de las sales se desee - en una relación cuantitativa equimolar o en una que difiere de ésta.
- En el contexto de lo que antecede, como otros ácidos, que se pueden usar en la preparación de posibles sales de compuestos de fórmula I se pueden mencionar ácido adípico, L-ácido ascórbico, L-ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-acetamido-benzoico, (+)-ácido canfórico, (+)-ácido canfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanoico), ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, D-ácido glucoheptónico, D-ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico) y ácido piroglutámico.
- Por otro lado, son también apropiadas las sales con bases. Ejemplos de sales con bases que se pueden mencionar son las sales de metales alcalinos (de litio, sodio o potasio) o de calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, en donde también aquí las bases se emplean en la preparación de sales en una relación cuantitativa equimolar o en una que difiere de ésta.
- Las sales farmacológicamente intolerables que se pueden obtener inicialmente, por ejemplo, como productos del procedimiento en la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento a una escala industrial, son convertidas en sales farmacológicamente tolerables por unos procedimientos conocidos por una persona experta en la especialidad.
- Es conocido por una persona experta en la especialidad que los compuestos de acuerdo con el invento y sus sales, cuando ellos/ellas se aíslan, por ejemplo, en una forma cristalina, pueden contener diversas cantidades de disolventes. Por lo tanto, el invento comprende todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de la fórmula I, y también todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula I.
- Un compuesto de fórmula I particularmente digno de ser mencionado es aquel en el que
- R1** es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R2 es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R3 es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en el que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
Har es 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo o 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo,

o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

Un compuesto de fórmula I más particularmente digno de ser mencionado es aquel en el que

- 5 **R1** es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R2 es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R3 es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en el que
10 **R41** es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
Har es un radical piridinilo bisustituido con alcoxi de 1-4C,

o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

Un preferido compuesto de fórmula I es aquel en el que

- 15 **R1** es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R2 es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R3 es hidrógeno,
20 **R31** es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en el que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
Har es 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo,

25 o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

Un compuesto de fórmula I particularmente preferido es (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol o una sal de este compuesto.

30 Un interés especial en los compuestos de acuerdo con este invento se refiere a aquellos compuestos que están incluidos - dentro del significado de este invento - por una, o cuando es posible, por más de las siguientes formas de realización.

Una forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que uno de los **R1** y **R2** es metoxi, y el otro es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi, y **R3** y **R31** son ambos hidrógeno.

35 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **R1** es etoxi o, particularmente, metoxi, y **R2** es metoxi, o, particularmente, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi, y **R3** y **R31** son ambos hidrógeno.

Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **R1** es metoxi, y **R2** es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi, y **R3** y **R31** son ambos hidrógeno.

40 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **R1** es metoxi, y **R2** es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi, y **R3** y **R31** son ambos hidrógeno.

Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que uno de los **R1** y **R2** es 2,2-difluoroetoxi, y el otro es diferente de 2,2-difluoroetoxi, y **R3** y **R31** son ambos hidrógeno.

45 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **R1** es etoxi o, particularmente, metoxi, y **R2** es 2,2-difluoroetoxi, y **R3** y **R31** son ambos hidrógeno.

Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **R1** es metoxi, y **R2** es 2,2-difluoroetoxi, y **R3** y **R31** son ambos hidrógeno.

Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **R1** es metoxi, y **R2** es etoxi, y **R3** y **R31** son ambos hidrógeno.

Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **R1** es metoxi, y **R2** es difluorometoxi, y **R3** y **R31** son ambos hidrógeno.

- 5 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** está sustituido con **R6** y **R7**, y es piridinilo, en el que **R6** y **R7** y todos los otros sustituyentes son como se han definido para cualquier compuesto que aquí se describe.

10 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** está opcionalmente sustituido con **R6** y/o **R7**, y es pirimidinilo o piridazinilo, en el que **R6** y **R7** y todos los otros sustituyentes son como se han definido para cualquier compuesto que aquí se describe.

Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** es piridinilo bisustituido con alcoxi de 1-4C, tales como, por ejemplo, 2,6-dimetoxi-piridinilo (p.ej. 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo)

- 15 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** es piridinilo sustituido con **R6** y **R7**, en los que

R6 es alcoxi de 1-4C, particularmente metoxi o etoxi,
R7 es alcoxi de 1-4C, particularmente metoxi o etoxi,

20 tales como, por ejemplo, dimetoxi-piridinilo o etoxi-(metoxi-)piridinilo, p.ej. dimetoxi-piridin-3-ilo o dimetoxi-piridin-4-ilo o etoxi-(metoxi-)piridin-3-ilo, tal como 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, o 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo.

Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** es pirimidinilo, monosustituido con alcoxi de 1-4C, particularmente metoxi o etoxi, tal como, por ejemplo, metoxi-pirimidinilo, p.ej. metoxi-pirimidin-5-ilo, tal como 2-metoxi-pirimidin-5-ilo.

- 25 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** es pirimidinilo sustituido con **R6** y **R7**, en los que

R6 es alcoxi de 1-4C, particularmente metoxi o etoxi,
R7 es alcoxi de 1-4C, particularmente metoxi o etoxi,

tal como, por ejemplo, dimetoxi-pirimidinilo, p.ej. dimetoxi-pirimidin-5-ilo o dimetoxi-pirimidin-4-ilo, tal como 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo o 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo.

- 30 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** es piridazinilo sustituido con **R6** y **R7**, en los que

R6 es alcoxi de 1-4C, particularmente metoxi o etoxi,
R7 es alcoxi de 1-4C, particularmente metoxi o etoxi,

tal como, por ejemplo, dimetoxi-piridazinilo, p.ej. dimetoxi-piridazin-4-ilo, tal como 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

- 35 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** es piridinilo sustituido con dos radicales metoxi, tal como, por ejemplo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** es pirimidinilo sustituido con dos radicales metoxi, tal como, por ejemplo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo.

- 40 Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** es pirimidinilo monosustituido con metoxi, tal como, por ejemplo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo.

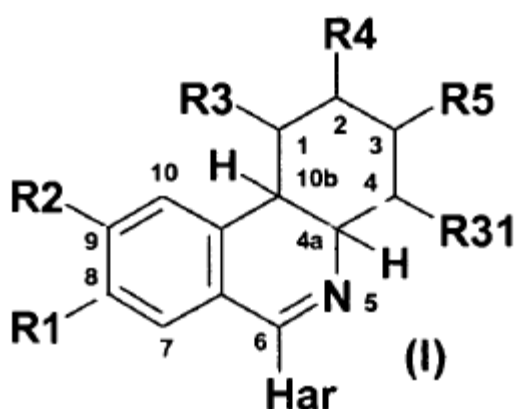
Otra forma de realización especial de los compuestos del presente invento incluye los compuestos de fórmula I en los que **Har** es piridazinilo sustituido con dos radicales metoxi, tal como, por ejemplo, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

Unos compuestos ilustrativos de acuerdo con el presente invento pueden incluir, sin estar restringidos a ellos, unos compuestos seleccionados entre el conjunto que se compone de los compuestos mencionados en los siguientes

Ejemplos como compuestos finales, particularmente los ejemplos de realización que son de la fórmula I, en la que la totalidad de los **R3**, **R31**, **R41** y **R5** son hidrógeno, y/o los compuestos enumerados en la Tabla A en el párrafo "Investigaciones biológicas" anejo, los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

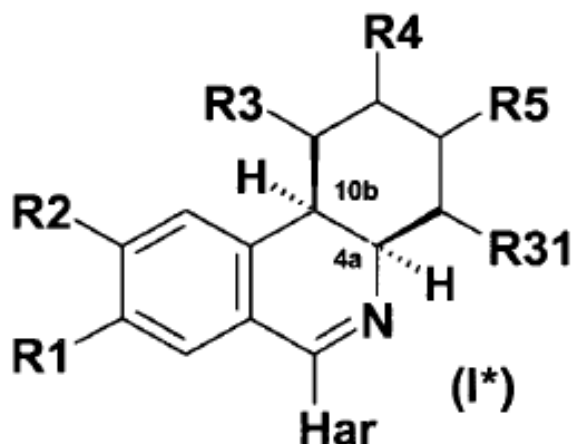
- 5 De manera preferible, cualesquiera o la totalidad de los compuestos de la fórmula I, en los que todos los **R3**, **R31**, **R41** y **R5** son hidrógeno, que se describirán por vía de ejemplo como compuestos finales en los siguientes Ejemplos y, particularmente, los enantiómeros de los mismos, particularmente los que tienen la fórmula I****, así como las sales de estos compuestos y enantiómeros, se han de mencionar como un aspecto particularmente interesante del presente invento.
- 10 Los compuestos de fórmula I son unos compuestos quirales que tienen centros quirales por lo menos en las posiciones 2, 4a y 10b.

Numeración



- 15 El invento incluye todos los estereoisómeros concebibles en forma pura así como en cualquier relación de mezcla. Se da la preferencia a unos compuestos de fórmula I en los que los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 10b están en la posición cis uno con relación al otro. Los enantiómeros cis puros y sus mezclas en cualquier relación de mezcla e incluyendo los racematos son más preferidos en este contexto.

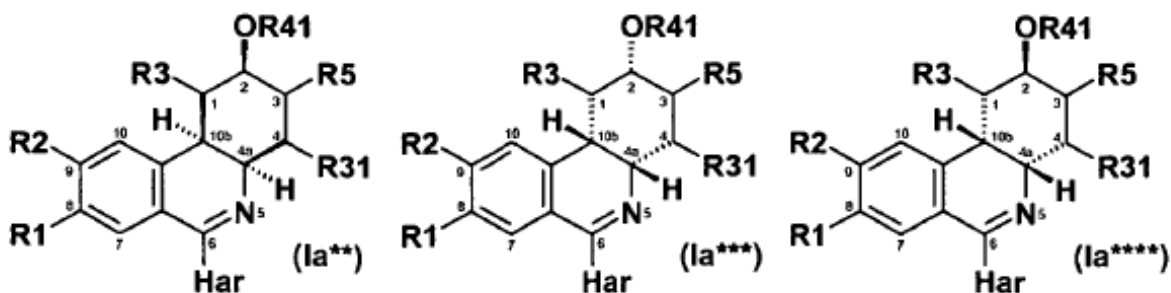
Se prefieren particularmente en este contexto los compuestos de fórmula I que tienen con respecto a las posiciones 4a y 10b la configuración mostrada en la fórmula (I*):



20

Si, por ejemplo, en compuestos de fórmula I*, **R3**, **R31** y **R5** tienen los significados 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.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I son los que tienen, con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b, la misma configuración que se muestra en las fórmulas Ia** y Ia*** y Ia****:

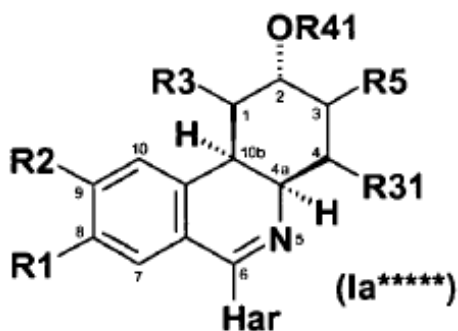


5 Si, por ejemplo en compuestos de la fórmula Ia** **R3**, **R31** y **R5** tienen los significados de hidrógeno, entonces la configuración - de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es S en la posición 2, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

Si, por ejemplo en compuestos de la fórmula Ia*** **R3**, **R31** y **R5** tienen los significados 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.

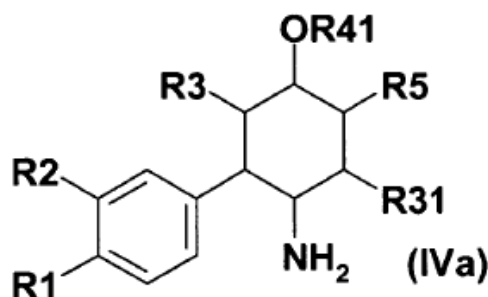
10 Si, por ejemplo en compuestos de la fórmula Ia**** **R3**, **R31** y **R5** tienen los significados de hidrógeno, entonces la configuración - de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es S en la posición 2, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

Unos compuestos más particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos que tienen, con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b, la misma configuración que se muestra en la fórmula Ia****:



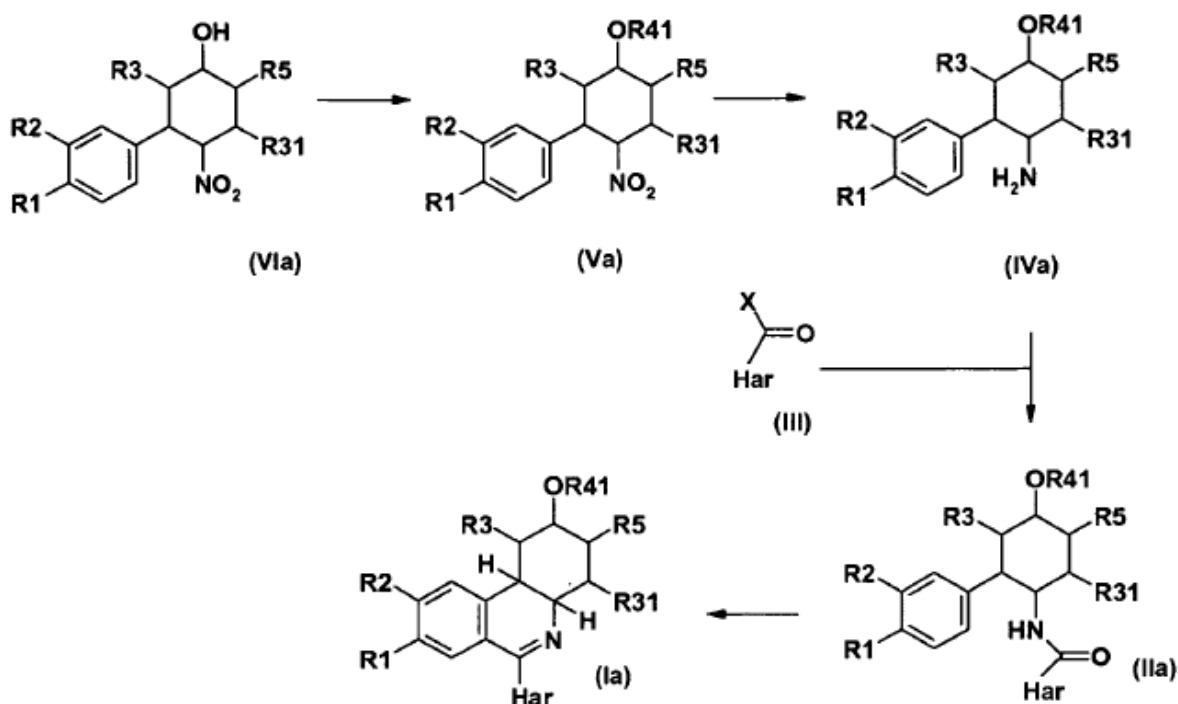
15 Si, por ejemplo en compuestos de la fórmula Ia**** **R3**, **R31** y **R5** tienen los significados de hidrógeno, entonces la configuración - de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es R en la posición 2, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

20 Los enantiómeros pueden ser separados de una manera de por sí conocida (por ejemplo por preparación y separación de compuestos diastereoisoméricos apropiados). Así, p.ej. una separación de enantiómeros se puede llevar a cabo en la etapa de los compuestos de partida que tienen un grupo amino libre, tales como los compuestos de partida de las fórmulas IVa que se definen más abajo.



- La separación de los enantiómeros se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de una formación de sales de los compuestos racémicos de las fórmulas IVa con ácidos ópticamente activos, de manera preferible ácidos carboxílicos, una subsiguiente resolución de las sales y una liberación del deseado compuesto a partir de la sal.
- 5 Ejemplos de ácidos carboxílicos ópticamente activos que se pueden mencionar en este contexto son las formas enantioméricas de ácido mandélico, ácido tartárico, ácido O,O'-dibenzoil-tartárico, ácido canfórico, ácido quínico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido málico, ácido canforsulfónico, ácido 3-bromo-canforsulfónico, ácido α -metoxi-fenilacético, ácido α -metoxi- α -trifluorometil-fenilacético y ácido 2-fenil-propiónico. Alternativamente, unos compuestos de partida enantioméricamente puros de las fórmulas IVa se pueden preparar por medio de unas síntesis asimétricas. Unos compuestos de partida enantioméricamente puros así como unos compuestos de la fórmula I enantioméricamente puros de la fórmula I se pueden obtener también mediante una separación por cromatografía en columnas de separación quirales, por una derivatización con reactivos auxiliares quirales, una subsiguiente separación de diastereoisómeros y una eliminación del grupo auxiliar quiral, o por una cristalización (fraccionada) a partir de un apropiado disolvente.
- 10
- 15 Los compuestos de acuerdo con el invento se pueden preparar, por ejemplo, tal como muestra en los Esquemas de reacción que aparecen más abajo y de acuerdo con las siguientes etapas de reacción especificadas, o, particularmente, de una manera como la que se describe por vía de ejemplo en los siguientes Ejemplos, o de una manera análoga o similar a ella, de acuerdo con unos procedimientos de preparación o unas estrategias de síntesis que se conocen por una persona experta en la especialidad.
- 20 Los compuestos de fórmula I, en los que **R1**, **R2**, **R3**, **R31**, **R4**, **R5** y **Har** tienen los significados más arriba mencionados se pueden obtener tal como se describe a continuación.
- Los compuestos de la fórmula Ia, en los que **R1**, **R2**, **R3**, **R31**, **R41**, **R5** y **Har** tienen los significados más arriba mencionados en donde **R41** es distinto de hidrógeno (tal como alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C-alquilo de 1-4C, hidroxialquilo de 2-4C, alquil de 1-7C-carbonilo, o alquilo de 1-4C sustituido con flúor por completo o de manera predominante), se pueden preparar tal como se describe y muestra en el Esquema de reacción 1 siguiente.
- 25
- En la primera etapa de reacción en la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 1, los compuestos de la fórmula Va, en los que **R1**, **R2**, **R3**, **R31**, **R41** y **R5** tienen los significados más arriba mencionados en donde **R41** es distinto de hidrógeno, se preparan a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VIa por introducción del grupo **R41** en donde **R41** es distinto de hidrógeno (tal como alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C-alquilo de 1-4C-, hidroxialquilo de 2-4C, alquil de 1-7C carbonilo o alquilo de 1-4C sustituido con flúor por completo o de manera predominante). La reacción de introducción se lleva a cabo de una manera habitual de por sí para una reacción de esterificación o esterificación, o como se describe por vía de ejemplo en los siguientes Ejemplos.
- 30

Esquema de reacción 1:



En la siguiente etapa de reacción de la ruta de síntesis mostrada en el Esquema de reacción 1, el grupo nitro de compuestos de la fórmula Va, en los que **R1**, **R2**, **R3**, **R31**, **R41** y **R5** tienen los significados más arriba mencionados en donde **R41** es distinto de hidrógeno, es reducido para dar el grupo amino de los correspondientes compuestos de la fórmula IVa. Dicha reducción se lleva a cabo de una manera conocida por una persona experta en la especialidad, por ejemplo como se describe en J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 o como se describe en los siguientes Ejemplos. Con más detalle, la reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, p.ej. en la presencia de níquel Raney o de un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbón activo, en el seno de un apropiado disolvente tal como metanol o etanol, a la temperatura ambiente y bajo una presión normal o elevada. Opcionalmente, una cantidad catalítica de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, se puede añadir al disolvente. De manera preferible, sin embargo, la reducción se lleva a cabo usando una mezcla que produce hidrógeno, por ejemplo, unos metales tales como zinc, un par de zinc y cobre o hierro con ácidos orgánicos tales como ácido acético o ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico. De manera más preferible, la reducción se lleva a cabo usando un par de zinc y cobre en la presencia de un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Dicho par de zinc y cobre es accesible de una manera conocida por una persona con experiencia ordinaria en la especialidad.

Los compuestos de la fórmula IVa, en los que **R1**, **R2**, **R3**, **R31**, **R41** y **R5** tienen los significados más arriba indicados en donde **R41** es distinto de hidrógeno y que son sensibles frente a una hidrogenación catalítica, se pueden preparar a partir de los correspondientes de fórmula Va por una reducción selectiva del grupo nitro de una manera conocida por una persona experta en la especialidad, por ejemplo mediante una reacción de transferencia de hidrógeno en la presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio o, de manera preferible, níquel Raney, en el seno de un alcohol inferior como disolvente usando, por ejemplo, formiato de amonio, de manera preferible, hidrato de hidrazina como donante de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula IIa, en los que **R1**, **R2**, **R3**, **R31**, **R41**, **R5** y **Har** tienen los significados más arriba indicados en donde **R41** es distinto de hidrógeno, son accesibles a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula IVa por reacción con unos correspondientes compuestos de la fórmula III, en los que **X** representa un grupo lábil apropiado, de manera preferible un átomo de cloro.

Alternativamente, unos compuestos de la fórmula IIa se pueden preparar también a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula IVa y de unos correspondientes compuestos de la fórmula III, en los que **X** es hidroxilo, por reacción con unos reactivos enlazadores por enlaces de amida, conocidos por una persona experta en la especialidad. Unos ilustrativos reactivos enlazadores por enlaces de amida conocidos por una persona experta en la especialidad, que se pueden mencionar, son, por ejemplo, las carbodiimidias (p.ej. dicitohexilcarbodiimida o, de manera preferible, el hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácidos azodicarboxílicos (p.ej. el azodicarboxilato de dietilo), sales de uronio [p.ej. el tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-

il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio o bien el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio] y el N,N'-carbonil-diimidazol. En el alcance de este invento unos preferidos reactivos engarzadores por enlaces de amidas son ciertas sales de uronio y, particularmente, ciertas carbodiimidias, de manera preferible el hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida.

5 Los compuestos de la fórmula III o bien son conocidos o se pueden preparar de una manera conocida.

Los compuestos de la fórmula Ia, en los que **R1**, **R2**, **R3**, **R31**, **R41**, **R5** y **Har** tienen los significados más arriba mencionados en donde **R41** es distinto de hidrógeno, se pueden obtener por una ciclocondensación de correspondientes compuestos de la fórmula IIa.

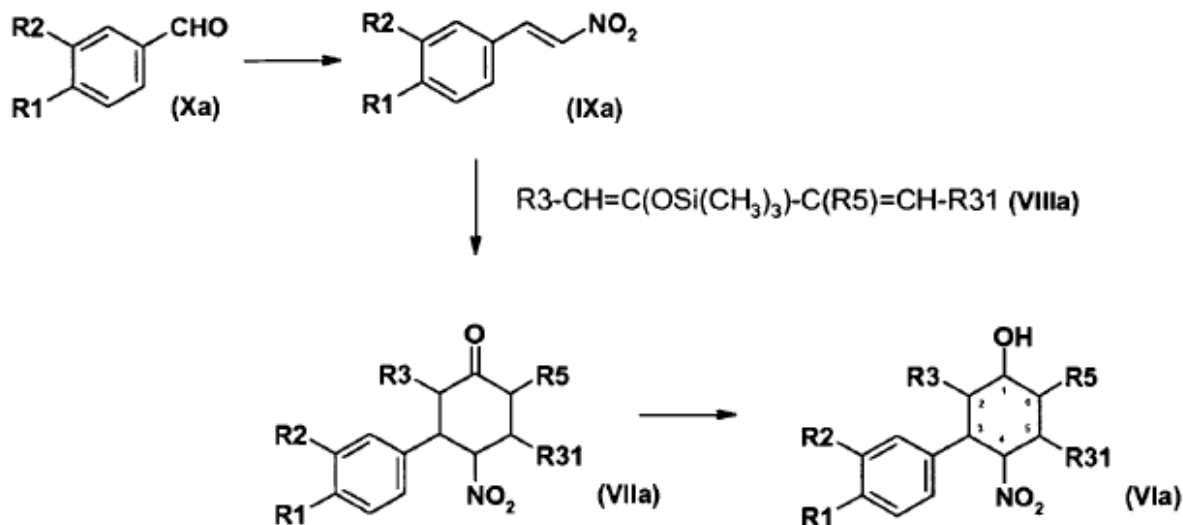
10 Dicha reacción de ciclocondensación se lleva a cabo de una manera de por sí conocida por una persona experta en la especialidad o tal como se describe por vía de ejemplo en los siguientes Ejemplos, de acuerdo con Bischler-Napieralski (p.ej. tal como se describe en J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282) en la presencia de un apropiado agente de condensación, tal como, por ejemplo, un ácido polifosfórico, pentacloruro de fósforo, pentóxido de fósforo u oxiclورو de fósforo, en el seno de un disolvente inerte apropiado, p.ej. en el seno de un hidrocarburo clorado, tal como cloroformo, o en el seno de un hidrocarburo cíclico tal como tolueno o xileno, o en el seno de otro disolvente
15 inerte tal como acetato de isopropilo o acetonitrilo, o sin ningún disolvente adicional usando un exceso de un agente de condensación, a una temperatura reducida, o a una temperatura ambiente, o a una temperatura elevada o a la temperatura de ebullición del disolvente o agente de condensación que se use. Si es necesario, dicha reacción de ciclocondensación se puede llevar a cabo en la presencia de uno o más apropiados ácidos de Lewis tales como, por ejemplo, apropiados halogenuros (p.ej. cloruros) o sulfonatos (p.ej. triflatos) de metales, incluyendo sales de metales
20 de las tierras raras, tales como p.ej. tricloruro de aluminio anhidro, tribromuro de aluminio, cloruro de zinc, eterato de trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio o, en particular, tetracloruro de estaño, y otros compuestos similares.

Paralelamente a la ciclización en la presencia de un agente de condensación que contiene cloro (tal como p.ej. pentacloruro de fósforo) puede tener lugar una sustitución nucleofílica o electrofílica del resto **Har** para dar el correspondiente resto **Har** sustituido con cloro, especialmente en el caso de unos grupos **Har** ricos en electrones,
25 tales como p.ej. el radical dimetoxipiridinilo, tales como el radical 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo o el radical 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

Más abajo, el Esquema de reacción 2 muestra la síntesis de compuestos de la fórmula VIa, en los que **R1**, **R2**, **R3**, **R31** y **R5** tienen los significados más arriba indicados, a partir de unos correspondientes compuestos de la fórmula VIIa a través de una reacción de reducción del grupo carbonilo. Unos apropiados agentes reductores para la
30 reacción de reducción más arriba mencionada pueden incluir, por ejemplo, unos compuestos de hidruros metálicos tales como, por ejemplo, hidruro de diisopropil-aluminio, un borano, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de zinc, 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. Los ejemplos más 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 sumamente preferidos de los agentes reductores más arriba mencionados son β -isopinocanfeil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y tri-sec-butil-borohidruro de potasio, ambos de los cuales permiten preparar compuestos de la fórmula VIa de una manera estereoselectiva. "Una manera estereoselectiva" a este respecto significa que aquellos compuestos de la fórmula VIa, en los que los átomos de hidrógeno en las posiciones
35 1 y 3 están situados en el lado opuesto del plano definido por el anillo de ciclohexano, se obtienen de una manera preferente.

Los compuestos de la fórmula VIIa, en los que **R1**, **R2**, **R3**, **R31** y **R5** tienen los significados más arriba mencionados, o bien son conocidos o se pueden obtener mediante la reacción de compuestos de la fórmula IXa, en los que **R1** y **R2** tienen los significados más arriba mencionados con compuestos de la fórmula VIIIa, en los que **R3**, **R31** y **R5** tienen los significados más arriba mencionados. La reacción de cicloadición se lleva a cabo de una
45 manera conocida por una persona experta en la especialidad de acuerdo con Diels-Alder, p.ej. tal como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 o J. Org. Chem. 1952, 17, 581 o tal como se describirá en los siguientes Ejemplos.

Esquema de reacción 2:



Los compuestos de las fórmulas VIa o Va, en los que el anillo de fenilo y el grupo nitro están en posición trans uno con respecto al otro, pueden ser convertidos de una manera conocida por una persona experta en la especialidad en los correspondientes compuestos cis, p.ej. tal como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 o tal como se describirá en los siguientes Ejemplos.

Los compuestos de las fórmulas VIIIa y IXa o bien son conocidos o se pueden preparar de una manera conocida. Los compuestos de la fórmula IXa se pueden preparar, por ejemplo, de una manera conocida por una persona experta en la especialidad a partir de unos correspondientes compuestos de la fórmula Xa tal como se describe, por ejemplo, en J. Chem. Soc. 1951, 2524 o en J. Org. Chem. 1944, 9, 170 o tal como se describirá en los siguientes Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula Xa, en los que **R1** y **R2** tienen los significados indicados, o bien son conocidos o se pueden preparar de una manera conocida por una persona experta en la especialidad, tal como se describe, por ejemplo, en Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203.

Los compuestos de la fórmula I en los que **R4** es -O-R₄₁, y **R41** es distinto de hidrógeno, por ejemplo un grupo acilo, tal como p.ej. acetilo, pueden ser convertidos en unos compuestos de la fórmula I en los que **R4** es hidroxilo, por reacciones de desesterificación (p.ej. de saponificación).

Opcionalmente, unos compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos en sus sales u, opcionalmente, unas sales de los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidas en los compuestos libres.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos, opcionalmente, en sus N-óxidos, por ejemplo con la ayuda de peróxido de hidrógeno en metanol, o con la ayuda de ácido m-cloroperóxibenzoico en diclorometano. Una persona experta en la especialidad está familiarizada, sobre la base de su conocimiento experto, con las condiciones de reacción que específicamente son necesarias para llevar a cabo la N-oxidación.

Además, es conocido para una persona experta en la especialidad que, si hay un cierto número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos provisionalmente mediante grupos protectores con el fin de permitir que una reacción se realice específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" [Grupos protectores en síntesis orgánicas] por T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª edición) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)" [Grupos protectores (Grupo de Thieme Foundations Organic Chemistry serie N)] por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Las sustancias de acuerdo con el invento son aisladas y purificadas de una manera conocida de por sí, por ejemplo mediante una separación por destilación del disolvente bajo una presión reducida y por una recrystalización del residuo obtenido a partir de un disolvente apropiado o sometiendo a unos métodos de purificación habitual, tales como, por ejemplo, una cromatografía en columna sobre un material de soporte apropiado.

- 5 Las sales se obtienen disolviendo el compuesto libre en un disolvente apropiado (p.ej. una cetona, tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, un éter, tal como dietil éter, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base que se desea, o al que se le añade luego el ácido o la base que se desea. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un agente no disolvente para la sal por adición o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas pueden ser convertidas en los compuestos libres, que a su vez pueden ser convertidos en unas sales, por alcalinización o por acidificación. De esta manera, unas sales farmacológicamente inaceptables pueden ser convertidas en unas sales farmacológicamente aceptables.
- 10 Los solvatos o particularmente hidratos de los compuestos de acuerdo con el invento se pueden preparar de una manera de por sí conocida p.ej. en la presencia del disolvente apropiado. Los hidratos se pueden obtener a partir de agua o a partir de mezclas de agua con disolventes orgánicos polares (por ejemplo, unos alcoholes, p.ej. metanol, etanol o isopropanol, o unas cetonas, p.ej. acetona).
- Apropiadamente, las conversiones químicas mencionadas en este invento se pueden llevar a cabo de una manera análoga o similar a la de métodos que son familiares de por sí para una persona experta en la especialidad.
- 15 Una persona experta en la especialidad sabe, sobre la base de sus conocimientos y sobre la base de esas rutas de síntesis que se muestran y describen dentro de la descripción de este invento, cómo encontrar otras posibles rutas de síntesis para compuestos de la fórmula I. Todas estas otras rutas de síntesis posibles son también una parte componente de este invento.
- 20 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar el invento. Similarmente, otros compuestos de la fórmula I, cuya preparación no se describe explícitamente, se pueden preparar de una manera análoga o similar o de una manera familiar de por sí para una persona experta en la especialidad usando técnicas de procesos habituales.
- Cualesquiera o la totalidad de los compuestos que se mencionan como compuestos finales en los siguientes Ejemplos así como sus sales, N-óxidos y sales de los N-óxidos son un objeto preferido del presente invento.
- 25 En los Ejemplos, p.f. representa punto de fusión, h representa hora(s), min representa minuto(s), R_i significa un factor de retención en una cromatografía de capa fina y p.s. representa un punto de sinterización, FE representa una fórmula empírica, PM representa un peso molecular, EM representa un espectro de masas, M representa un ion molecular, enc. representa encontrado, calc. representa calculado, otras abreviaturas tienen sus significados habituales de por sí para una persona experta.
- 30 De acuerdo con una práctica común en estereoquímica, los símbolos RS y SR se usan para designar la configuración específica de cada uno de los centros quirales de un racemato. Con más detalle, por ejemplo, el término "(2RS,4aRS,10bRS)" representan un racemato de (una mezcla racémica) que comprende el enantiómero que tiene la configuración (2R,4aR,10bR) y el otro enantiómero que tiene la configuración (2S,4aS,10bS).

Ejemplos

Compuestos finales

35 **1. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**

40 423 mg del éster de (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético (Ejemplo 1A) disueltos en 1 ml de diclorometano y 9 ml de metanol se añaden a 152 mg de carbonato de cesio y la solución se agita durante 19 h. La mezcla de reacción es adsorbida junto a gel de sílice y purificada por cromatografía de evaporación súbita para dar 229 mg del compuesto del título en forma de una espuma.

FE: C₂₃H₂₈N₂O₅; PM: calc.: 412,49
EM: enc.: 413,3 (MH⁺)

45 Comenzando a partir de unos apropiados compuestos ésteres, que se mencionan o describen explícitamente más abajo (compuestos 2A a 43A) se obtienen los siguientes compuestos 2 a 43 de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 1.

2. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₀H₂₅N₃O₃; PM: calc.: 355,44
EM: enc.: 356,3 (MH⁺)

3. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₄H₂₅N₃O₃S; PM: calc.: 435,55
EM: enc.: 436,2 (MH⁺)

4. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-6-isoxazol-5-il-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

5 FE: C₁₉H₂₂N₂O₄; PM: calc.: 342,4
EM: enc.: 343,2 (MH⁺)

5. (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-Dimetoxi-6-piridin-4-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₀H₂₂N₂O₃; PM: calc.: 338,41
EM: enc.: 339,4 (MH⁺)

10 6. (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-Dimetoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₀H₂₂N₂O₃; PM: calc.: 338,41
EM: enc.: 339,3 (MH⁺)

7. (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-Dimetoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

15 FE: C₂₄H₂₉N₃O₄; PM: calc.: 423,52
EM: enc.: 424,4 (MH⁺)

8. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**9. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-Difluoro-etoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**

20 Comenzando a partir del compuesto 9A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₃H₂₆F₂N₂O₅; PM: calc.: 448,47
EM: enc.: 449,3

10. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-Difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

25 Partiendo del compuesto 10A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₂H₂₄F₂N₂O₄; PM: calc.: 418,44
EM: enc.: 419,2

30 11. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-Difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Comenzando a partir del compuesto 11A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₅H₂₉F₂N₃O₄; PM: calc.: 473,52
EM: enc.: 474,3

35 12. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-Difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Comenzando a partir del compuesto 12A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₁H₂₂F₂N₂O₃; PM: calc.: 388,42
EM: enc.: 389,3

40 13. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-Difluoro-etoxi)-6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Comenzando a partir del compuesto 13A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₂ H₂₅ F₂ N₃ O₅; PM: calc.: 449,46
EM: enc.: 450,2

14. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(2,2-Difluoro-etoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 5 Comenzando a partir del compuesto 14A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₃ H₂₆ F₂ N₂ O₅; PM: calc.: 448,47
EM: enc.: 449,3

15. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 10 Comenzando a partir del compuesto 15A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₂ H₂₆ N₂ O₅; PM: calc.: 398,46
EM: enc.: 399,4

16. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 15 Comenzando a partir del compuesto 16A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₃ H₂₈ N₂ O₅; PM: calc.: 412,49
EM: enc.: 413,2

17. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 20 Comenzando a partir del compuesto 17A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₀ H₂₃ N₃ O₃; PM: calc.: 353,42
EM: enc.: 354,3

18. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 25 Comenzando a partir del compuesto 18A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₁ H₂₂ N₃ O₄; PM: calc.: 383,45
EM: enc.: 384,3

19. (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 30 Comenzando a partir del compuesto 19A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₂ H₂₇ N₃ O₅; PM: calc.: 413,48
EM: enc.: 414,3

20. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(5-metil-pirazin-2-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 35 Comenzando a partir del compuesto 20A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₁ H₂₅ N₃ O₃; PM: calc.: 367,45
EM: enc.: 368,3

21. (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 40 Comenzando a partir del compuesto 21A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₂ H₂₇ N₃ O₅; PM: calc.: 413,48
EM: enc.: 414,3
[α]_D²⁰ = -57°

45

22. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Comenzando a partir del compuesto 22A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

FE: C₂₀ H₂₃ N₃ O₃; PM: calc.: 353,42

EM: enc.: 354,3

23. (2S,4aS,10bS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

El compuesto del título se puede obtener mediante una separación por cromatografía del correspondiente racemato del (Ejemplo 1) usando una columna como la que se describe más adelante al final del capítulo "Compuestos finales".

FE: C₂₃ H₂₈ N₂ O₅; PM: calc.: 412,49

EM: enc.: 413,3

24. (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Comenzando a partir del compuesto 24A se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

Alternativamente, el compuesto del título se puede obtener mediante una separación por cromatografía del correspondiente racemato del (Ejemplo 1) usando una columna como la que se describe más adelante al final del capítulo "Compuestos finales".

FE: C₂₃ H₂₈ N₂ O₅; PM: calc.: 412,49

EM: enc.: 413,3

25. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

C₂₂H₂₆N₂O₄

Calc.: 382,46

Encontrado (MH⁺): 383,2

26. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

C₂₂H₂₆N₂O₄

Calc.: 382,46

Encontrado (MH⁺): 383,3

27. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-Dietoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

C₂₅H₃₂N₂O₅

Calc.: 440,54

Encontrado (MH⁺): 441,3

28. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

C₂₃H₂₈N₂O₅

Calc.: 412,49

Encontrado (MH⁺): 413,3

29. (2R,4aR,10bR)-6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

C₂₃H₂₈N₂O₅

Calc.: 412,49

30. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-6-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

C₂₄H₃₀N₂O₅

Calc.: 426,52

- 31. (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-Dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- C₂₂H₂₇N₃O₅
 Calc.: 413,48
 Encontrado (MH⁺): 414,3
- 5 **32. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- C₂₂H₂₇N₃O₅
 Calc.: 413,48
 Encontrado (MH⁺): 414,3
- 33. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-piridin-4-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- 10 C₂₁ H₂₄ N₂ O₃
 Calc.: 352,44
 Encontrado (MH⁺): 353,3
- 34. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- 15 C₂₁ H₂₄ N₂ O₃
 Calc.: 352,44
 Encontrado (MH⁺): 353,3
- 35. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- 20 C₂₅ H₃₁ N₃ O₄
 Calc.: 437,54
 Encontrado (MH⁺): 438,4
- 36. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-Difluoro-metoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- 25 C₂₂ H₂₄ F₂ N₂ O₅
 Calc.: 434,44
 Encontrado (MH⁺): 435,3
- 37. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-Difluoro-metoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- 30 C₂₂ H₂₄ F₂ N₂ O₅
 Calc.: 434,44
 Encontrado (MH⁺): 435,2
- 38. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- 35 C₂₂ H₂₇ N₃ O₅
 Calc.: 413,48
 Encontrado (MH⁺): 414,2
- 39. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- C₂₀ H₂₃ N₃ O₃
 Calc.: 353,42
 Encontrado (MH⁺): 354,2
- 40 **40. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**
- C₂₀ H₂₃ N₃ O₃
 Calc.: 353,42
 Encontrado (MH⁺): 354,3

41. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

C₂₂ H₂₆ N₂ O₄
 Calc.: 382,46
 Encontrado (MH⁺): 383,2

5 42. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-Difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**43. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-Difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol****44. (2S,4aS,10bS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol**

10 El compuesto del título se puede obtener mediante una separación por cromatografía del correspondiente racemato del (Ejemplo 15) usando una columna como la que se describe más adelante al final del capítulo "Compuestos finales".

C₂₂ H₂₆ N₂ O₅
 Calc.: 398,46
 Encontrado (MH⁺): 399,3

15 45. (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

El compuesto del título se puede obtener mediante una separación por cromatografía del correspondiente racemato del (Ejemplo 15) usando una columna como la que se describe más adelante al final del capítulo "Compuestos finales".

20 C₂₂ H₂₆ N₂ O₅
 Calc.: 398,46
 Encontrado (MH⁺): 399,2

Compuestos intermedios**25 1A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**

1,67 g de pentacloruro de fósforo se suspenden en 5 ml de diclorometano. Se añaden 1,227 g del éster de (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)metanoil]amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)ciclohexilo de ácido acético crudo (compuesto A1) disueltos en 15 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfría con un baño de hielo y se añaden 20 ml de trietilamina, y luego de manera cuidadosa 10 ml de agua con enérgica agitación. La capa orgánica se separa, se concentra y el producto crudo se purifica por cromatografía de evaporación súbita para dar 715 mg del compuesto del título.

FE: C₂₅H₃₀N₂O₆; PM: calc.: 454,53
 EM: enc.: 455,2 (MH⁺)

35 Comenzando a partir de los compuestos de partida apropiados, que se mencionarán o describirán explícitamente más adelante (compuestos A2 hasta A34), o que se pueden preparar de una manera conocida por una persona experta en la especialidad o de una manera análoga o similar a la de los Ejemplos aquí descritos, se obtienen los siguientes compuestos 2A hasta 43A, y también otros compuestos similares, no descritos explícitamente, que son relevantes, se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 1A. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como p.ej. tetracloruro de estaño.

2A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

45 FE: C₂₂H₂₇N₃O₄; PM: calc.: 397,48
 EM: enc.: 398,2 (MH⁺)

3A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

FE: C₂₆H₂₇N₃O₄S; PM: calc.: 477,59
 EM: enc.: 478,2 (MH⁺)

- 5 **4A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-6-isoxazol-5-il-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₁H₂₄N₂O₅; PM: calc.: 384,44
EM: enc.: 385,2 (MH⁺)
- 5 **5A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-dimetoxi-6-piridin-4-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₂H₂₄N₂O₄; PM: calc.: 380,45
EM: enc.: 381,3 (MH⁺)
- 10 **6A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-dimetoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₂H₂₄N₂O₄; PM: calc.: 380,45
EM: enc.: 381,3 (MH⁺)
- 15 **7A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-dimetoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₆H₃₁N₃O₅; PM: calc.: 465,44
EM: enc.: 466,4 (MH⁺)
- 20 **8A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₂H₂₇N₃O₄; PM: calc.: 397,48
EM: enc.: 398,2 (MH⁺)
- 25 **9A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₅ H₂₈ F₂ N₂ O₆; PM: calc.: 490,51
EM: enc.: 491,2
- 30 **10A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₄ H₂₆ F₂ N₂ O₅; PM: calc.: 460,48
EM: enc.: 461,2
- 35 **11A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₇H₃₁F₂N₃O₅; PM: calc.: 516,56
- 40 **12A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₃ H₂₄ F₂ N₂ O₄; PM: calc.: 430,46
EM: enc.: 431,3
- 40 **13A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₄ H₂₇ F₂ N₃O₆; PM: calc.: 491,50
EM: enc.: 492,2
- 45 **14A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-8-(2,2-difluoro-etoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
FE: C₂₅ H₂₈ F₂ N₂ O₆; PM: calc.: 490,51

EM: enc.: 491,3

15A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

5 FE: C₂₄ H₂₈ N₂ O₆; PM: calc.: 440,5
EM: enc.: 441,3

16A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

10 FE: C₂₅ H₃₀ N₂ O₆; PM: calc.: 454,53
EM: enc.: 455,2

17A. Éster de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

FE: C₂₂ H₂₅ N₃ O₄; PM: calc.: 395,46
EM: enc.: 396,3

18A. Éster de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

15 FE: C₂₃ H₂₇ N₃ O₅; PM: calc.: 425,49
EM: enc.: 426,3

20A. Éster de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

20 FE: C₂₄ H₂₉ N₃ O₆; PM: calc.: 455,52
EM: enc.: 456,3

20A. Éster de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(5-metil-pirazin-2-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

25 FE: C₂₃ H₂₇ N₃ O₄; PM: calc.: 409,49
EM: enc.: 410,3

21A. Éster de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

30 FE: C₂₄ H₂₉ N₃ O₆; PM: calc.: 455,52
EM: enc.: 456,3

22A. Éster de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

FE: C₂₂ H₂₅ N₃ O₄; PM: calc.: 395,46
EM: enc.: 396,3

35 24A. Éster de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético

40 Comenzando a partir del compuesto A25 se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 1A. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como p.ej. tetracloruro de estaño.

FE: C₂₅ H₃₀ N₂ O₆; PM: calc.: 454,53
EM: enc.: 455,3

25A. Éster de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acéticoC₂₄H₂₈N₂O₅

Calc.: 424,50

5 Encontrado (MH⁺): 425,3**26A. Éster de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₄H₂₈N₂O₅

Calc.: 424,50

10 Encontrado (MH⁺): 425,2**27A. Éster de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dietoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₇H₃₄N₂O₆

Calc.: 482,58

15 Encontrado (MH⁺): 483,3**28A. Éster de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₅H₃₀N₂O₆

Calc.: 454,53

20 Encontrado (MH⁺): 455,3**29A. Éster de (2R,4aR,10bR)-6-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₅H₃₀N₂O₆

Calc.: 454,53

25

30A. Éster de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-6-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acéticoC₂₆H₃₂N₂O₆

Calc.: 468,55

30

31A. Éster de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acéticoC₂₄H₂₉N₃O₆

Calc.: 455,52

35 Encontrado (MH⁺): 456,3**32A. Éster de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₄H₂₉N₃O₆

Calc.: 455,52

40 Encontrado (MH⁺): 456,3**33A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-piridin-4-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₃H₂₆N₂O₄

Calc.: 394,47

45 Encontrado (MH⁺): 395,3

34A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acéticoC₂₃H₂₆N₂O₄

Calc.: 394,47

5 Encontrado (MH⁺): 395,3**35A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₇H₃₃N₃O₅

Calc.: 479,58

10 Encontrado (MH⁺): 480,4**36A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₄H₂₆F₂N₂O₆

Calc.: 476,48

15 Encontrado (MH⁺): 477,4**37A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-difluoro-metoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₄H₂₆F₂N₂O₆

Calc.: 476,48

20 Encontrado (MH⁺): 477,3**38A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₄H₂₉N₃O₆

Calc.: 455,52

25 Encontrado (MH⁺): 456,2**39A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₂H₂₅N₃O₄

Calc.: 395,46

30 Encontrado (MH⁺): 396,2**40A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₂H₂₅N₃O₄

Calc.: 395,46

35 Encontrado (MH⁺): 396,2**41A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₄H₂₈N₂O₅

Calc.: 424,5

40 Encontrado (MH⁺): 425,2**42A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**C₂₂H₂₂F₂N₂O₄

Calc.: 416,43

45 Encontrado (MH⁺): 417,3

43A. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acéticoC₂₆H₂₉F₂N₃O₅

Calc.: 501,53

5 Encontrado (MH⁺): 502,4

Comenzando a partir de los apropiados compuestos más arriba mencionados y del apropiado ácido se pueden obtener las correspondientes sales, por ejemplo de acuerdo con el siguiente procedimiento general o de una manera análoga o similar a la de éste:

- 10 Aproximadamente 1 g de la base libre se disuelven en aproximadamente 10 ml de un disolvente apropiado a la temperatura ambiente. A esta solución se le añaden 1,1 equivalentes del ácido apropiado en una sola porción mediando agitación. La mezcla se agita durante una noche mientras que la sal precipita. La sal se separa por filtración, se lava con aproximadamente 2 ml del apropiado disolvente y se seca durante una noche a aproximadamente 50 °C en vacío. Por lo tanto, por ejemplo, en el caso del ácido clorhídrico puede ser apropiado un disolvente del tipo de un éter o un alcohol (p.ej. dioxano, THF, dietil éter, metanol, etanol o similares), o en el caso de ácidos orgánicos tales como p.ej. ácido fumárico, tartárico u oxoglutarico puede ser apropiado un disolvente del tipo de una cetona (p.ej. acetona).
- 15

Las siguientes sales se obtienen de acuerdo con el procedimiento antes mencionado o de una manera análoga o similar a la de éste:

- 20 Hidrocloruro de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Hidrocloruro de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Hidrocloruro de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Hidrocloruro de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 25 Hidrocloruro de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Hidrocloruro de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Hidrocloruro de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Hidrocloruro de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 30 Sulfato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Sulfato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Sulfato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Sulfato de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Sulfato de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 35 Sulfato de 5 ((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-pirimidin-2-ona
Metanosulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Metanosulfonato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 40 Metanosulfonato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Metanosulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Metanosulfonato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 45 Metanosulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Metanosulfonato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Metanosulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 50 Citrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Citrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Citrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Citrato de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 55 Citrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
Citrato de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
L-tartrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
L-tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
L-tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 60 L-tartrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
L-tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- Oxalato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 Oxalato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 Oxalato de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 Oxalato de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 5 D-gluconato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 D-gluconato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 D-gluconato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 D-gluconato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 10 D-gluconato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 D-gluconato de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 D-gluconato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 15 D-gluconato de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.

Opcionalmente, las sales antes mencionadas pueden ser convertidas, en el seno de un apropiado disolvente con la ayuda de una base apropiada, en los compuestos libres, que pueden ser aislados de una manera conocida de por sí.

20 Separación por cromatografía:

Alternativamente a los procedimientos de síntesis más arriba descritos, usando unos compuestos de partida enantioméricamente puros, se pueden obtener unos compuestos finales enantioméricamente puros de fórmula I, en los que **R41** es hidrógeno a partir de los correspondientes racematos mediante una separación por cromatografía, que puede ser proporcionada con una o más de las siguientes columnas quirales.

- 25 CHIRALPAK® AD-H 5 mm (250 x 20 mm), 25°C,
 con heptano/2-propanol/dietilamina = 90/10/0,1; 20 ml/min, detección a 340 nm;
 CHIRALPAK® AD 20 µm (285 x 110 mm), 30 °C, con acetonitrilo/isopropanol = 95:5; 570 ml/min, detección a 250 nm o 280 nm;
 CHIRALPAK® AD 20 µm (250 x 50 mm), temperatura ambiente, heptano/isopropanol = 95:5, 120 ml/min,
 30 detección a 330 nm; o
 CHIRALPAK® 50801 20 µm (250 x 50 mm), 25 °C, metanol, 120 ml/min, detección a 330 nm.

Materiales de partida

A1. Éster de (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)metanoil]amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético

- 35 555 mg de ácido 2,6-dimetoxi-nicotínico y 581 mg de hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida se colocan en un matraz bajo nitrógeno. Se añaden 778 mg del éster de (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)ciclohexilo de ácido acético (compuesto B1) y 2 mg de 4-dimetilamino-piridina, ambos compuestos en forma de una solución en diclorometano, y la solución se agita durante 1 h a 40°C, y luego durante 42 h a la temperatura ambiente. La reacción se sofoca con 5 ml de agua. Después de una separación de fases, la capa orgánica se lava con 2,5 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de potasio. Después de haber secado la capa orgánica con sulfato de magnesio, el disolvente se elimina para dar 1,227 g del compuesto del título crudo, que se usan para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
 40 PM: calc.: 472,54 EM: enc: 473,1

- 45 Comenzando a partir de los apropiados ácidos heteroaril carboxílicos comercialmente disponibles o conocidos en la especialidad y del apropiado compuesto B1, B2, B3, B4 o B5 se obtienen otros compuestos de partida relevantes no descritos explícitamente, análogos al compuesto A1, que también se usan para dar, pasando por la etapa de ciclización más arriba mencionada, los compuestos más arriba mencionados, se obtienen de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo A1.

- 50 Los siguientes compuestos se pueden preparar a partir de los apropiados compuestos de partida mencionados más abajo y de los apropiados ácidos heteroaril carboxílicos comercialmente disponibles o conocidos en la especialidad de una manera de acuerdo con el Ejemplo A1.

A2. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(3-metil-3H-imidazo)-4-il)-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético

PM: calc.: 415,49 EM: enc: 416,1

- A3. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM: calc.: 495,60 EM: enc: 496,0
- 5 **A4. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(isoxazol-5-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM: calc.: 402,45 EM: enc: 402,8
- A5. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[[1-piridin-4-il-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 398,46 EM: enc: 399,2
- 10 **A6. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[[1-piridin-3-il-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 398,46 EM: enc: 399,2
- A7. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[[1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
15 PM calc.: 483,57 EM: enc: 484,4
- A8. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 415,49 EM: enc: 416,1
- 20 **A9. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 508,52 EM: enc: 509,1
- A10. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[1-(2-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 478,50 EM: enc: 479,1
- 25 **A11. Éster de (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético**
PM calc.: 533,58 EM: enc: 534,3
- A12. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[1-piridin-3-il-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
30 PM calc.: 448,47
- A13. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[[1-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 509,51
- 35 **A14. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-3-metoxi-fenil]-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 508,52 EM: enc: 509,2

- A15. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoíl]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 458,52 EM: enc: 459,1
- 5 **A16. Éster de (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-metanoíl]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 472,54 EM: enc: 473,1
- A17. Éster de (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-{5-(2,2-difluoro-etoxi)-2-[1-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-metanoíl]-4-metoxi-fenil}-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 508,52
- 10 **A18. Éster de (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirimidin-5-il-metanoíl)-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 413,48 EM: enc: 414,1
- A19. Éster de (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-metanoíl]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
15 PM calc.: 443,50 EM: enc: 444,2
- A20. Éster de (1R,3R,4R)-4-[[1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoíl]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 473,53 EM: enc: 474,2
- 20 **A21. Éster de (1R,3R,4R)-4-[[1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoíl]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 427,50 EM: enc: 428,2
- A22. Éster de (1R,3R,4R)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metanoíl]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 473,53 EM: enc: 474,1
- 25 **A23. Éster de (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirazin-2-il-metanoíl)-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 413,48 EM: enc: 414,2
- A24. Éster de (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirazin-2-il-metanoíl)-amino]-ciclohexilo de ácido acético**
30 PM calc.: 466,54
- A25. Éster de (1R,3R,4R)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoíl]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 472,54 EM: enc: 473,2
- 35 **A26. Éster de (1SR,3RS,4RS)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-((1-piridin-3-il-metanoíl)-amino)-ciclohexilo de ácido acético**
PM calc.: 398,46 EM: enc: 399,2
- A27. Éster de (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(2-metoxi-piridin-3-il)-metanoíl]-amino]-ciclohexilo de ácido acético**

A28. Éster de (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanoíl]-amino]-ciclohexilo de ácido acético

A29. Éster de (1R,3R,4R)-4-[[1-(4,6-dietoxi-piridin-3-il)-metanoíl]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético

5 **A30. Éster de (1R,3R,4R)-4-[[1-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoíl]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético**

A31. Éster de (1R,3R,4R)-4-[[1-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoíl]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético

10 **A32. Éster de (1R,3R,4R)-4-[[1-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-il)-metanoíl]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético**

A33. Éster de (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-metanoíl]-amino]-ciclohexilo de ácido acético

A34. Éster de (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoíl]-amino]-ciclohexilo de ácido acético

15 Otros compuestos de partida relevantes para los ejemplos finales más arriba mencionados se pueden preparar a partir de los apropiados compuestos de partida que se mencionan más abajo y de los apropiados ácidos heteroaril carboxílicos comercialmente disponibles o conocidos en la especialidad de una manera de acuerdo con el Ejemplo A1.

B1. Éster de (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético

20 Comenzando a partir del compuesto C1 que se mencionará más abajo, se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a la del procedimiento como en el Ejemplo B2.

FE: C₁₇H₂₅NO₄; PM: 307,39

EM: 308,0 (MH⁺)

B1a. Éster de (1R,3R,4R)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético

25 24,0 g (55,0 mmol) del piroglutamato del compuesto del título (compuesto B1b) se suspenden en 150 ml de agua; se añaden 100 ml de diclorometano y luego se añade una solución saturada de KHCO₃ hasta que cese el desprendimiento de gases. Después de una separación de fases, de una reextracción de la capa acuosa y de una desecación de las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se elimina el disolvente para dar 16,9 g del compuesto del título exento de sal. Cromatografía en columna analítica (CHIRALPAK AD-H 250 x 4,6 mm 5 μ No.ADH0CE-DB030, eluyente: n-hexano/iPrOH = 80/20 (v/v) + 0,1 % de dietilamina): tiempo de retención: 6,54 min.

B1b. Éster de (1R,3R,4R)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético, 42oma con ácido L-piroglutámico

Solución A: 55,2 g (180 mmol) del éster de (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético racémico (compuesto B1) se disuelven en 540 ml de acetato de isopropilo.

35 Solución B: 18,6 g (144 mmol) de ácido L-piroglutámico se disuelven en 260 ml de isopropanol mediando calentamiento y luego se añaden cuidadosamente 290 ml de acetato de isopropilo.

La solución B se añade a la solución A y se deja reposar durante 48 horas. El material sólido se separa por filtración y se lava con un poco de acetato de isopropilo para dar, después de una desecación, 32,48 g de cristales incoloros con una relación de los enantiómeros de 97:3 en favor del compuesto del título.

40 P.f.: 165-167° C

B2. Éster de (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)ciclohexilo de ácido acético

45 Una solución de 10,37 g del éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexilo de ácido acético (compuesto C2) en 240 ml de etanol es añadido a un par de zinc y cobre, preparado a partir de 16,8 g de polvo de zinc y 920 mg de acetato de cobre (II) monohidrato en ácido acético, la suspensión resultante es llevada a reflujo y tratada con 26 ml de ácido acético, 3,2 ml de agua y 26 ml de etanol. La mezcla resultante es llevada a reflujo durante otros 15 min adicionales. El precipitado es separado por filtración con succión y el disolvente es eliminado. La purificación por cromatografía en presencia de gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo, acetato de

etilo y trietilamina en la relación 2/7/1 y el proceso de concentración de las correspondientes fracciones de materiales eluidos proporciona 5,13 g (55 % del valor teórico) del compuesto del título como un aceite de color pardo pálido.

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

5 **B3. Éster de (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[4-(1,1-difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-ciclohexilo de ácido acético**

Comenzando a partir del compuesto C3 que se mencionará más abajo, el compuesto del título se obtiene de una manera análoga a la del procedimiento como en el Ejemplo B2.

FE: $C_{16}H_{21}F_2NO_4$; PM: 329,35

EM: 330,0 (MH^+)

10 **B4. Éster de (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexilo de ácido acético**

Comenzando a partir del compuesto C4 que se mencionará más abajo, el compuesto del título se obtiene de una manera análoga a la del procedimiento como en el Ejemplo B2.

FE: $C_{16}H_{21}F_2NO_4$; PM: 329,35

EM: 330,0 (MH^+)

15 **B5. Éster de (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexilo de ácido acético**

Comenzando a partir del compuesto C5 que se mencionará más abajo, el compuesto del título se obtiene de una manera análoga a la del procedimiento como en el Ejemplo B2.

B5a. Éster de (1R,3R,4R)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexilo de ácido acético

20 El compuesto del título se obtiene a partir de la sal de piroglutamato (compuesto B5b) de una manera análoga a como se describe para el compuesto B1a usando una solución de hidrógenocarbonato de sodio.

B5b. Éster de (1R,3R,4R)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexilo de ácido acético, sal con ácido L-piroglutámico

25 343 mg (1,00 mmol) del éster de (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexilo de ácido acético (compuesto B5) se disuelven en 3 ml de isopropanol. Se añade una solución de 103 mg (0,80 mmol) de L-ácido piroglutámico en 2 ml de isopropanol. Después de haber filtrado y secado, se aíslan 162 mg del piroglutamato con una relación enantiomérica 97 : 3 en favor del compuesto del título.

B6. Éster de (1SR,3RS,4RS)-3-amino-4-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético

30 3,0 g (7,36 mmol) del éster de (1SR,3RS,4RS)-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético (compuesto C6) se disuelven en 6 ml de HCl 4 M en dioxano y se agitan durante 30 min. Después de una eliminación del disolvente, el residuo se disuelve en diclorometano y se añaden cuidadosamente 25 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. Después de una separación de las fases, de una reextracción de la capa acuosa y de una desecación de las capas orgánicas combinadas (con Na_2SO_4), el disolvente se elimina para dar 2,25 g del compuesto del título

FE: $C_{17}H_{25}NO_4$; PM: 307,39

35 EM: 308,1 (MH^+)

B7. Éster de (1SR,3RS,4RS)-3-amino-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético

El compuesto del título se puede obtener a partir del compuesto C7 de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto B6.

C1. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexilo de ácido acético

40 Comenzando a partir del compuesto D1 que se mencionará más abajo, el compuesto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo C2.

C2. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexilo de ácido acético

45 10,18 g de (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanol (compuesto D2) se disuelven en 100 ml de anhídrido de ácido acético y la solución se calienta a 100°C durante 1-2 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo en la

relación 2/1. El proceso de concentración de las correspondientes fracciones de materiales eluidos proporciona 10,37 g (89 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de un aceite.

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

5 Comenzando a partir de los compuestos de partida que se mencionan más abajo, se obtienen los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo C2:

C3. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(1,1-difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitro-ciclohexilo de ácido acético

C4. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitro-ciclohexilo de ácido acético

C5. Éster de (1RS,3RS,4RS)-3-(3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexilo de ácido acético

10 **C6. Éster de (1SR,3RS,4RS)-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético**

22,64 g (65 mmol) del éster terc.- butílico de ácido [(1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enil]-carbámico (compuesto D6) se disuelven en 180 ml de THF y se añaden gota a gota 50 ml de BH_3 (solución 1 M en THF) (30 min). Después de haber agitado durante 2 h la mezcla es enfriada usando un baño de hielo y se añade una mezcla de 30 ml de H_2O_2 (al 30 %) y 60 ml de NaOH acuoso (3 M). La mezcla se agita durante 30 min a la temperatura ambiente y se añaden 400 ml de agua y 200 ml de diclorometano. Después de una separación de las fases, de una reextracción de la capa acuosa y de una desecación de las capas orgánicas combinadas (con Na_2SO_4), el disolvente se elimina y el producto crudo (23,42 g, mezcla de los dos regioisómeros mencionados - 2:1 en favor del compuesto del título) se usa directamente sin ninguna purificación adicional.

20 El material crudo procedente de lo anterior se disuelve luego en 50 ml de piridina, se añaden 50 mg de 4-dimetilamino-piridina y 60 ml de anhídrido de ácido acético y la mezcla se agita durante 90 min a 100°C. Los disolventes y el ácido acético anhidro se elimina (con una solución saturada de $NaHCO_3$). La purificación por medio de una cromatografía proporciona 9,4 g del compuesto como una espuma incolora.

FE: $C_{22}H_{33}NO_6$; PM: 407,51

EM: 308,1 (MH^+ -Boc), 407,8 (MH^+), 430,1 (Mn^{+})

25 **C7. Éster de (1SR,3RS,4RS)-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético**

El compuesto del título se puede obtener a partir del compuesto D7 de una manera análoga a la que se ha descrito para el compuesto C6.

D1. (1RS,3RS,4RS)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanol

30 Comenzando a partir del compuesto E1 que se mencionará más abajo, el compuesto del título se obtiene con el procedimiento como en el Ejemplo D2.

D2. (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanol

35 10 g de (1RS,3RS,4SR)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanol (compuesto E2) se disuelven en 170 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto. Se añaden gota a gota 14,3 ml de una solución al 30 % de metanolato de sodio en metanol. Después de una adición completa se continúa la agitación durante 10 min y se añade a un pH de 1 una mezcla que se compone de 85 % de ácido fosfórico y de metanol. Por adición de una solución saturada de hidrógenocarbonato de potasio la suspensión resultante se neutraliza. La mezcla se diluye con agua y con diclorometano, la capa orgánica se separa y se extrae con diclorometano. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido, que cristaliza. El compuesto del título se usa sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

40 $R_f = 0,29$ (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1)

P.f.: 126-127°C

Comenzando a partir de los apropiados compuestos de partida mencionados más abajo, se obtienen los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo D2:

D3. (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitro-ciclohexanol

45 **D4. (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitro-ciclohexanol**

D5. (1RS,3RS,4RS)-3-(3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanol

D6. Éster terc.-butílico de ácido [(1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enil]-carbámico

Comenzando a partir de (1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enilamina (compuesto E6) se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describirá para el compuesto D7.

FE: C₂₀ H₂₉ N O₄; PM: 347,46,
EM: 370,1 (Mn⁺)

D7. Éster terc.-butílico de ácido [(1RS,6RS)-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohex-3-enil]-carbámico

15,18 g (65,06 mmol) de (±)-cis-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohex-3-enilamina (compuesto E7) y 14,21 g (65,11 mmol) de Boc₂O se agitan en diclorometano durante 2,5 h, luego el disolvente se elimina y el residuo se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y n-heptano para proporcionar 19,1 g del compuesto del título.

FE: C₁₉ H₂₇ N O₄; PM: 333,43,
EM: 334,2 (MH⁺)

E1. (1RS,3RS,4SR)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanol

Comenzando a partir del compuesto F1 que se mencionará más abajo. el compuesto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo E2.

E2. (1 RS,3RS,4SR)-3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, 16,76 g de (3RS,4SR)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanona (compuesto F2) se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano, la solución se enfría a -78°C, y se añaden gota a gota 75 ml de una solución 1 M de tri-sec-butil-borohidruro de potasio en tetrahidrofurano. Después de haber agitado durante 1 h más, se añade una mezcla que se compone de una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno y de una solución de un tampón de fosfato. Se continúa la agitación durante 10 min adicionales, 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 es purificada por cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo en la relación 1/1 para proporcionar 10,18 g (60 % del valor teórico) del compuesto del título.

FE: C₁₄H₁₉NO₅; PM: 281,31
EM: 299,1 (MNH₄⁺)

R_f = 0,29 (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1)
P.f.: 139-141°C

Comenzando a partir de los apropiados compuestos de partida que se mencionarán más abajo, se obtienen los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo E2.

E3. (1RS,3RS,4SR)-3-[4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitro-ciclohexanol**E4. (1RS,3RS,4SR)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitro-ciclohexanol****E5. (1RS,3RS,4SR)-3-(3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanol****E6. (1RS,6RS)-6-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enilamina**

Comenzando a partir de 2-etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6RS)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno (compuesto F6) se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describirá para el compuesto E7.

E7. (±)-cis-6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ciclohex-3-enilamina

40 g de (±)-cis-1,2-dimetoxi-4-(2-nitro-ciclohex-4-enil)benceno (compuesto F7) se disuelven en 400 ml de etanol y 40 g de polvo de zinc. Después de haber calentado a la temperatura de ebullición, se añaden gota a gota 65 ml de ácido acético glacial. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtra y se concentra. El residuo se redissuelve en ácido clorhídrico diluido y se extrae con tolueno. La capa acuosa se alcaliniza usando una solución 6 N de hidróxido de sodio y se extrae varias veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas de la extracción en condiciones alcalinas 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.

F1. (3RS,4SR)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanona

Comenzando a partir del compuesto G1 que se mencionará más abajo, se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo F2.

F2. (3RS,4SR)-3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanona

90,0 g de 3,4-dimetoxi- ω -nitro-estireno (compuesto G2), 90 ml de 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y 180 ml de tolueno absoluto se colocan en un autoclave, en donde la mezcla se agita a 140°C durante 2 días y luego se enfría. Después de la adición de 1.000 ml de acetato de etilo, se añaden gota a gota 300 ml de una solución 2 N de ácido clorhídrico mediando agitación. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y los disolventes se eliminan bajo presión reducida para dar 150 g del compuesto crudo del título. Una purificación adicional se lleva a cabo por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo en la relación 1/1 como eluyente para dar 81,5 g (67 % del valor teórico) del compuesto del título puro.

FE: C₁₄H₁₇NO₅; PM: 279,30

EM: 279 (M⁺), 297,1 (MNH₄⁺)

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

P.f.: 147-148°C

Comenzando a partir de los apropiados compuestos de partida que se mencionarán más abajo, se obtienen los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo F2:

F3. (3RS,4SR)-3-(4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitro-ciclohexanona**F4. (3RS,4SR)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitro-ciclohexanona****F5. (3RS,4SR)-3-(3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitro-ciclohexanona****F6. 2-Etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6RS)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno**

Comenzando a partir de 2-etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6SR)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno (compuesto G6) se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describirá para el compuesto F7.

F7. (±)-cis-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitro-ciclohex-4-enil)benceno

10,0 g de (±)-trans-1,2-dimetoxi-4-(2-nitro-ciclohex-4-enil)benceno (compuesto G7) y 20,0 g de hidróxido de potasio se disuelven en 150 ml de etanol y 35 ml de dimetilformamida. Se añade luego gota a gota una solución de 17,5 ml de ácido sulfúrico concentrado en 60 ml de etanol, de manera tal que la temperatura interna no supere los 4°C. Después de haber agitado durante 1 h, la mezcla se añade a 1 l de una mezcla de hielo y agua, el precipitado se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca, y el producto crudo se recrystaliza en etanol. Se obtienen 8,6 g del compuesto del título de p.f. 82,5-84°C.

G1. 3-Etoxi-4-metoxi- ω -nitro-estireno

Comenzando a partir de unos compuestos de partida conocidos en la especialidad, el compuesto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo G2:

G2. 3,4-Dimetoxi- ω -nitro-estireno

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

Comenzando a partir de unos compuestos de partida, que son conocidos en la especialidad o que se pueden obtener de una manera análoga a la de compuestos conocidos en la especialidad o de acuerdo con procedimientos conocidos en la especialidad (tal como p.ej. se describe en el documento de solicitud de patente internacional WO 95/01338 o de una manera análoga o similar a ella) se obtienen los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo G2.

G3. 4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi- ω -nitro-estireno**G4. 3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi- ω -nitro-estireno**

G5. 3-(2,2-Difluoro-etoxi-4)-metoxi- ω -nitro-estireno

El compuesto del título se obtiene comenzando a partir de 3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto H1) de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo G2.

P.f.: 164-165°C

5 G6. 2-Etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6SR)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno

Comenzando a partir de 3-etoxi-4-metoxi- ω -nitro-estireno (compuesto G1), el compuesto del título se obtiene de una manera análoga a como se describirá para el compuesto G7.

G7. (\pm)-trans-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitro-ciclohex-4-enil)benceno

10 50,0 g de 3,4-dimetoxi- ω -nitro-estireno (compuesto G2) y 1,0 g (9,1 mmol) de hidroquinona se suspenden en 200 ml de tolueno absoluto y se tratan a -70° C con 55,0 g (1,02 mol) de 1,3-butadieno líquido. La mezcla se agita a 160°C durante 6 días en un autoclave y luego se enfría. Alguna cantidad del disolvente se elimina en un evaporador rotatorio, y el precipitado resultante se separa por filtración con succión y se recristaliza en etanol. P.f.: 113,5-115,5°C.

H1. 3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído

15 10,04 g de isovainillina y 15,5 g de carbonato de potasio se colocan en un autoclave. Se añaden 50 ml de DMF así 12,44 g de 2-bromo-1,1-difluoro-etano. El autoclave se cierra y se calienta a 60°C durante 20 h. Luego los materiales sólidos se separan por filtración y se lavan con 120 ml de DMF. Se separan por destilación aproximadamente 120 ml del disolvente y el residuo se vierte sobre 200 ml de una mezcla de hielo y agua, en donde el producto precipita. Después de haber agitado la suspensión durante 30 minutos, el producto se separa por filtración y se seca para dar
20 13,69 g del deseado producto.
P.f.: 66-68°C

Utilidad comercial

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen unas útiles propiedades farmacológicas que los hacen utilizables industrialmente. Como agentes inhibidores selectivos de las nucleótidos fosfodiesterasas cíclicas (PDE)
25 (específicamente del tipo 4), ellos son apropiados por una parte como agente terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias teniendo en cuenta su acción dilatadora pero también teniendo en cuenta su acción acrecentadora de la velocidad de respiración o de la propulsión respiratoria) y para la eliminación de la disfunción eréctil teniendo en cuenta su acción dilatadora vascular, pero por otra parte especialmente para el tratamiento de unos trastornos, en particular de una naturaleza inflamatoria, p.ej. de las vías
30 respiratorias (profilaxia del asma), de la piel, de los intestinos, de los ojos, del SNC (sistema nervioso central) y de las articulaciones, que son mediados por agentes mediadores tales como histamina, el PAF (factor de activación de plaquetas), derivados de ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, los alfa-, beta- y gamma-interferones, el factor de necrosis de tumores (TNF) o radicales libres de oxígeno y proteasas. En este contexto, los compuestos de acuerdo con el invento se distinguen por una baja
35 toxicidad, una buena absorción por vía enteral (una alta biodisponibilidad), una amplia holgura terapéutica y la ausencia de efectos colaterales importantes..

Teniendo en cuenta sus propiedades inhibitoras de las PDE, los compuestos de acuerdo con el invento se pueden emplear en la medicina humana y veterinaria como agentes terapéuticos, en donde ellos se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento y la profilaxia de las siguientes enfermedades: trastornos agudos y crónicos de las vías
40 respiratorias (en particular inflamatorios e inducidos por alérgenos) de variado origen (bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD); las dermatosis (especialmente de tipo proliferativo, inflamatorio y alérgico) tales como psoriasis (vulgar), eczema por contacto toxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, liquen simple, quemaduras solares, prurito en la zona anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y ampliamente propagadas, acné endógeno y exógeno, acné rosácea y otros
45 trastornos proliferativos, inflamatorios y alérgicos de la piel; trastornos que están basados en una liberación excesiva de TNF y de leucotrienos, por ejemplo trastornos del tipo de una artritis (artritis reumatoide, espondiliitis reumatoide, osteoartritis y otras condiciones artríticas), trastornos del sistema inmunitario (SIDA, esclerosis múltiple), la reacción de un injerto frente a un anfitrión, rechazos de aloinjertos, tipos de choque (choque séptico, choque por endotoxinas, sepsis gram-negativa, síndrome de choque toxico y ARDS (acrónimo de adult respiratory distress syndrome =
50 síndrome de angustia respiratoria de adultos)) y también inflamaciones generalizadas en la región gastrointestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); trastornos que están basados en reacciones falsas inmunológicas, alérgicas y/o crónicas, en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y en las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; pero también unos trastornos del corazón que pueden ser tratados mediante agentes inhibidores de

- las PDE, tales como insuficiencia cardiaca, o unos trastornos que pueden ser tratados teniendo en cuenta la acción relajadora de tejidos de los agentes inhibidores de las PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólicos de los riñones y de los uréteres en conexión con cálculos renales. Además, los compuestos del invento son útiles en el tratamiento de una diabetes insípida y de condiciones asociadas con una inhibición metabólica cerebral, tales como la senilidad cerebral, la demencia senil (enfermedad de Alzheimer), un perjuicio de la memoria asociado con la enfermedad de Parkinson o una demencia de infartos múltiples; y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como depresiones o demencia arterioesclerótica; así como para aumentar la cognición. Todavía por añadidura, los compuestos del invento son útiles en el tratamiento de una diabetes mellitus, de una leucemia y de una osteoporosis.
- 5
- 10 El invento se refiere además a los compuestos de acuerdo con el invento, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxia de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas.
- El invento se refiere también al uso de los compuestos de acuerdo con el invento para la producción de unas composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o la profilaxia de las enfermedades mencionadas.
- 15 El invento se refiere también al uso de los compuestos de acuerdo con el invento para la producción de unas composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de unos trastornos que son mediados por fosfodiesterasas, en particular trastornos mediados por la PDE4, tal como, por ejemplo, los mencionados en la memoria descriptiva de este invento o los que son evidentes o conocidos por una persona experta.
- 20 El invento se refiere también al uso de los compuestos de acuerdo con el invento para la producción de composiciones farmacéuticas que tienen una actividad inhibidora de la PDE4.
- El invento se refiere además a unas composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento y/o la profilaxia de las enfermedades mencionadas, que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con el invento.
- 25 El invento todavía también de manera adicional se refiere a unas composiciones que comprenden uno o más compuestos de acuerdo con este invento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones se pueden usar en una terapia, tal como p.ej. para tratar, prevenir o mejorar una o más de las enfermedades antes mencionadas.
- El invento todavía también de manera adicional se refiere a unas composiciones de acuerdo con el invento que tienen una actividad inhibidora de las PDE, particularmente de la PDE4.
- 30 Las composiciones farmacéuticas se preparan por unos procedimientos que son de por sí conocidos y son familiares para una persona experta en la especialidad. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con el invento (= compuestos activos) o bien se emplean tal como están, o de manera preferible en combinación con unos agentes auxiliares y/o excipientes farmacéuticos apropiados, p.ej. en la forma de tabletas, tabletas revestidas, cápsulas, capletas, supositorios, parches (p.ej. como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o soluciones, estando situado el contenido de compuestos activos ventajosamente entre 0,1 y 95 % y donde, mediante la apropiada elección de los agentes auxiliares y/o excipientes, se puede conseguir una forma de administración farmacéutica (p.ej. una forma de liberación retardada o una forma entérica) exactamente idónea para el compuesto activo y/o el deseado comienzo de la acción.
- 35
- 40 Una persona experta en la especialidad está familiarizada con los agentes auxiliares, excipientes, soportes, vehículos, diluyentes o adyuvantes que son apropiados para las formulaciones farmacéuticas deseadas teniendo en cuenta su conocimiento experto. Además de los disolventes, los agentes formadores de geles, se pueden usar las bases para ungüentos y otros excipientes para compuestos activos, por ejemplo agentes antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, formadores de complejos o promotores de la permeación,.
- 45 La administración de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento se puede realizar de uno cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados que están disponibles en la especialidad. Unos ejemplos ilustrativos de apropiados modos de administración incluyen el suministro por las vías intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefiere el suministro por vía oral.
- 50 Para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con el invento se administran también de manera preferible por inhalación en la forma de un aerosol, teniendo las partículas del aerosol de una composición sólida líquida mixta un diámetro de 0,5 a 10 μm , ventajosamente de 2 a 6 μm .
- La generación de aerosoles se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante atomizadores de chorros propulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente mediante unos aerosoles medidos propulsados por un

agente propulsor o mediante una administración exenta de agentes propulsores de compuestos activos reducidos a tamaños de micrómetros (micronizados) a partir de cápsulas de inhalación.

5 Dependiendo del sistema de inhalador que se use, además de los compuestos activos, las formas de administración contienen adicionalmente los requeridos excipientes, tales como, por ejemplo, agentes propulsores (p.ej. Frigen en el caso de aerosoles medidos), sustancias activas superficialmente, emulsionantes, estabilizadores, conservantes, saboreantes, materiales de relleno (p.ej. lactosa en el caso de inhaladores de polvos) o, si fuesen apropiados, otros compuestos activos.

10 Para las finalidades de inhalación están disponibles en gran número unos aparatos con los que se pueden generar y administrar aerosoles con un tamaño óptimo de partículas, usando una técnica de inhalación que es lo más directa que sea posible para el paciente. Además del uso de elementos adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes en forma de pera (p.ej. Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un chorro de amortiguación (Autorales®), para aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores de polvos, están disponibles un cierto número de soluciones técnicas (p.ej. Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o el inhalador descrito en la solicitud de patente europea EP 0 505 321), mediante cuyo uso se puede conseguir una administración óptima de un compuesto activo.

20 Para el tratamiento de las dermatosis, los compuestos de acuerdo con el invento son administrados en particular en la forma de aquellas composiciones farmacéuticas que son apropiadas para una aplicación por vía tópica. Para la producción de las composiciones farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con el invento (= compuestos activos) se mezclan de manera preferible con agentes auxiliares farmacéuticos apropiados y se tratan adicionalmente para dar unas apropiadas formulaciones farmacéuticas. Unas apropiadas formulaciones farmacéuticas son, por ejemplo, las de polvos, emulsiones, suspensiones, formulaciones de atomización, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o soluciones.

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento se preparan por unos procedimientos de por sí conocidos. La dosificación de los compuestos activos se lleva a cabo en el orden de magnitud que es habitual para los agentes inhibidores de las PDE. Las formas de aplicación tópicas (tales como ungüentos) para el tratamiento de las dermatosis contienen por lo tanto los compuestos activos en una concentración de, por ejemplo 0,1-99 %. La dosis para la administración por inhalación está situada habitualmente entre 0,01 y 3 mg por día. La dosis habitual en el caso de una terapia sistémica (p.o. (por vía oral), i.v. (por vía intravenosa)) está situada entre 0,003 y 3 mg/kg por día. En otra forma de realización, la dosis para la administración por inhalación está situada entre 0,1 y 3 mg por día, y la dosis en el caso de una terapia sistémica (p.o. o i.v.) está situada entre 0,03 y 3 mg/kg por día.

Investigaciones biológicas

35 El AMP cíclico (cAMP) como segundo mensajero es bien conocido por inhibir a las células inflamatorias e inmunocompetentes. La isoenzima PDE4 es expresada ampliamente en unas células implicadas en la iniciación y la propagación de enfermedades inflamatorias (H Tenor y C Schudt, en "Phosphodiesterase Inhibitors" [Agentes inhibidores de fosfodiesterasas], 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology" [El manual de la farmacología inmunitaria], Academic Press, 1996), y su inhibición conduce a un aumento de la concentración intracelular del cAMP y por lo tanto a la inhibición de una activación celular (JE Souness y colaboradores, Immunopharmacology 47: 127-162, 2000).

40 El potencial antiinflamatorio de los agentes inhibidores de la PDE4 in vivo en diversos modelos de animales ha sido descrito (por MM Teixeira, TiPS 18: 164-170, 1997). Para la investigación de la inhibición de la PDE4 en el nivel celular (in vitro), se puede medir una amplia variedad de respuestas proinflamatorias. Ejemplos de ellas son la producción de superóxidos por granulocitos neutrófilos (C Schudt y colaboradores, Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991) o eosinófilos (A Hatzelmann y colaboradores, Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1995), que se puede medir como una quimioluminiscencia incrementada por el luminol, o la síntesis del factor- α de necrosis de tumores en monocitos, macrófagos o células dendríticas (Gantner y colaboradores, Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1997, y Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1999). Además, el potencial inmunomodulador de los agentes inhibidores de la PDE4 es evidente a partir de la inhibición de unas respuestas de células T tales como la síntesis o la proliferación de citocinas (DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1999). Unas sustancias que inhiben la secreción de los agentes mediadores proinflamatorios antes mencionados son las que inhiben a la PDE4. La inhibición de la PDE4 por los compuestos de acuerdo con el invento es por lo tanto un indicador central principal de la supresión de procesos inflamatorios.

Métodos para medir la inhibición de la actividad de la PDE4

La PDE4B2 (GB n° M97515) fue un regalo del Prof. M. Conti (de la Universidad de Stanford, EE.UU). Ella fue amplificada a partir del plásmido original (pCMV5) mediante una PCR (reacción en cadena de la polimerasa) con los

cebadores Rb9 (5'- GCCAGCGTGCAATAATGAAGG - 3') y Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC -3') y fue clonada dentro del vector pCR-Bac (de Invitrogen, Groningen, Países Bajos).

5 El baculovirus recombinante se preparó por medio de una recombinación homóloga en células de insectos SF9. El plásmido de expresión fue transfectado concomitantemente con Bac-N-Blue (de Invitrogen, Groningen, Países Bajos) o con Baculo-Gold DNA (de Pharmingen, Hamburgo) usando un protocolo clásico (de Pharmingen, Hamburgo). Un material sobrenadante de virus recombinante exenta de virus de tipo silvestre fue seleccionado usando métodos de ensayo de placas. Después de esto, un material sobrenadante de virus de alto título se preparó amplificando 3 veces. La PDE fue expresada en células SF21 infectando 2×10^8 células/ml con una MOI, (acrónimo de multiplicity of infection = multiplicidad de infección) situada entre 1 y 10 en un medio SF900 exento de suero (de Life Technologies, Paisley, Reino Unido). Las células fueron cultivadas a 28°C durante 48 - 72 horas, después de lo cual ellas fueron sedimentadas durante 5-10 min a 1.000 g y 4°C.

15 Las células de insectos SF21 fueron resuspendidas, en una concentración de aproximadamente 10^7 células/ml, en un tampón de homogeneización enfriado con hielo (a 4°C) (Tris 20 mM, de pH 8.2, que contiene las siguientes adiciones: NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, β -mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, Pefablock 0,4 mM, leupeptina 10 μ M, pepstatina A 10 μ M, un inhibidor de tripsina 5 μ M) y perturbadas por tratamiento con ultrasonidos. Luego el material homogenizado fue centrifugado durante 10 min a 1.000 xg y el material sobrenadante fue almacenado a -80°C hasta un uso subsiguiente (véase más adelante). El contenido de proteínas fue determinado por el método de Bradford (de BioRad, Múnich) usando BSA como el patrón.

20 La actividad de la PDE4B2 es inhibida por los mencionados compuestos en un sistema de ensayo de SPA (acrónimo de scintillation proximity assay = ensayo de proximidad de escintilación) modificado, suministrado por Amersham Biosciences (véanse instrucciones de procesos "ensayo de la enzima fosfodiesterasa [3H]cAMP SPA código TRKQ 7090"), llevado a cabo en unas placas de microtitulación de 96 pocillos (MTP's). El volumen de ensayo es de 100 μ l y contiene el tampón Tris 20 mM (de pH 7,4), 0,1 mg de BSA (acrónimo de bovine serum albumin = albúmina de suero bovino)/ml, Mg^{2+} 5 mM, cAMP 0,5 μ M (incluyendo alrededor de 50.000 cpm de [3H]cAMP), 1 μ l de la respectiva dilución de sustancia en DMSO y una suficiente cantidad de una PDE recombinante (1.000 xg de material sobrenadante, véase más arriba) para asegurar que un 10-20 % del cAMP sea convertido en las mencionadas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en el sistema de ensayo (1 % v/v = volumen/volumen) no afecta sustancialmente a la actividad de la PDE investigada. Después de una incubación previa durante 5 min a 37°C, la reacción es iniciada por adición del sustrato (cAMP) y el sistema de ensayo se incuba durante otros 15 min; después de esto, se detiene añadiendo perlas para SPA (50 μ l). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las perlas para SPA habían sido previamente resuspendidas en agua, pero luego fueron diluidas a 1:3 (v/v) en agua; la solución diluida contiene también IBMX 3 mM para asegurar una detención completa de la actividad de la PDE. Después de que las perlas hubieron sido sedimentadas (> 30 min), las MTP's se analizan en unos dispositivos de detección de la luminiscencia disponibles comercialmente. Los correspondientes valores de CI_{50} (concentración inhibitoria del 50 %) de los compuestos para la inhibición de la actividad de las PDE se determinan a partir de las curvas de concentración y efecto por medio de una regresión no lineal.

35 Unos valores inhibidores representativos determinados para los compuestos de acuerdo con el invento siguen en la siguiente Tabla A, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los Ejemplos.

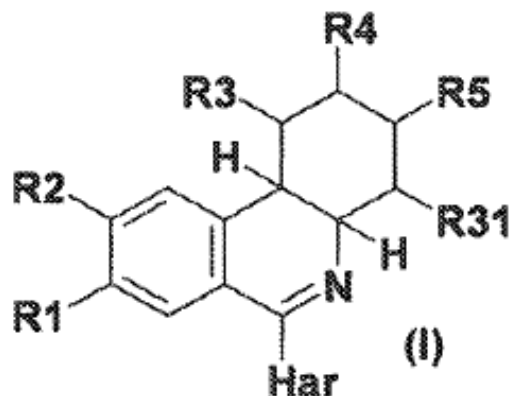
Tabla A

Inhibición de la actividad de la PDE4	
Compuesto	-log de CI_{50} (mol/l)
1 hasta 7	Los valores de inhibición de estos compuestos 1 hasta 7 enumerados están situados en el intervalo entre 7,24 y 8,89
9 hasta 13, 17 hasta 22 y 24	Los valores de inhibición de estos compuestos 9 hasta 13, 17 hasta 22 y 24 enumerados están situados en el intervalo entre 7,54 y 9,09
25, 26, 31, 33 hasta 36, 38 hasta 41 y 45	Los valores de inhibición de estos compuestos 25, 26, 31, 33 hasta 36, 38 hasta 41 y 45 están situados en el intervalo entre 7,02 y 9,08

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en el que

- 5 **R1** es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante
R2 es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R3 es hidrógeno,
10 **R31** es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en el que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
Har está opcionalmente sustituido con **R6** y/o **R7** y es un radical piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que
15 **R6** es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, piridilo o morfolin-4-ilo,
R7 es alcoxi de 1-4C,

o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

20 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- R1** es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R2 es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
25 **R3** es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en el que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
30 **Har** es 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo o 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo,

o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- 35 **R1** es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R2 es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,
R3 es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
Har es un radical piridinilo bisustituido con alcoxi de 1-4C,

5 o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R1 es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,

10 **R2** es alcoxi de 1-2C, 2,2-difluoroetoxi, o alcoxi de 1-2C sustituido con flúor por completo o de manera predominante,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el que

15 **R41** es hidrógeno,

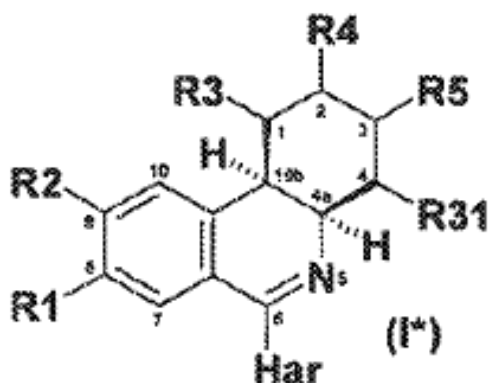
R5 es hidrógeno,

Har es 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo,

o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, que tiene con respecto a las posiciones 4a y 10b la configuración que se muestra en la fórmula I*:

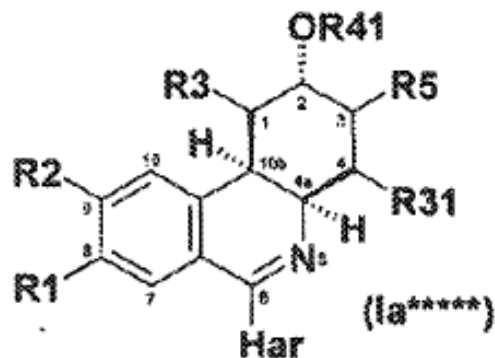
20



o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, que tiene con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b la configuración mostrada en la fórmula Ia*****:

25



25

o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto.
- 5 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol o una sal de este compuesto.
9. Un compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de enfermedades.
10. Un compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades.
- 10 11. El compuesto de fórmula I o una sal de este compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de enfermedades.
12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este/estos compuesto(s) tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 conjuntamente con los excipientes y/o vehículos farmacéuticos habituales.
- 15 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 7 conjuntamente con los excipientes y/o vehículos farmacéuticos habituales.
14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, o una sal de este compuesto como se reivindica en la reivindicación 8 conjuntamente con excipientes y/o vehículos farmacéuticos habituales.
- 20 15. Uso de un compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de una psoriasis o de un eczema atópico.
- 25 16. Uso de un compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de una diabetes mellitus.
17. Uso de un compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 7 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de una diabetes mellitus.
- 30 18. Uso de un compuesto de fórmula I o una sal de este compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 8 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de una diabetes mellitus.
19. Uso de un compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 7 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de una psoriasis.
- 35 20. Uso del compuesto de fórmula I o una sal de este compuesto como se reivindica en la reivindicación 8 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de una psoriasis.
21. Uso de un compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 7 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de un eczema atópico.
- 40 22. Uso del compuesto de fórmula I o una sal de este compuesto como se reivindica en la reivindicación 8 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de un eczema atópico.
23. Compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 para su uso en el tratamiento de una psoriasis o de un eczema atópico.
- 45 24. Compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 para su uso en el tratamiento de una diabetes mellitus.

25. El compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto como se reivindica en la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de una diabetes mellitus.
26. El compuesto de fórmula I con una sal de este compuesto como se reivindica en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de una diabetes mellitus.
- 5 27. El compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto como se reivindica en la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de una psoriasis.
28. El compuesto de fórmula I o una sal de este compuesto como se reivindica en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de una psoriasis.
- 10 29. El compuesto de fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido este compuesto como se reivindica en la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de un eczema atópico.
30. El compuesto de fórmula o una sal de este compuesto como se reivindica en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de un eczema atópico.