

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 590**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2006 E 10177835 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 2295423**

54 Título: **Nuevas sales de derivados de hexahidrofenantridina 6-heterociclicil-sustituidos**

30 Prioridad:

02.03.2005 EP 05101619

14.09.2005 EP 05108442

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

29.01.2014

73 Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%)

Byk-Gulden-Strasse 2

78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es:

KAUTZ, ULRICH;

WEBEL, MATTHIAS;

SCHEUFLER, CHRISTIAN y

HUMMEL, ROLF-PETER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 440 590 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 sales de derivados de hexahidrofenantridina 6-heterocicliil-sustituidos.

Campo de aplicación de la invención

5 La invención se refiere a sales de compuestos activos, que se pueden usar en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

Antecedentes técnicos conocidos

Las solicitudes de Patente Internacional WO99/57118 y WO02/0561 describen 6-fenilfenantridinas como inhibidores de la PDE4.

10 En la solicitud de Patente Internacional WO99/05112 se describen 6-alkilfenantridinas sustituidas como terapéutica bronquial.

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

La solicitud de Patente Internacional WO00/42019 desvela 6-arilfenantridinas como inhibidores de la PDE4. La solicitud de Patente Internacional WO02/06270 desvela 6-heteroarilfenantridinas como inhibidores de la PDE4.

15 La solicitud de Patente Internacional WO97/35854 desvela fenantridinas sustituidas en la posición 6 como inhibidores de la PDE4.

Las solicitudes de Patente Internacional W02004/019944 y W02004/019945 desvelan 6-fenilfenantridinas hidroxisustituidas como inhibidores de la PDE4.

20 La solicitud de Patente Internacional W02005/085225 desvela derivados de hidroxil-6-heteroarilfenantridina como compuestos principios activos, cuya descripción se incorpora en la presente memoria.

Descripción de la invención

Ahora se ha encontrado que los nuevos compuestos (es decir, sales de bases exentas de principio activo) descritos con más detalle a continuación tienen propiedades sorprendentes y en particular ventajosas.

Así, la invención se refiere, en un primer aspecto, a las sales siguientes:

25 Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;

Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;

Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;

30 Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;

Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;

Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;

35 Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(3, 6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;

Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;

40 Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-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;

Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

45 Hidrocloruro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-

ES 2 440 590 T3

- 1H-piridin-2-ona;
- Hidrocloreto 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;
- 5 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;
- 10 Sulfato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-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-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 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;
- Sulfato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 20 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;
- 25 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-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 30 Metanosulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 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;
- 35 Metanosulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-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;
- 40 Metanosulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Metanosulfonato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Metanosulfonato 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;
- 45 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;

ES 2 440 590 T3

- Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-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;
- 5 Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(3, 6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- 10 Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-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-hexahidrofenantridin-2-ol;
- Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- 15 Citrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Citrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-6-il)-1-metil-1H-pirimidin-2-ona;
- L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxipiridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- 20 L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-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-hexahidrofenantridin-2-ol;
- 25 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;
- L-Tartrato 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;
- 30 L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol ;
- L-Tartrato 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 L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- L-Tartrato 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;
- 40 D-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;
- D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- 45 D-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;
- D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol;
- 5 D-Tartrato 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-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 10 D-Tartrato 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;
- D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 15 D-Tartrato 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;
- Mesotartrato 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;
- Mesotartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 20 Mesotartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Mesotartrato 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;
- Mesotartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 25 Mesotartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Mesotartrato 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;
- Mesotartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 30 Mesotartrato 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;
- Mesotartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 Mesotartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Mesotartrato 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;
- 40 D-Malato 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-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 D-Malato 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;

- D-Malato 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-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 5 D-Malato 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;
- D-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 10 D-Malato 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;
- L-Malato 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-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 L-Malato 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-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Malato 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;
- 20 L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Malato 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;
- 25 L-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- L-Malato 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;
- 30 Fumarato 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;
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Fumarato 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;
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 40 Fumarato 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;
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 Fumarato 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;

ES 2 440 590 T3

- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Fumarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 5 Fumarato 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;
- Maleinato 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;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 10 Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Maleinato 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;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 Maleinato 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;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 20 Maleinato 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;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 25 Maleinato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Maleinato 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;
- 2-Oxoglutarato 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;
- 30 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 2-Oxoglutarato 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;
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 40 2-Oxoglutarato 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;
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-Dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

ES 2 440 590 T3

- 2-Oxoglutarato 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;
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 5 2-Oxoglutarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 2-Oxoglutarato 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;
- 10 Oxalato 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;
- Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-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;
- 15 Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-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;
- 20 Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Oxalato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 25 Oxalato 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;
- 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;
- 30 D-gluconato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-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;
- 35 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;
- 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;
- 40 D-Gluconato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 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;
- 45 D-Gluconato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

D-Gluconato 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;

Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol y

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

Así además, la invención también se refiere, en un segundo aspecto, a las siguientes sales:

Hidrocloreto de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

10 Hidrocloreto de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

Sulfato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 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-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

15 Sulfato 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-(5, 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-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

20 Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 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-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

25 L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

30 D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

35 Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

D-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

40 D-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

D-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dietoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

45 L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

ES 2 440 590 T3

- L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dietoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 5 Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 10 Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 Edisilato 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;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 20 Edisilato 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;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 25 Edisilato 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;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 30 Edisilato 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;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 40 Edisilato 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;
- Esilato 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;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

ES 2 440 590 T3

- Esilato 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;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 5 Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato 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;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 10 Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato 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;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona ;
- 20 Esilato 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;
- Hidrobromuro 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;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 25 Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 30 Hidrobromuro 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;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 Hidrobromuro 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;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 40 Hidrobromuro 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;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrobromuro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 5 Hidrobromuro 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;
- Tosilato 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;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 10 Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato 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;
- 15 Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato 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;
- 20 Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato 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;
- 25 Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 30 Tosilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Tosilato 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;
- 35 Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 40 D-Gluconato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol y
- D-Gluconato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.
- 45 El experto en la materia sabe que los compuestos, cuando se aíslan, por ejemplo, en forma cristalina, pueden contener diversas cantidades de disolventes. La invención por lo tanto también comprende todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos según esta invención.

Además, la invención incluye todas las formas tautómeras concebibles de los compuestos de la presente invención en forma pura así como cualquier mezcla de las mismas.

Además, la invención incluye todas las formas polimórficas concebibles de los compuestos de la presente invención en forma pura así como cualquier mezcla de las mismas.

5 Los compuestos según la invención y sus compuestos de partida se pueden preparar, por ejemplo, de una manera como se describe a modo de ejemplo en los siguientes ejemplos o de manera análoga o de manera similar a los mismos, o como se describe en la solicitud de Patente Internacional W02005/085225 (PCT/EP2005/050931) cuya descripción se incorpora en la presente memoria.

10 Las sales se obtienen disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por 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 metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido deseado o al que se añade después el ácido deseado. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal de adición o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que se pueden convertir a su vez en sales, por acidificación. De esta manera, las sales farmacológicamente inaceptables se pueden convertir en sales farmacológicamente aceptables.

Opcionalmente las sales según esta invención se pueden convertir en un disolvente adecuado con la ayuda de una base adecuada en los compuestos libres, que se pueden aislar de una manera conocida de por sí.

20 Los solvatos o en particular hidratos de los compuestos según esta invención se pueden preparar de una manera conocida de por sí, por ej., en presencia del disolvente apropiado. Se pueden obtener hidratos de agua o de mezclas de agua con disolventes orgánicos polares (por ejemplo alcoholes, por ej., metanol, etanol o isopropanol o cetonas, por ej., acetona).

Convenientemente, las conversiones mencionadas en esta invención se pueden llevar a cabo de manera análoga o de manera similar a métodos que son familiares de por sí para el experto en la materia.

25 El experto en la materia conoce sobre la base de su conocimiento y sobre la base de esas rutas de síntesis, que se muestra y se describe dentro de la descripción de esta invención, cómo encontrar otras rutas de síntesis posibles para compuestos según esta invención. Todas estas otras rutas de síntesis posibles son también parte de esta invención.

30 La presente invención también se refiere a compuestos intermedios, incluyendo sus sales, métodos y procedimientos útiles en la sintetización de compuestos según esta invención.

35 Habiendo descrito la invención con detalle, el alcance de la presente invención no se limita sólo a esas características o realizaciones descritas. Como será evidente para los expertos en la materia, se pueden hacer modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologaciones y adaptaciones a la invención descrita sobre la base de conocimiento conocido en la técnica y/o, en particular, sobre la base de la descripción (por ej., la descripción explícita, implícita o inherente) de la presente invención sin apartarse del espíritu y alcance de esta invención como se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención con más detalle, sin limitarla.

Cualquiera o todos los compuestos según esta invención que se mencionan como compuestos finales en los siguientes ejemplos son un objeto preferido de la presente invención.

40 En los ejemplos, p. f. representa punto de fusión, h para hora(s), min para minutos, R_f para factor de retención en cromatografía en capa fina, p. s. para punto de sinterización, FE para fórmula empírica, Mp para peso molecular, MS para espectro de masas, M para ión molecular, enc. para encontrado, calc. para calculado, otras abreviaturas tienen sus significados de costumbre de por sí para el experto.

45 Según la práctica común en estereoquímica, los símbolos RS y SR se usan para indicar la configuración específica de cada uno de los centros quirales de un racemato. Con más detalle, por ejemplo, el término "(2RS, 4aRS, 10bRS)" representa un racemato (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

50 Partiendo de las bases libres apropiadas mencionadas a continuación (compuestos 2 a 17) y el ácido apropiado se pueden obtener las correspondientes sales, por ejemplo, según el siguiente procedimiento general o de manera análoga o de manera similar al mismo:

- Aproximadamente 1 g de la base libre se disuelve en aproximadamente 10 ml de un disolvente adecuado a temperatura ambiente o a temperatura elevada. A esta disolución se añade aproximadamente 1,1 eq. del ácido apropiado en una porción con agitación. La mezcla se agita durante la noche mientras precipita la sal. La sal se separa por filtración, se lava con aproximadamente 2 ml de un disolvente adecuado y se seca durante la noche a
- 5 aproximadamente 50°C a vacío. Los disolventes adecuados pueden incluir, sin estar restringido a los mismos, disolventes orgánicos, tales como, por ejemplo, alcoholes inferiores (por ej., metanol, etanol, isopropanol o similares), disolventes éter (por ej., THF, dioxano, dietil éter o similares) o disolventes de cetona (por ej., acetona, metil isobutil cetona o similares), así como mezclas de disolventes orgánicos o mezclas de los mismos con agua o agua, con o sin calentamiento.
- 10 Así, por ejemplo, en el caso de ácido clorhídrico o ácido bromhídrico puede ser adecuado un disolvente éter o alcohol o cetona (por ej., dioxano, THF, dietil éter, metanol, etanol, isopropanol, metil isobutil cetona o similares) o en el caso de ácidos orgánicos, tales como por ej., ácido fumárico, tartárico, 2-oxoglutarico o un ácido sulfónico o similares, un disolvente de cetona (por ej., acetona o metil isobutil cetona), un disolvente éter (por ej., THF) o un disolvente alcohol (por ej., isopropanol).
- 15 Ejemplo representativo:
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- Se disolvió (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol ((42,7 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añadieron 16,1 mg (0,11 mmoles) de ácido 2-oxo-pentanodioico (disueltos en 0,5 ml de acetona). Se separaron los cristales por filtración y se secaron para obtener
- 20 40,6 mg (71%) del compuesto del título (p. f.: 124°C).
- Ejemplo representativo adicional:
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.
- 25 Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (41,9 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añaden 12,8 mg (0,11 mmoles) de ácido fumárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 82: 18 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 15,4 mg (29%) del compuesto del título (p. f.: 170°C).
- Ejemplo representativo adicional:
- 30 Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.
- Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (38,3 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añaden 12,8 mg (0,11 mmoles) de ácido fumárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 82: 18 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 32,1 mg (64%) del compuesto del título (p. f.: 124°C).
- 35 Ejemplo representativo adicional:
- L-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.
- Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol (42,7 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añaden 16,5 mg (0,11 mmoles) de ácido L-tartárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 75: 15 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 42,9 mg (74%) del compuesto del título (p. f.: 249°C).
- 40 Ejemplo representativo adicional:
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.
- 45 Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol (42,7 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añaden 12,8 mg (0,11 mmoles) de ácido fumárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 82: 18 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 30,9 mg (57%) del compuesto del título (p. f.: 123°C).
- Ejemplo representativo adicional:
- 50 Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.

Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (1,2 g; 2,9 mmoles) en 7,2 ml de 4-metil-2-pentanona. Se calienta la disolución hasta 60°C. Se añaden 350 µl (3,05 mmoles) de HBr acuoso (P=47%). Después de cristalización se agita la suspensión durante la noche. Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 1,38 g (97%) del compuesto del título (p. f.: 163°C).

5 Ejemplo representativo adicional:

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

10 Se disolvió (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (1,5 g; 3,6 mmoles) en 9 ml de tetrahidrofurano. Se calienta la disolución hasta 60°C. Se añaden 247 µg (3,8 mmoles) de ácido metanosulfónico. Después de cristalización se agita la suspensión durante la noche. Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 1,73 g (95%) del compuesto del título (p. f.: 193°C).

Ejemplo representativo adicional:

Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(4, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.

15 Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(4, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (41,2 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añaden 12,8 mg (0,11 mmoles) de ácido fumárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 82: 18 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 21,1 mg (40%) del compuesto del título (p. f.: 194°C).

Ejemplo representativo adicional:

20 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.

25 Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (39,4 mg, 0,1 mmoles) en 1,0 ml de diclorometano. Se añaden 16,1 mg (0,11 mmoles) de ácido 2-oxo-pentanodioico (disuelto en 0,5 ml de acetona). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 30,9 mg (57%) del compuesto del título (p. f.: 112°C).

Ejemplo representativo adicional:

Hidrocioruro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.

30 Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (1,5 g; 3,6 mmoles) en 9 ml de 2-propanol. Se calienta la disolución hasta 60°C. Se añaden 760 µl (3,8 mmoles) de HCl (c=5 mol/l en 2-propanol). Se enfría la disolución a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se inocula la disolución con algunos cristales del compuesto del título. Después de cristalización se agita la suspensión durante la noche. Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 0,3 g (19%) del compuesto del título (p. f.: 164°C).

35 Ejemplo representativo adicional:

Etanodisulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.

40 Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (1,2 g; 2,9 mmoles) en 8,2 ml de tetrahidrofurano. Se calienta la disolución hasta 50°C. Se añaden 580 mg (3,05 mmoles) de ácido etanodisulfónico. Después de cristalización se añade 1 ml de etanol y se agita la suspensión durante la noche. Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 1,35 g (77%) del compuesto del título (p. f.: 233°C).

Ejemplo representativo adicional:

45 Etanosulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.

50 Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (1,5 g; 3,64 mmoles) en 9 ml de 4-metil-2-pentanona. Se calienta la disolución hasta 50°C. Se añaden 312 µl (3,82 mmoles) de ácido etanosulfónico. Después de cristalización se añaden 3 ml de 4-metil-2-pentanona y se agita la suspensión durante la noche. Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 1,78 g (94%) del compuesto del título (p. f.: 216°C).

Ejemplo representativo adicional:

L-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b hexahidrofenantridin-2-ol.

- 5 Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (42,7 mg, 0,1 mmoles) en 1,0 ml de diclorometano. Se añaden 16,5 mg (0,11 mmoles) de ácido L-tartárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 75: 15 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 33,3 mg (61%) del compuesto del título (p. f.: 206°C).

Ejemplo representativo adicional:

- 10 Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.

Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (39,4 mg, 0,1 mmoles) en 1,0 ml de diclorometano. Se añaden 12,8 mg (0,11 mmoles) de ácido fumárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 82: 18 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 22,9 mg (45%) del compuesto del título (p. f.: 210°C).

- 15 Ejemplo representativo adicional:

Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol.

- 20 Se disuelve (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidrofenantridin-2-ol (1,5 g; 3,6 mmoles) en 9 ml de 2-propanol. Se calienta la disolución hasta 60°C. Se añaden 723 mg (3,8 mmoles) de ácido p-toluenosulfónico. Se enfría la disolución a temperatura ambiente y se agita durante la noche. De una parte de la disolución se producen cristales simiente y se añaden a la disolución restante. Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 1,98 g (94%) del compuesto del título (p. f.: 218°C).

Ejemplo representativo adicional:

- 25 2-Oxoglutarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.

Se disuelve 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona (38,2 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añaden 16,1 mg (0,11 mmoles) de ácido 2-oxopentanodioico (disuelto en 0,5 ml de acetona). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 35,3 mg (67%) del compuesto del título (p. f.: 147°C).

- 30 Ejemplo representativo adicional:

L-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.

- 35 Se disuelve 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona (38,2 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añaden 16,5 mg (0,11 mmoles) de ácido L-tartárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 75: 15 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 44,2 mg (83%) del compuesto del título (p. f.: 205°C).

Ejemplo representativo adicional:

Fumarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.

- 40 Se disuelve 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona (38,2 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añaden 12,8 mg (0,11 mmoles) de ácido fumárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 82: 18 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 25,6 mg (51%) del compuesto del título (p. f.: 156°C).

Ejemplo representativo adicional:

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

Se disuelven (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol (38,2 mg, 0,1 mmoles) en 0,5 ml de acetona. Se añaden 12,8 mg (0,11 mmoles) de ácido fumárico (disuelto en 0,5 ml de una mezcla 82: 18 de acetona e isopropanol). Se separan los cristales por filtración y se secan para obtener 26,0 mg (52%) del compuesto del título (p. f.: 173°C).

ES 2 440 590 T3

Se pueden obtener las siguientes sales según cualquiera de los procedimientos ya mencionados o de manera análoga o de manera similar a los mismos:

- 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;
- 5 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-(6-pirazol-1-il-piridin-3-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;
- 10 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;
- 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;
- 15 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-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 20 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;
- Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrocloruro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-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-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrocloruro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 30 Hidrocloruro 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;
- 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;
- 35 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)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-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;
- 40 Sulfato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-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;
- 45 Sulfato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Sulfato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-

ES 2 440 590 T3

ol;

Sulfato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

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

5 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;

10 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;

15 Metanosulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-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;

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;

20 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-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-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;

25 Metanosulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

Metanosulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

30 Metanosulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

Metanosulfonato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Metanosulfonato 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;

35 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-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-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;

40 Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-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;

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;

45 Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-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;
- Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 5 Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 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-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Citrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 10 Citrato 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;
- 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;
- 15 L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 166°C (de acetona/ iso-propanol);
- L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 177°C (de acetona/ isopropanol);
- 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;
- 20 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;
- L-Tartrato 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, p. f.: 203°C (de acetona/ isopropanol);
- 25 L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 249°C (de acetona/ isopropanol);
- L-Tartrato 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, p. f.: 190°C (de acetona/ isopropanol);
- 30 L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 206°C (de acetona/ isopropanol/ diclorometano);
- L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 L-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona, p. f.: 205°C (de acetona/ isopropanol);
- L-Tartrato 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;
- 40 D-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, p. f.: enc.: descomposición que empieza a 107°C (de acetona);
- D-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;
- 45 D-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;

- D-Tartrato de (2R, 4aR, bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 5 D-Tartrato 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-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Tartrato 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;
- 10 D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- D-Tartrato 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;
- 20 Meso-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;
- Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Meso-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;
- 25 Meso-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;
- Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 30 Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Meso-tartrato 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;
- Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 Meso-tartrato 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;
- Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 40 Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Meso-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 Meso-tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

ES 2 440 590 T3

- Meso-tartrato 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;
- D-Malato 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;
- 5 D-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 10 D-Malato 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;
- D-Malato 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-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 D-Malato 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;
- D-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 20 D-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- D-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 25 D-Malato 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;
- L-Malato 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-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 30 L-Malato 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-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Malato 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;
- 35 L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Malato 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;
- 40 L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- L-Malato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 L-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

- L-Malato 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;
- Fumarato 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, p. f.: enc.: descomposición que empieza a 172°C (de acetona);
- 5 Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 170°C (de acetona/ isopropanol);
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 124°C (de acetona/ isopropanol);
- 10 Fumarato 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;
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 Fumarato 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, p. f.: 202°C (de acetona/ isopropanol);
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 173°C (de acetona/ isopropanol);
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f. 123°C (de acetona/ isopropanol);
- 20 Fumarato 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, p. f.: 194°C (de acetona/ isopropanol);
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 210°C (de acetona/ isopropanol/ diclorometano);
- 25 Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Fumarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona, p. f.: 156°C (de acetona/ isopropanol);
- 30 Fumarato 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;
- Maleinato 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;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Maleinato 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;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 40 Maleinato 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;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 Maleinato 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;

ES 2 440 590 T3

- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 5 Maleinato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Maleinato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 10 Maleinato 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;
- 2-Oxoglutarato 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, p. f.: enc.: descomposición que empieza a 110°C (de acetona);
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 218°C (de acetona);
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 2-Oxoglutarato 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, p. f.: 171°C (de acetona);
- 20 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 2-Oxoglutarato 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, p. f.: 202°C (de acetona);
- 25 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 124°C (de acetona);
- 30 2-Oxoglutarato 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, p. f.: 143°C (de acetona);
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 112°C (de acetona/ diclorometano);
- 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 2-Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 2-Oxoglutarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona, p. f.: 147°C (de acetona);
- 40 2-Oxoglutarato 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;
- Edisilato 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;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

ES 2 440 590 T3

- Edisilato 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;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 5 Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato 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;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 10 Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato 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;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Edisilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 20 Edisilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Edisilato 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;
- Ed isilato 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;
- 25 Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato 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;
- 30 Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato 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;
- 35 Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato 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;
- 40 Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Esilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 Esilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

ES 2 440 590 T3

- Esilato 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;
- Hidrobromuro 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;
- 5 Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 10 Hidrobromuro 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;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 15 Hidrobromuro 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;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 20 Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrobromuro 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;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 25 Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Hidrobromuro de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 30 Hidrobromuro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Hidrobromuro 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;
- Tosilato 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;
- 35 Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 40 Tosilato 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;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 Tosilato 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;

ES 2 440 590 T3

- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 5 Tosilato 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;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 10 Tosilato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Tosilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 15 Tosilato 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;
- Oxalato 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;
- Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 126°C (de acetona);
- 20 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)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 25 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, p. f.: 181°C (de acetona);
- 30 Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 35 Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- Oxalato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Oxalato 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;
- 40 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-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;
- 45 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;

D-Gluconato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

5 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;

D-Gluconato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

10 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;

D-Gluconato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

15 D-Gluconato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol;

D-Gluconato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

D-Gluconato 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;

20 Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 212,0°C (de acetona) y

Oxalato de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol, p. f.: 170,6°C (de acetona).

25 Opcionalmente las sales ya mencionadas se pueden convertir en un disolvente adecuado con la ayuda de una base adecuada en los compuestos libres, que se pueden aislar de una manera conocida de por sí.

Bases libres

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.

30 Se añaden 423 mg de éster (2RS, 4aRS, 10bRS)-6-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético (compuesto 18) disueltos en 1 ml de diclorometano y 9 ml de metanol a 152 mg de carbonato de cesio y se agita la disolución durante 19 h. Se adsorbe la mezcla de reacción a gel de sílice y se purifica por cromatografía por desorción súbita para proporcionar 229 mg del compuesto del título como una espuma incolora.

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

35 Partiendo de los compuestos éster apropiados, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuesto 19 a 32) se obtienen los siguientes compuestos según el procedimiento como en el compuesto 1 o de manera análoga o de manera similar al mismo.

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

Partiendo del compuesto 19 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.

40 FE: C₂₀ H₂₃ N₃ O₃; Mp: calc.: 353,42 MS: enc.: 354,3

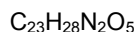
3. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo del compuesto 20 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.

FE: C₂₄ H₂₆ N₄ O₃; Mp: calc.: 418, 5 MS: enc.: 419, 4 [α]_D²⁰ = -84°

45

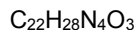
4. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 Partiendo del compuesto 21 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.
 FE: C₂₁ H₂₅ N₃ O₄; Mp: calc.: 383,45 MS: enc.: 384,3
- 5 5. (2R, 4aR, 10bR)-6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 Partiendo del compuesto 22 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.
 FE: C₂₂ H₂₇ N₃ O₅; Mp: calc.: 413,48 MS: enc.: 414,3
- 10 6. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 Partiendo del compuesto 23 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.
 FE: C₂₄ H₂₆ N₄ O₃; Mp: calc.: 418,5 MS: enc.: 419,3
- 15 7. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 Partiendo del compuesto 24 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.
 FE: C₂₀ H₂₃ N₃ O₃; Mp: calc.: 353,42 MS: enc.: 354,3
- 20 8. (2R, 4aR, 10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 Partiendo del compuesto 25 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.
 Alternativamente, se puede obtener el compuesto del título por separación cromatográfica del correspondiente racemato (compuesto 1) usando una columna como se describe más adelante al final del capítulo. FE: C₂₃ H₂₈ N₂ O₅; Mp: calc.: 412, 49 MS: enc.: 413, 3
- 25 9. 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.
 Partiendo del compuesto 26 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.
 C₂₂H₂₆N₂O₄
 Calc.: 382,46 MS: Encontrado (MH⁺): 383,2
- 30 10. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.
 Partiendo del compuesto 27 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.
 C₂₂H₂₆N₂O₄
 Calc.: 382,46 MS: Encontrado (MH⁺): 383,3
- 35 11. (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-Dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.
 Partiendo del compuesto 28 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.
 C₂₃H₃₀N₄O₄
 Calc.: 426,52 MS: Encontrado (MH⁺): 427,3
- 40 12. (2R, 4aR, 10bR)-6-(4,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.
 Partiendo del compuesto 29 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.



Calc.: 412, 49 MS: Encontrado (MH^+): 413,3

13. (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.

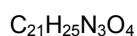
5 Partiendo del compuesto 30 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.



Calc.: 396, 49 MS: Encontrado (MH^+): 397,3

14. 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.

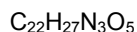
10 Partiendo del compuesto 31 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.



Calc.: 383,45 MS: Encontrado (MH^+): 384,2

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

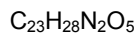
15 Partiendo del compuesto 32 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.



Calc.: 413,48 MS: Encontrado (MH^+): 414,3

16. (2R, 4aR, 10bR)-6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.

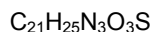
20 Partiendo del compuesto 33 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.



Calc.: 412,49 MS: Encontrado (MH^+): 413,3

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

25 Partiendo del compuesto 34 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga como se describe para el compuesto 1.



Calc.: 399,52 MS: Encontrado (MH^+): 400,3

Separación cromatográfica:

30 Alternativamente a los procedimientos de síntesis descritos anteriormente se pueden obtener compuestos enantioméricamente puros a partir de los correspondientes racematos por separación cromatográfica, que se puede proporcionar con una o más de las siguientes columnas quirales:

CHIRALPAK® AD-H 5 μm (250 x 20 mm), 25°C, heptano/2-propanol/dietilamina= 90/10/0,1; 20 ml/min, detección a 340 nm;

35 CHIRALPAK® AD 20 μm (285 x 110 mm), 30°C, acetonitrilo/isopropanol = 95:5; 570 ml/min, detección a 250 nm o 280 nm;

CHIRALPAK® AD 20 μm (250 x 50 mm), temperatura normal, heptano/isopropanol = 95:5, 120 ml/min, detección a 330 nm o

CHIRALPAK® 50801 20 μm (250 x 50 mm), 25°C, metanol, 120 ml/min, detección a 330 nm.

40 18. Ester (2RS, 4aRS, 10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

Se añaden 1,67 g de pentacloruro de fósforo en 5 ml de diclorometano. Se añaden 1,227 g de éster (1RS, 3RS,

- 5 4RS)-4-[[1-(2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)metanoil]amino}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)ciclohexílico de ácido acético bruto (compuesto A1) disuelto en 15 ml de diclorometano y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción con un baño de hielo y se añaden 20 ml de trietilamina, después cuidadosamente 10 ml de agua con agitación vigorosa. Se separa la capa orgánica, se concentra y se purifica el producto bruto por cromatografía por desorción súbita para proporcionar 715 mg del compuesto del título.
- FE: $C_{25}H_{30}N_2O_6$; Mp: calc.: 454,53; MS: enc.: 455,2 (MH^+)
- 10 Partiendo de los compuestos apropiados, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuesto A2 a A17) se obtienen los siguientes compuestos según el procedimiento como en el compuesto 18 o de manera análoga o de manera similar al mismo. Si es necesario, se puede llevar a cabo la reacción de ciclación en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.
19. Éster (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1, 2, 3, 4, 4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.
- FE: $C_{22}H_{25}N_3O_4$; Mp: calc.: 395,46; MS: enc.: 396,3
- 15 20. Éster (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético
- FE: $C_{26}H_{28}N_4O_4$; Mp: calc.: 460,54; MS: enc.: 461,3
21. Éster (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.
- FE: $C_{23}H_{27}N_3O_5$; Mp: calc.: 425,49; MS: enc.: 426,3
- 20 22. Éster (2R, 4aR, 10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético
- FE: $C_{24}H_{29}N_3O_6$; Mp: calc.: 455,52; MS: enc.: 456,3
23. Éster (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético
- 25 FE: $C_{26}H_{28}N_4O_4$; Mp: calc.: 460,55; MS: enc.: 461,3
24. Éster (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.
- FE: $C_{22}H_{25}N_3O_4$; Mp: calc.: 395,46; MS: enc.: 396,3
- 30 25. Éster (2R, 4aR, 10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.
- FE: $C_{25}H_{30}N_2O_6$; Mp: calc.: 454,53; MS: enc.: 455,3
26. Éster (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.
- $C_{24}H_{28}N_2O_5$
- 35 Calc.: 424,50;
- Encontrado (MH^+): 425,3
27. Éster (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.
- $C_{24}H_{28}N_2O_5$
- 40 Calc.: 424,50
- Encontrado (MH^+): 425,2
28. Éster (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.
- $C_{25}H_{32}N_4O_5$

Calc.: 468,56

Encontrado (MH⁺): 469,3

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

5 C₂₅H₃₀N₂O₆

Calc.: 454,53;

Encontrado (MH⁺): 455,3

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

10 C₂₄H₃₀N₄O₄

Calc.: 438,53;

Encontrado (MH⁺): 439,3

31. Éster (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

15 C₂₃H₂₇N₃O₅

Calc.: 425,49

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

C₂₄H₂₉N₃O₆

20 Calc.: 455,52;

Encontrado (MH⁺): 456,3

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

C₂₅H₃₀N₂O₆

25 Calc.: 454,53

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

C₂₃H₂₇N₃O₄S

Calc.: 441,55

30 Materiales de partida

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

35 Se ponen 555 mg de ácido 2, 6-dimetoxinicotínico y 581 mg de hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en un matraz bajo nitrógeno. Se añaden 778 mg de éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)ciclohexílico de ácido acético (compuesto B1) y 2 mg de 4-dimetilaminopiridina ambos como disolución en diclorometano y se agita la disolución durante 1 h a 40°C, después 42 h a temperatura ambiente. Se enfría rápidamente la reacción con 5 ml de agua. Después de separación de fases se lava la capa orgánica con 2,5 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de potasio. Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio se retira el disolvente para proporcionar 1,227 g del compuesto del título bruto que se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Mp: calc.: 472,54 MS: enc: 473,1

Los compuestos siguientes se pueden preparar a partir del compuesto B1a de partida y los ácidos heteroarilcarboxílicos comercialmente disponibles o conocidos en la técnica apropiados de una manera según el compuesto A1 o de manera análoga o de manera similar al mismo.

- A2. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirimidin-5-il-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético.
Mp calc.: 413,48; MS: enc: 414,1
- A3. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético.
5 Mp calc.: 478,55
- A4. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético.
Mp calc.: 443,50; MS: enc: 444,2
- 10 A5. Éster (1R, 3R, 4R)-4-[[1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético.
Mp calc.: 473,53; MS: enc: 474,2
- A6. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-4-[[1-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético.
Mp calc.: 478,55; MS: enc: 479,3
- 15 A7. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirazin-2-il-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético.
Mp calc.: 413,48; MS: enc: 414,2
- A8. Éster (1R, 3R, 4R)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético.
Mp calc.: 472,54; MS: enc: 473,2
- 20 A9. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético.
- A10. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético.
- 25 A11. Éster (1R, 3R, 4R)-4-[[1-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético.
- A12. Éster (1R, 3R, 4R)-4-[[1-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético.
- A13. Éster (1R, 3R, 4R)-4-[[1-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético.
- 30 A14. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético.
- A15. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético.
- 35 A16. Éster (1R, 3R, 4R)-4-[[1-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético.
- A17. Éster (1R, 3R, 4R)-4-[[1-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético.
- B1. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético.
- 40 Partiendo del compuesto C1 mencionado a continuación, se obtiene el compuesto del título de manera análoga al procedimiento como en el Ejemplo B2.
FE: C₁₇H₂₅NO₄; Mp: 307,39
MS: 308,0 (MH⁺)

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

5 Se suspenden 24,0 g (55,0 mmoles) del piroglutamato del compuesto del título (compuesto B1b) en 150 ml de agua, se añaden 100 ml de diclorometano, después disolución saturada de KHCO_3 hasta que cesa el desprendimiento de gases. Después de separación de fases, reextracción de la capa acuosa y secar las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio se retira el disolvente para proporcionar 16,9 g del compuesto del título exento de sal. Cromatografía de Columna Analítica (CHIRALPAK AD-H 250 x 4,6 mm 5 μ N° ADH0CE-DB030, Eluyente: n-Hexano/iPrOH = 80/20 (v/v) + Dietilamina al 0,1%): Tiempo de Retención: 6,54 min.

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

10 Disolución A: Se disuelven 55,2 g (180 mmoles) de éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-ciclohexílico de ácido acético racémico (compuesto B1) en 540 ml de acetato de isopropilo.

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

15 Se añade Disolución B a disolución A y se deja durante 48 horas. Se separa el sólido por filtración y se lava con un poco de acetato de isopropilo para proporcionar después de secado 32,48 g cristales incoloros con una relación de los enantiómeros de 97:3 a favor del compuesto del título.

P. f.: 165-167°C

B2. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)ciclohexílico de ácido acético.

20 Se añade una disolución de 10,37 g de éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3, 4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexílico de ácido acético (compuesto C2) en 240 ml de etanol a un par cinc-cobre, preparada a partir de 16,8 g de polvo de cinc y 920 mg de acetato de cobre (II) monohidratado en ácido acético, se vuelve a someter a reflujo la suspensión resultante y se trata con 26 ml de ácido acético, 3,2 ml de agua y 26 ml de etanol. Se vuelve a someter a reflujo la mezcla resultante durante 15 min más. Se separa el precipitado por filtración con succión y se retira el disolvente. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo/ acetato de etilo/ trietilamina en la proporción 2/7/1 y concentración de las correspondientes fracciones de eluato proporcionó 5,13 g (55% de la teoría) del compuesto del título como un aceite pardo pálido.

25 $R_f = 0,35$ (éter de petróleo/ acetato de etilo/ trietilamina = 2/7/1).

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

30 Partiendo del compuesto D1 mencionado a continuación, se obtiene el compuesto del título según el procedimiento como en el compuesto C2 de referencia.

C2. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexílico de ácido acético.

35 Se disuelven 10,18 g de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3, 4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol (compuesto D2) en 100 ml de anhídrido acético y se calienta la disolución a 100°C durante 1-2 h. Después de la eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo/ acetato de etilo en la proporción 2/1. La concentración de las correspondientes fracciones de eluato proporcionó 10,37 g (89% de la teoría) del compuesto del título como un aceite.

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

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

40 Partiendo del compuesto E1 mencionado a continuación, se obtiene el compuesto del título según el procedimiento como en el compuesto D2 de referencia.

D2. (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol.

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

50 $R_f = 0,29$ (éter de petróleo/ acetato de etilo = 1/1)

P. f.: 126-127°C

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

Partiendo del compuesto F1 mencionado a continuación, se obtiene el compuesto del título según el procedimiento como en el compuesto E2 de referencia.

5 E2. (1RS, 3RS, 4SR)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol

En atmósfera de nitrógeno se disuelven 16,76 g de (3RS, 4SR)-3-(3, 4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanona (compuesto F2) en 300 ml de tetrahidrofurano, se enfría la disolución a -78°C y se añaden gota a gota 75 ml de disolución 1 M de tri-sec-butilborohidruro de potasio en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 1 h más, se añade una mezcla que consiste en disolución al 30% de peróxido de hidrógeno y disolución tampón de fosfato. Se continúa agitando durante 10 min más, se diluye la mezcla de reacción con 400 ml de acetato de etilo y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo, se concentran las fases orgánicas combinadas para proporcionar una espuma, que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo/ acetato de etilo en la proporción 1/1 para proporcionar 10,18 g (60% de la teoría) del compuesto del título.

FE: C₁₄H₁₉NO₅; Mp: 281,31

15 MS: 299,1 (MNH₄⁺)

R_f = 0,9 (éter de petróleo/ acetato de etilo = 1/1)

P. f.: 139-141°C

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

20 Partiendo del compuesto G1 mencionado a continuación, se obtiene el compuesto del título según el procedimiento como en el compuesto F2 de referencia.

F2. (3RS, 4SR)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanona.

25 Se ponen en un autoclave 90,0 g de 3, 4-dimetoxi- ω -nitroestireno (compuesto G2), 90 ml de 2-trimetilsililoxi-1, 3-butadieno y 180 ml de tolueno abs., donde se agita la mezcla a 140°C durante 2 días y después se enfría. Después de adición de 1.000 ml de acetato de etilo, se dejan gotear 300 ml de una disolución 2 N de ácido clorhídrico con agitación. Se separan las fases y se extrae la capa acuosa tres veces con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se eliminan los disolventes a presión reducida para proporcionar 150 g del compuesto del título bruto. Se realiza purificación adicional por cromatografía sobre gel de sílice usando éter de petróleo/ acetato de etilo en la proporción 1/1 como eluyente para proporcionar 81,5 g (67% de la teoría) del compuesto del título puro.

30 FE: C₁₄H₁₇NO₅; Mp: 279,30

MS: 279 (M⁺), 297,1 (MNH₄⁺)

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

P. f.: 147-148°C

G1. 3-Etoxi-4-metoxi- ω -nitroestireno

35 Partiendo de compuestos de partida conocidos en la técnica, se obtiene el compuesto del título según el procedimiento como en el compuesto G2 de referencia:

G2. 3,4-Dimetoxi- ω -nitroestireno

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

Utilidad comercial

45 Los compuestos según la invención presentan propiedades farmacológicas útiles que los hacen utilizables de manera industrial. Como inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) de nucleótidos cíclicos selectivos (específicamente de tipo 4), son adecuados por una parte como terapéutica bronquial (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias debido a su acción dilatadora pero también debido a su acción incrementadora de la frecuencia respiratoria o actividad respiradora) y para la eliminación de disfunción eréctil debido a su acción dilatadora vascular, pero por otra parte especialmente para el tratamiento de trastornos, en particular de una naturaleza inflamatoria, por

ej., de las vías respiratorias (profilaxis del asma), de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y de las articulaciones, que están mediados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas, por sus siglas en inglés), derivados de ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) o radicales sin oxígeno y proteasas. En este contexto, los compuestos según la invención se distinguen por una baja toxicidad, una buena absorción enteral (alta biodisponibilidad), una gran amplitud terapéutica y la ausencia de efectos secundarios significativos.

Debido a sus propiedades inhibitoras de la PDE, los compuestos según la invención se pueden emplear en medicina humana y veterinaria como terapéutica, donde se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento y la profilaxis de las siguientes enfermedades: trastornos de las vías respiratorias agudos y crónicos (en particular inflamatorios e inducidos por alérgenos) de origen variable (bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, EPOC); dermatosis (especialmente de tipo proliferativo, inflamatorio y alérgico) tal como psoriasis (vulgar), eccema de contacto tóxica y alérgica, eccema atópica, eccema seborreica, Liquen simple, eritema solar, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y extendidas, acné endógeno y exógeno, acné rosácea y otros trastornos de la piel proliferativos, inflamatorios y alérgicos; trastornos que se basan en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, por ejemplo trastornos del tipo artritis (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artrosis y otras afecciones artríticas), trastornos del sistema inmunitario (SIDA, esclerosis múltiple), reacción del injerto contra el hospedador, rechazos de aloinjerto, tipos de choque (choque septicémico, choque por endotoxinas, septicemia gram-negativa, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome disneico agudo del adulto, por sus siglas en inglés)) y también inflamaciones generalizadas en la región gastrointestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); trastornos que están basados en reacciones falsas inmunológicas alérgicas y/o crónicas en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como rinitis / sinusitis alérgica, rinitis / sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; pero también trastornos del corazón que se pueden tratar mediante inhibidores de la PDE, tales como insuficiencia cardíaca o trastornos que se pueden tratar debido a la acción relajante de tejidos de los inhibidores de la PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólicos nefríticos y de los uréteres en relación a piedras en los riñones. Además, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de diabetes insípida y afecciones asociadas a inhibición metabólica cerebral, tal como senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), deficiencia de memoria asociada a la enfermedad de Parkinson o demencia con infarto múltiple y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como depresiones o demencia arterioesclerótica; así como para mejorar el conocimiento. Aún además, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de diabetes sacarina, leucemia y osteoporosis.

En el contexto de sus propiedades, funciones y aptitudes para ser usados mencionadas en la presente memoria, se espera que los compuestos según la presente invención se distingan por efectos valiosos y deseables relacionados con ellos, tales como por ej., cualquier efecto beneficioso relacionado con su idoneidad terapéutica y farmacéutica.

Los compuestos según esta invención, especialmente cuando están en forma cristalina, se espera que presenten propiedades fisicoquímicas deseables y dichas propiedades pueden influir de manera beneficiosa, por ejemplo, en la estabilidad (tal como por ej., sin estar limitado a las mismas, la estabilidad térmica o la estabilidad higroscópica o similares), así como el tratamiento químico y farmacéutico, formulación y manipulación mecánica en una escala comercial. Así, estos compuestos cristalinos pueden ser aptos en particular para la fabricación de composiciones de fármacos o formas farmacéuticas viables desde un punto de vista comercial y farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona compuestos según esta invención en forma cristalina.

También, la presente invención proporciona compuestos según esta invención aislados en forma purificada o sustancialmente pura, tal como por ej., más de aproximadamente 50%, más exactamente aproximadamente 60%, más exactamente aproximadamente 70%, más exactamente aproximadamente 80%, más exactamente aproximadamente 90%, más exactamente aproximadamente 95%, más exactamente aproximadamente 97%, más exactamente aproximadamente 99% en peso de pureza cuando se determina por métodos conocidos en la técnica.

También, la presente invención proporciona compuestos según esta invención en una forma farmacéuticamente aceptable.

También, la presente invención proporciona compuestos según esta invención en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables sólidas o líquidas, en particular formas farmacéuticas orales sólidas, tales como comprimidos y cápsulas, así como supositorios y otras formas farmacéuticas.

La invención se refiere además a un método para el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen una de las enfermedades ya mencionadas. El método se **caracteriza por que** se administra una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la invención al mamífero enfermo.

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

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

5 La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar trastornos que están mediados por fosfodiesterasas, en particular trastornos mediados por PDE4, tales como, por ejemplo, los mencionados en la memoria descriptiva de esta invención o los que son evidentes o conocidos para el experto.

La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas con actividad inhibidora de PDE4.

10 La invención se refiere además a una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, que comprende uno o más de los compuestos según la invención.

La invención se refiere aún además a composiciones que comprenden uno o más compuestos según esta invención y coadyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 La invención se refiere aún además a composiciones que comprenden uno o más compuestos según esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones se pueden usar en el tratamiento, tal como, por ej., para tratar, prevenir o aliviar una o más de las enfermedades ya mencionadas.

La invención se refiere incluso aún además a composiciones farmacéuticas según esta invención con actividad inhibidora de la PDE, en particular PDE4.

20 Adicionalmente, la invención se refiere a un artículo de fabricación, que comprende envasar material y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de envase, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para antagonizar los efectos de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos de tipo 4 (PDE4), aliviar los síntomas de un trastorno mediado por la PDE4 y en el que el material de envase comprende una etiqueta o inserto de envase que indica que el agente farmacéutico es útil para evitar o tratar trastornos mediados por la PDE4 y en el que dicho agente farmacéutico comprende uno o más compuestos según la invención. El material de envase, etiqueta e inserto de envase de otro modo paralelo o parecido a lo que se ve en general como material de envase clásico, etiquetas e insertos de envase para productos farmacéuticos con utilidades relacionadas.

25 Las composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos que son conocidos de por sí y son familiares para el experto en la materia. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención (= compuestos principios activos) se emplean como tales, o preferiblemente junto con coadyuvantes y/o excipientes farmacéuticos adecuados, por ej., en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ej., como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o disoluciones, estando ventajosamente el contenido en compuesto principio activo entre 0,1 y 95% y donde, por la elección apropiada de los coadyuvantes y/o excipientes, se puede conseguir una forma de administración farmacéutica (por ej., una forma de liberación retardada o una forma entérica) exactamente apta para el compuesto principio activo y/o para el comienzo deseado de acción.

35 El experto en la materia está familiarizado con coadyuvantes, excipientes, portadores, vehículos, diluyentes o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones farmacéuticas deseadas debido a su conocimiento experto. Se pueden usar además de disolventes, formadores de gel, bases de ungüentos y otros excipientes de compuesto principio activo, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes complejantes o activadores de la permeación.

40 La administración de las composiciones farmacéuticas según la invención se puede realizar en cualquiera de los modos de administración aceptados en general disponibles en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos adecuados de administración incluyen suministro intravenoso, oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Se prefiere suministro oral.

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

Se puede realizar generación de aerosol, por ejemplo, mediante atomizadores de chorro propulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente mediante aerosoles de dosis fija presurizados o administración sin propelentes de compuestos principios activos micronizados de cápsulas de inhalación.

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

Para los fines de inhalación, está disponible un gran número de aparatos con que se pueden generar y administrar aerosoles de tamaño de partícula óptimo, usando una técnica de inhalación que sea tan correcta como sea posible para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, extensores) y envases con forma de pera (por ej., Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten una pulverización por soplador (Autohaler®), para aerosoles de dosis fija, en particular en el caso de inhaladores de polvo, está disponible una serie de disoluciones técnicas (por ej., Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o el inhalador descrito en la Solicitud de Patente Europea EP 0 505 321), usando los cuales se puede conseguir una administración óptima de compuesto principio activo.

Para el tratamiento de dermatosis, los compuestos según la invención se administran en particular en la forma de esas composiciones farmacéuticas que son adecuadas para aplicación tópica. Para la producción de las composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención (= compuestos principios activos) se mezclan preferiblemente con coadyuvantes farmacéuticos adecuados y se tratan además para proporcionar formulaciones farmacéuticas adecuadas. Son formulaciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, pulverizaciones, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o disoluciones.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan por procedimientos conocidos de por sí. La dosificación de los compuestos principios activos se realiza en el orden de magnitud habitual para inhibidores de la PDE. Las formas de aplicación tópicas (tales como ungüentos) para el tratamiento de dermatosis contienen así los compuestos principios activos en una concentración de, por ejemplo, 0,1-99%. La dosis para administración por inhalación está habitualmente entre 0,01 y 3 mg al día. La dosis habitual en el caso de tratamiento sistémico (p. o. o i. v.) está entre 0,003 y 3 mg/kg al día. En otra realización, la dosis para administración por inhalación está entre 0,1 y 3 mg al día y la dosis en el caso de tratamiento sistémico (p.o. o i. v.) está entre 0,03 y 3 mg/kg al día.

Investigaciones biológicas

El segundo mensajero AMP cíclico (cAMP) es conocido para inhibir células inflamatorias e inmunocompetentes. La isoenzima PDE4 se expresa ampliamente en células implicadas en la iniciación y propagación de enfermedades inflamatorias (H Tenor y C Schudt, en "Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1.996) y su inhibición conduce a un aumento de la concentración de cAMP intracelular y así a la inhibición de activación celular (JE Souness et al., Immunopharmacology 47: 127-162, 2.000).

El potencial antiinflamatorio de los inhibidores de la PDE4 in vivo en diversos modelos de animales se ha descrito (MM Teixeira, TIPS 18: 164-170, 1.997). Para la investigación de inhibición de la PDE4 en el nivel celular (in vitro), se puede medir una gran variedad de respuestas proinflamatorias. Son ejemplos la producción de superóxido de granulocitos neutrófilos (C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682-690, 1.991) o eosinófilos (A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1.995), que se pueden medir como luminiscencia mejorada por luminol o la síntesis de factor- α de necrosis tumoral en monocitos, macrófagos o células dendríticas (Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1.997 y Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1.999). Además, el potencial inmunomodulador de los inhibidores de la PDE4 es evidente a partir de la inhibición de respuestas de células T como la síntesis o proliferación de citocinas (DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1.999). Las sustancias que inhiben la secreción de los mediadores proinflamatorios ya mencionados son los que inhiben PDE4. La inhibición de la PDE4 mediante los compuestos según la invención es así un indicador central para la supresión de procedimientos inflamatorios.

Métodos para medir la inhibición de actividad de la PDE4

La PDE4B2 (GB n° M97515) fue un presente de Prof. M. Conti (Universidad de Stanford, USA). Se multiplicó a partir del plásmido original (pCMV5) vía PCR con cebadores Rb9 (5'-GCCAGCGTGCAAATAATGAAGG -3') y Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC -3') y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

Se preparó el baculovirus recombinante por medio de recombinación homóloga en células de insecto SF9. Se cotransfectó el plásmido de expresión con Bac-N-Blue (Invitrogen, Groningen, NL) o ADN Baculo-Gold (Pharming, Hamburg) usando un protocolo clásico (Pharming, Hamburg). Se seleccionó sobrenadante de virus recombinante sin virus Wt usando métodos de ensayo en placas. Después de eso, se preparó sobrenadante de virus de título alto por multiplicación 3 veces. Se expresó PDE en células SF21 infectando 2×10^6 células/ml con una MOI (multiplicidad de infección, por sus siglas en inglés) entre 1 y 10 en medio SF900 exento de suero (Life Technologies, Paisley, R.U.). Se cultivaron las células a 28°C durante 48 -72 horas, después de lo cual se aglomeraron durante 5-10 min a 1.000 g y 4°C.

Se volvieron a suspender las células de insecto SF21, a una concentración de aprox. 10^7 células/ml, en tampón de homogeneización enfriado con hielo (4°C) (Tris 20 mM, pH 8,2, que contenía las siguientes adiciones: NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1 mM, MgCl₂ 1 mM, β -mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, Pefablock 0,4 mM, leupeptina 10 μ M, pepstatina A 10 μ M, inhibidor de tripsina 5 μ M) y se rompieron mediante ultrasonidos. Después se centrifugó el homogenato durante 10 min a 1.000xg y se almacenó el sobrenadante a -80°C hasta uso posterior (véase a continuación). Se determinó el contenido en proteína mediante el método Bradford (BioRad, Munich) usando BSA como estándar.

Se inhibe la actividad de la PDE4B2 mediante dichos compuestos en una prueba de SPA modificado (ensayo de

5 proximidad por centelleo), suministrados por Amersham Biosciences (véanse las instrucciones del procedimiento "ensayo de la enzima fosfodiesterasa [3H]cAMP SPA, código TRKQ 7090"), realizado en placas de microtítulo de 96 pozos (las MTP, por sus siglas en inglés). El volumen de ensayo es 100 μ l y contiene tampón Tris 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg de BSA (albúmina de suero bovino)/ml, Mg^{2+} 5 mM, cAMP 0,5 μ M (incluyendo aproximadamente 50.000 cpm de [3H]cAMP), 1 μ l de la respectiva dilución de sustancia en DMSO y PDE recombinante suficiente (1.000xg de sobrenadante, véase anteriormente) para asegurar que se convierte 10-20% del cAMP en dichas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en el ensayo (1% v/v) no afecta sustancialmente a la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min a 37°C, se inicia la reacción por adición del sustrato (cAMP) y se incuba el ensayo durante unos 15 min más; después de eso, se detiene por adición de perlas de SPA (50 μ l). Según las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA se habían vuelto a suspender previamente en agua, pero se diluyeron después 1:3 (v/v) en agua; la disolución diluida también contenía IBMX 3 mM para asegurar una detención de la actividad de la PDE completa. Después de que se hubieran sedimentado las perlas (> 30 min), se analizaron las MTP en dispositivos de detección de la luminiscencia comercialmente disponibles. Los correspondientes valores IC_{50} de los compuestos para la inhibición de actividad de la PDE se determinan a partir de las curvas concentración-efecto mediante regresión no lineal.

10
 15

REIVINDICACIONES

1. Una sal seleccionada del grupo que consiste en:

Hidrocloruro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

5 Metanosulfonato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Citrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

10 L-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

D-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Meso-tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

15 D-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

L-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

20 Fumarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Maleinato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

2-Oxoglutarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

25 Oxalato de 5-((2R, 4aR, 10bR) 9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

D-Gluconato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

30 Edisilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Esilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Hidrobromuro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

35 Tosilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona

y un solvato o forma hidratada de estas sales.

2. Una sal según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

40 Hidrocloruro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Metanosulfonato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Citrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

45 L-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

- D-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Meso-tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR) 9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 5 D-malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- L-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 10 Fumarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Maleinato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 2-Oxoglutarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 15 Oxalato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- D-Gluconato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 20 Edisilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-metil-1H-piridin-2-ona;
- Esilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Hidrobromuro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y
- 25 Tosilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.
3. Una sal según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- Hidrocloruro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 30 Metanosulfonato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Citrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 35 L-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- D-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Meso-tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bRF)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 40 D-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- L-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 45 Fumarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- Maleinato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

2-Oxoglutarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Oxalato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

5 D-Gluconato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona

y un solvato o forma hidratada de estas sales.

4. Una sal según la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en:

10 Hidrocloruro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Metanosulfonato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridinil)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Citrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

15 L-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

D-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

20 Meso-tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

D-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

L-Malato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

25 Fumarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Maleinato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

30 2-Oxoglutarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Oxalato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y

D-Gluconato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.

35 5. Una sal según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

Edisilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Esilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

40 Hidrobromuro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Tosilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona

y un solvato o forma hidratada de estas sales.

45 6. Una sal según la reivindicación 5, que se selecciona del grupo que consiste en:

Edisilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

Esilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;

5 Hidrobromuro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y

Tosilato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.

7. Una sal según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

10 Hidrocloruro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y un solvato o forma hidratada de esta sal.

8. Una sal según la reivindicación 1, que es:

Hidrocloruro de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.

15 9. Una sal según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

Fumarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y un solvato o forma hidratada de esta sal.

10. Una sal según la reivindicación 1, que es Fumarato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.

20 11. Una sal según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

L-Tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y un solvato o forma hidratada de esta sal.

12. Una sal según la reivindicación 1, que es L-tartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.

25 13. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en forma cristalina.

14. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de enfermedades.

15. Una composición farmacéutica que comprende una o más sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 junto con un coadyuvante y/o excipiente farmacéutico.

30 16. El uso de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar trastornos mediados por la PDE.

17. El uso de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar diabetes sacarina.