

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 473**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2005 E 12196702 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2589599**

54 Título: **Nuevas hidroxi-6-heteroarilfenantridinas y su uso como inhibidores de la PDE4**

30 Prioridad:

03.03.2004 EP 04004973
07.12.2004 EP 04106359

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 505 473 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 hidroxi-6-heteroarilfenantridinas y su uso como inhibidores de la PDE4.

Campo de aplicación de la invención

5 La invención se refiere a nuevos derivados de hidroxi-6-heteroarilfenantridina, que se usan en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

Antecedentes de la técnica conocidos

Las solicitudes de Patente Internacional WO 99/57118 y WO 02/05616 describen 6-fenilfenantridinas como inhibidores de la PDE4.

10 En la solicitud de Patente Internacional WO 99/05112 se describen 6-alquilfenantridinas sustituidas como terapéutica bronquial.

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

La solicitud de Patente Internacional WO 00/42019 describe 6-arilfenantridinas como inhibidores de la PDE4. La solicitud de Patente Internacional WO 02/06270 describe 6-heteroarilfenantridinas como inhibidores de la PDE4.

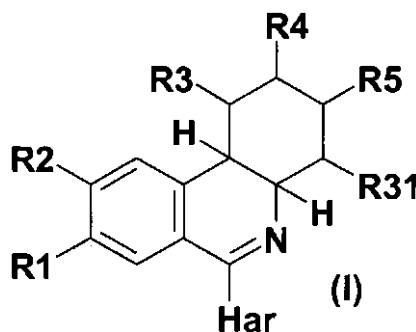
15 La solicitud de Patente Internacional WO 97/35854 describe fenantridinas sustituidas en la posición 6 como inhibidores de la PDE4.

Las solicitudes de Patente Internacional WO 2004/019944 y WO 2004/019945 describen 6-fenil-fenantridinas hidroxi-sustituidas como inhibidores de la PDE4.

Descripción de la invención

20 Ahora se ha encontrado que las nuevas 2- ó 3-hidroxi-6-heteroarilfenantridinas descritas con mayor detalle a continuación difieren de los compuestos conocidos previamente por modificaciones estructurales no anticipadas y sofisticadas y presentan propiedades sorprendentes y ventajosas en particular.

La invención así se refiere en un primer aspecto (aspecto A) a compuestos de la fórmula I,



25 en que:

R1 es hidroxilo, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7, 2,2-difluoroetoxi o completamente o predominantemente alcoxi C1-4 sustituido con flúor,

R2 es hidroxilo, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7, 2,2-difluoroetoxi o completamente o predominantemente alcoxi C1-4 sustituido con flúor,

30 o en que:

R1 y R2 juntos son un grupo alquilenodioxo C1-2,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R31 es hidrógeno o alquilo C1-4,

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

35 R4 es -O-R41, en que:

R41 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, hidroxialquilo C2-4, alquilcarbonilo C1-7 o completamente o predominantemente alquilo C1-4 sustituido con flúor y

R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,

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

5 R4 es hidrógeno o alquilo C1-4 y

R5 es -O-R51, en que:

R51 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, hidroxialquilo C2-4, alquilcarbonilo C1-7 o completamente o predominantemente alquilo C1-4 sustituido con flúor,

10 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarílico insaturado o parcialmente saturado, monocíclico o bicíclico condensado, de 5 a 10 miembros, que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, sulfanilo, ciano, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, -A-N(R61)R62, piridilo o alquilo C1-4 sustituido con flúor completamente o parcialmente, en que

15 A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R62 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

20 Het1 está sustituido opcionalmente por R611 y es un radical de anillo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres heteroátomos más seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R611 es alquilo C1-4,

25 R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino o mono- o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

30 La invención además se refiere en un segundo aspecto (aspecto B), que es una realización de aspecto A, a compuestos de la fórmula I,

en que

R1 es hidroxilo, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7, 2,2-difluoroetoxi o completamente o predominantemente alcoxi C1-4 sustituido con flúor,

35 R2 es hidroxilo, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7, 2,2-difluoroetoxi o completamente o predominantemente alcoxi C1-4 sustituido con flúor,

o en que

R1 y R2 juntos son un grupo alquilenodioxo C1-2,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R31 es hidrógeno o alquilo C1-4,

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

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, hidroxialquilo C2-4, alquilcarbonilo C1-7 o completamente

o predominantemente alquilo C1-4 sustituido con flúor y

R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,

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

R4 es hidrógeno o alquilo C1-4 y

5 R5 es -O-R51, en que

R51 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, hidroxi-alquilo C2-4, alquilcarbonilo C1-7 o completamente o predominantemente alquilo C1-4 sustituido con flúor,

10 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarílico insaturado o parcialmente saturado, monocíclico o bicíclico condensado, de 5 a 10 miembros, que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, ciano, alcoxi C1-4-carbonilo, carboxilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo o alquilo C1-4 sustituido con flúor completamente o parcialmente, en que

A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es hidrógeno o alquilo C1-4,

15 R62 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

20 Het1 está opcionalmente sustituido por R611 y es un radical de anillo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres heteroátomos más seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R611 es alquilo C1-4,

R7 es alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, hidroxilo, amino o mono- o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno,

25 y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

La invención además se refiere en un tercer aspecto (aspecto C), que es una realización de aspecto A, a compuestos de la fórmula I, en que

R1 es hidroxilo, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7, 2,2-difluoroetoxi o completamente o predominantemente alcoxi C1-4 sustituido con flúor,

30 R2 es hidroxilo, alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7, 2,2-difluoroetoxi o completamente o predominantemente alcoxi C1-4 sustituido con flúor,

o en que

R1 y R2 juntos son un grupo alquilenodioxo C1-2,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

35 R31 es hidrógeno o alquilo C1-4,

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

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, hidroxi-alquilo C2-4, alquilcarbonilo C1-7 o completamente o predominantemente alquilo C1-4 sustituido con flúor y

40 R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,

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

R4 es hidrógeno o alquilo C1-4 y

R5 es -O-R51, en que

R51 es hidrógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, hidroxialquilo C2-4, alquilcarbonilo C1-7 o completamente o predominantemente alquilo C1-4 sustituido con flúor,

- 5 Har está opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, sulfanilo, ciano, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, -A-N(R61)R62, piridilo o alquilo C1-4 sustituido con flúor completamente o parcialmente, en que

- 10 A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R62 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1 en que

- 15 Het1, está opcionalmente sustituido por R611 y es un radical de anillo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres heteroátomos más independientemente seleccionados del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R611 es alquilo C1-4,

- 20 R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino o mono- o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

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

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

- 30

Alquileo C1-4 es un radical alquileo de cadena lineal que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar en este contexto son el metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), trimetileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) y el radical tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-).

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

Alcoxi C2-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son el butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi y preferiblemente los radicales etoxi.

- 40

Alcoxi C1-4-alcoxi C2-4 representa uno de los mencionados radicales alcoxi C2-4, que está sustituido por uno de los mencionados radicales alcoxi C1-4. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-metoxietoxi, los 2-etoxietoxi y los 2-isopropoxietoxi.

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

Cicloalquilmetoxi C3-7 representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y cicloheptilmetoxi, de los cuales se prefieren ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi.

- 5 Como alcoxi C1-4 completamente o predominantemente sustituido con flúor, por ejemplo, se pueden mencionar el 2,2,3,3,3-penta-fluoropropoxi, el perfluoroetoxi, el 1,2,2-trifluoroetoxi, en particular el 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el 2,2,2-trifluoroetoxi, el trifluorometoxi y preferiblemente los radicales difluorometoxi. "Predominantemente" con respecto a esto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los radicales alcoxi C1-4 son reemplazados por átomos de flúor.
- 10 Como alquilo C1-4 completamente o predominantemente sustituido con flúor, por ejemplo, se pueden mencionar el 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, el perfluoroetilo, el 1,2,2-trifluoroetilo, en particular el 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, el 2,2,2-trifluoroetilo, el trifluorometilo y en particular los radicales difluorometilo. "Predominantemente" con respecto a esto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo C1-4 son reemplazados por átomos de flúor.
- 15 Como alquilo C1-4 sustituido con flúor completamente o parcialmente, por ejemplo, se pueden mencionar el 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, el perfluoroetilo, el 1,2,2-trifluoroetilo, el 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, el 2,2,2-trifluoroetilo, el trifluorometilo, el difluorometilo y, en particular, los radicales 2,2-difluoroetilo.
- Alquilenodioxo C1-2 representa, por ejemplo, los radicales metilenodioxo $[-O-CH_2-O-]$ y el etilenodioxo $[-O-CH_2-CH_2-O-]$.
- Alcoxi C1-4-alquilo C1-4 representa uno de los mencionados radicales alquilo C1-4, que está sustituido por uno de los mencionados radicales alcoxi C1-4. Ejemplos que se pueden mencionar son el metoximetilo, el metoxietilo y los radicales isopropoxietilo, en particular el 2-metoxietilo y los radicales 2-isopropoxietilo.
- 20 Alquilcarbonilo C1-7 representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los mencionados radicales alquilo C1-7. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales acetilo, propionilo, butanoilo y hexanoilo.
- Hidroxi-alquilo C2-4 representa radicales alquilo C2-4, que están sustituidos por un grupo hidroxilo. Ejemplos que se pueden mencionar son el 2-hidroxietilo y los radicales 3-hidroxipropilo.
- 25 Además del átomo de nitrógeno, los radicales mono- o di-alquilamino C1-4 contienen uno o dos de los mencionados radicales alquilo C1-4. Se prefiere di-alquilamino C1-4 y aquí, en particular, dimetil-, dietil- o diisopropilamino.
- Halógeno dentro del significado de la invención es bromo, cloro o flúor.
- Alcoxycarbonilo C1-4 representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los mencionados radicales alcoxi C1-4. Ejemplos que se pueden mencionar son el metoxycarbonilo, el etoxycarbonilo y los radicales isopropoxycarbonilo.
- 30 Alquiltio C1-4 representa radicales que, además del átomo de azufre, contienen uno de los mencionados radicales alquilo C1-4. Ejemplos que se pueden mencionar son el butiltio, propiltio y preferiblemente los radicales etiltio y metiltio.
- Piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.
- 35 El término "oxo" como se usa en la presente memoria se refiere a un átomo de oxígeno unido a carbono doblemente, que forma junto con el átomo de carbono a que está unido un grupo carbonilo o ceto ($C=O$). Un grupo oxo que es un sustituyente de un anillo (hetero)aromático da como resultado una sustitución de $=C(-H)-$ por $-C(=O)-$ en su posición de unión. Será evidente que la introducción de un sustituyente oxo en un anillo (hetero)aromático destruye la (hetero)aromaticidad.
- Cuando A tiene el significado "unido", entonces el resto $-N(R_{61})R_{62}$ está unido directamente al radical Har.
- 40 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y representa un radical (heteroaromático) insaturado o heteroarilo parcialmente saturado, monocíclico o bicíclico condensado, de 5 a 10 miembros, estable, que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre.
- Más precisamente, Har está unido al resto fenantridina tricíclico vía un átomo del anillo de carbono, según lo cual se consideran todos los isómeros de posición.
- 45 En un detalle de la realización (detalle 1a) según esta invención, Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarilo parcialmente saturado, bicíclico, benzocondensado de 9 ó 10 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en particular en que:
- 50 R6 es alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con flúor completamente o parcialmente o halógeno, convenientemente flúor,

R7 es halógeno, convenientemente flúor.

En un sub-detalle del detalle 1a según esta invención, Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarilo parcialmente saturado, bicíclico, condensado de 9 ó 10 miembros que comprende un anillo de benceno sin heteroátomo y 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre en el otro anillo, en particular en que:

R6 es alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con flúor completamente o parcialmente o halógeno, convenientemente flúor,

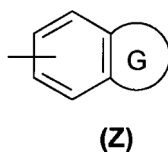
R7 es halógeno, convenientemente flúor.

Har puede incluir según este detalle 1a, sin estar restringido al mismo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzodioxanilo (es decir, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), dihidrobenzopirano o dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, así como los derivados R6- y/o R7- sustituidos de los mismos.

Ilustrativamente, como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 1a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, benzo[1,4]dioxanilo (es decir, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), benzo[1,3]dioxolilo o 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxolilo.

Como radicales Har adecuados, ejemplares, más específicos, según el detalle 1a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, benzo[1,4]dioxan-6-ilo (es decir, dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo), benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo.

En otro detalle de la realización (detalle 1b) según esta invención Har es Cic1, en que Cic1 es un grupo parcialmente aromático de la fórmula Z:



en que

G está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5 ó 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dicho sistema de anillo Cic1 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono que se pueda sustituir del anillo bencénico,

en que

R6 es alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con flúor completamente o parcialmente o halógeno tal como por ej., flúor,

R7 es halógeno tal como por ej., flúor.

Como ejemplos de Cic1 según el detalle 1b se pueden mencionar, sin estar restringidos a los mismos, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cremenilo o dihidrobenzo[1,4]oxazinilo o 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxolilo o 4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo.

En otro detalle más de la realización (detalle 1c) según esta invención Har es Cic1, en que Cic1 está sustituido opcionalmente por halógeno, en particular cloro, en su anillo bencénico y es indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo o 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, o, en particular, 1-metil-indolinilo, 2-metil-isoindolinilo, 1-metil-tetrahydroquinolinilo, 2-metil-tetrahydroisoquinolinilo o 4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cremenilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, según lo cual dicho sistema de anillo Cic1 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono que se pueda sustituir del anillo bencénico; tal como por ej., benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 5-cloro-4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazin-7-ilo.

En un detalle más de la realización (detalle 2a) según esta invención, Har está sustituido opcionalmente por R6 y es un radical heteroarilo (heteroaromático) insaturado, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en particular en que

R6 es alquilo C1-4 o alquilo C1-4 completamente o parcialmente sustituido con flúor.

En un sub-detalle del detalle 2a según esta invención, Har está sustituido opcionalmente por R6 y es un radical heteroarilo (heteroaromático) insaturado, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende un anillo de benceno sin heteroátomo y 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre en el otro anillo, en particular en que

- 5 R6 es alquilo C1-4 o alquilo C1-4 completamente o parcialmente sustituido con flúor.

Har puede incluir según este detalle 2a, sin estar restringido a los mismos, los derivados benzo-condensados estables de los radicales Har mencionados en el detalle 3a o 3b a continuación, tales como por ej., benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzofurazanilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo o cinolinilo o indolizínilo, purínilo, naftiridinilo o pteridinilo; así como los derivados R6-sustituídos de los mismos.

- 10 Ilustrativamente, como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 2a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, quinolinilo, benzofurazanilo o benzotiazolilo.

Como radicales Har adecuados, ejemplares, más específicos, según el detalle 2a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, quinolin-6-ilo, benzofurazanil-5-ilo o benzotiazol-6-ilo.

- 15 En otro detalle más de la realización (detalle 2b) según esta invención Har es Cic2, en que Cic2 está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un sistema de anillos completamente aromáticos, bicíclicos, condensados, de 9 ó 10 miembros, que contiene uno a cuatro heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre y cuyo sistema de anillo Cic2 está formado por un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo bencénico o un anillo heteroarílico monocíclico de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno (tales como por ej., piridina) y condensado a dicho primer constituyente m,

- 20 un segundo constituyente (constituyente n) que es un anillo heteroarílico monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 25 En una realización particular, dicho sistema de anillo Cic2 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono del anillo que se pueda sustituir del constituyente m.

En otra realización, dicho sistema de anillos Cic2 puede estar sustituido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono del anillo que se pueda sustituir del constituyente n.

- 30 Har puede incluir según este detalle 2b, sin estar restringidos a los mismos, los derivados benzo- o pirido-condensados estables de los radicales Har mencionados en el detalle 3a o 3b a continuación, tales como por ej., los radicales benzo-condensados benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzofurazanilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, cinolinilo, isoindolilo, isofuranilo o isobenzotiofenilo o los radicales pirido-condensados pirazolopiridinilo (tales como por ej., pirazolo[3,4-b]piridinilo), pirrolopiridinilo o imidazopiridinilo; así como indolizínilo, purínilo, naftiridinilo o pteridinilo y los derivados R6- y/o R7- y/o R8-sustituídos de los mismos, en que R6, R7 y R8 tienen los significados como se indica en la descripción de esta invención.

- 35 En un ejemplo más detallado, Har puede incluir según este detalle 2b, sin estar restringidos a los mismos, quinolinilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o pirazolopiridinilo (tal como por ej., pirazolo[3,4-b]piridinilo); así como los derivados R6- y/o R7- y/o R8-sustituídos de los mismos, tales como por ej., 1-(alquil C1-4)-1H-benzotriazolilo o 1-(alquil C1-4)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo.

- 40 También en un ejemplo más detallado, Har puede incluir según este detalle 2b, sin estar restringidos a los mismos, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, 1H-metil-benzimidazolilo o 1-metil-indazolilo, según lo cual estos radicales pueden estar unidos al grupo molecular precursor mediante el anillo bencénico.

- 45 También en un ejemplo más detallado, Har puede incluir según este detalle 2b, sin estar restringidos a los mismos, benzoxadiazolilo (por ej., benzofurazanilo), benzotriazolilo, 1 H-metil-benzotriazolilo o benzotiadiazolilo (por ej., benzo[1,2,3]tiadiazolilo), según lo cual estos radicales pueden estar unidos al grupo molecular precursor mediante el anillo bencénico.

También en un ejemplo más detallado, Har puede incluir según este detalle 2b, sin estar restringidos a los mismos, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o cinolinilo, según lo cual estos radicales pueden estar unidos al grupo molecular precursor mediante el anillo bencénico.

- 50 Ilustrativamente, como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 2b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, quinolinilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, 1-(alquil C1-4)-1H-benzotriazolilo o 1-(alquil C1-4)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, así como benzo[1,2,3]tiadiazolilo y quinoxalinilo.

Como radicales Har adecuados, ejemplares, más específicos, según el detalle 2b se pueden mencionar, por

ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1 H-benzotriazol-5-ilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilo, así como benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo y quinoxalin-5-ilo.

- 5 En otro detalle más de la realización (detalle 3a) según esta invención, Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarílico (heteroaromático) insaturado, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, ciano, alcoxi C1-4-carbonilo, carboxilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo o alquilo C1-4 sustituido con flúor completamente o parcialmente, en que

- 10 A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R62 es hidrógeno o alquilo C1-4,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

- 15 Het1 está sustituido opcionalmente por R611 y es un radical de anillo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres heteroátomos más seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R611 es alquilo C1-4,

- 20 R7 es alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, hidroxilo, amino o mono- o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno.

En otro detalle más adicional de la realización (detalle 3b) según esta invención, Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarilo (completamente aromático) insaturado, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que R6, R7 y R8 tienen los significados como se indica en la descripción de esta invención.

- 25 Más precisamente, en una realización del detalle 3a o 3b según esta invención, Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarilo (heteroaromático) insaturado, monocíclico, de 6 miembros, que comprende 1 a 3, en particular 1 ó 2, átomos de nitrógeno. Además, en otra realización del detalle 3a o 3b, Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarilo (heteroaromático) insaturado, monocíclico, de 5 miembros, que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre.

- 35 Har puede incluir según el detalle 3a o 3b, sin estar restringidos a los mismos, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (precisamente: 1,2,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (precisamente: 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo), oxadiazolilo (precisamente: 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo) o tetrazolilo o piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; así como los derivados R6- y/o R7- y/o R8-sustituidos de los mismos. En un ejemplo más detallado, los radicales Har según el detalle 3a o 3b pueden incluir, sin estar restringidos a los mismos, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, así como los derivados R6- y/o R7-sustituidos de los mismos o piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, así como los derivados R6- y/o R7- y/o R8-sustituidos de los mismos.

En un ejemplo aún más detallado, los radicales Har según el detalle 3a pueden incluir, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, así como los derivados R6- y/o R7- sustituidos de los mismos, en los que

R6 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, piridilo o morfolin-4-ilo,

- 45 R7 es alcoxi C1-4.

En otro ejemplo aún más detallado de la realización, los radicales Har según el detalle 3a pueden incluir, sin estar restringidos a los mismos, isoxazolilo; N-(alquil C1-4)-imidazolilo; tiazolilo opcionalmente sustituido por piridilo; o piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R6-y/o R7 en que

- 50 R6 es alcoxi C1-4, mono- o di-alquilamino C1-4, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, triazol-1-ilo o morfolin-4-ilo,

R7 es alcoxi C1-4 o mono- o di-alquilamino C1-4,

tal como, por ejemplo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,6-bis-dimetil-amino-pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo o 6-([1,2,4]triazol-1-il)-piridin-3-ilo.

Ilustrativamente, como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, isoxazolilo; N-(alquil C1-4)-imidazolilo; tiazolilo opcionalmente sustituido por piridilo o piridinilo opcionalmente sustituido por R6- y/o R7 en que

R6 es alcoxi C1-4 o morfolin-4-ilo,

R7 es alcoxi C1-4.

Como radicales Har adecuados, ejemplares, más específicos, según el detalle 3a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo o, en particular, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo o, más en particular, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

En un ejemplo aún más detallado, los radicales Har según el detalle 3b pueden incluir, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, así como los derivados R6- y/o R7- y/o R8-sustituidos de los mismos, en los que

R6 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxicarbonilo C1-4, carboxilo, piridilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es halógeno o alcoxi C1-4.

En otro ejemplo aún más detallado de la realización, los radicales Har según el detalle 3b pueden incluir, sin estar restringidos a los mismos, isoxazolilo; N-(alquil C1-4)-imidazolilo; tiazolilo opcionalmente sustituido por piridilo; piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 en que

R6 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es alcoxi C1-4 o halógeno o

piridinilo, que está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 en que

R6 es alcoxi C1-4, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, alcoxicarbonilo C1-4 o carboxilo,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es alcoxi C1-4 o halógeno.

Como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R6, en que

R6 es alquilo C1-4 o piridilo.

También como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8, en que

R6 es alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es alcoxi C1-4.

También como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, que está sustituido por R6 y/o R7, en que

R6 es alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4.

También como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, que está sustituido por R6 y/o R7 y R8, en que

5 R6 es alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es alcoxi C1-4 o cloro.

También como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, pirimidinilo, que está sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, en que

10 R6 es alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es alcoxi C1-4.

También como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, que está sustituido por R6, en que

15 R6 es alcoxycarbonilo C1-4 o carboxilo.

También como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, que está sustituido por R6, en que

R6 es morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo.

20 Como radicales Har adecuados, ejemplares, más específicos, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-(metoxycarbonil)-piridin-3-ilo, 5-(metoxycarbonil)-piridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo o 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo.

25 En un ejemplo aún más detallado, los radicales Har según el detalle 3b también pueden incluir, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, así como los derivados R6- y/o R7- y/o R8-sustituidos de los mismos, en los que

30 R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, piridilo o -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es alquilo C1-4,

R62 es alquilo C1-4,

35 o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4N-metil-piperazin-1-ilo,

o

Het1 es pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

40 R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, hidroxilo, oxo o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4.

En otro ejemplo aún más detallado de la realización, los radicales Har según el detalle 3b también pueden incluir, sin estar restringidos a los mismos, isoxazolilo, N-(alquil C1-4)-imidazolilo y tiazolilo opcionalmente sustituido por piridilo.

En otro ejemplo aún más detallado de la realización, los radicales Har según el detalle 3b también pueden incluir, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 en que

5 R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, piridilo o -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace o alquileo C1-2,

R61 es alquilo C1-4,

R62 es alquilo C1-4,

10 o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

o

Het1 es pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

15 R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, hidroxilo, oxo o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno o alcoxi C1-4.

Como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b también se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido por R6, en que

20 R6 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo o -AN(R61)R62, en que

A es un enlace o alquileo C1-2,

R61 es alquilo C1-4,

R62 es alquilo C1-4,

25 o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

o

Het1 es pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo.

30 Como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b también se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, cualquier

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido por R6 y R7, en que

R6 es halógeno, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, oxo o -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace,

35 R61 es alquilo C1-4,

R62 es alquilo C1-4 y

R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4 o di-alquilamino C1-4,

o

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido por R6 y R8, en que

40 R6 es -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace,

R61 es alquilo C1-4,

R62 es alquilo C1-4 y

R8 es halógeno.

- 5 Como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b también se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos,

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido por R6 y R7 y R8, en que

R6 es alcoxi C1-4 o di-alquilamino C1-4,

R7 es alcoxi C1-4 o di-alquilamino C1-4,

- 10 R8 es halógeno o alcoxi C1-4,

Como radicales Har adecuados, ejemplares, según el detalle 3b también se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

- 15 Como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo que está sustituido por R6, en que

R6 es alcoxi C1-4 en particular alcoxi C1-2, alquiltio C1-4 en particular alquiltio C1-2, alcoxycarbonilo C1-4 en particular alcoxycarbonilo C1-2, carboxilo, hidroxilo o -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace,

R61 es alquilo C1-4, en particular alquilo C1-2,

- 20 R62 es alquilo C1-4, en particular alquilo C1-2.

También como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo que está sustituido por R6, en que

R6 es -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace o alquileo C1-2, en particular etileno,

- 25 R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

También como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo que está sustituido por R6, en que

- 30 R6 es -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace,

R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

Het1 es pirrol-1-ilo, triazol-1-ilo, o, en particular, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo.

- 35 Además, como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, pirimidinilo que está sustituido por R6, en que

R6 es alcoxi C1-4, alquiltio C1-4 o -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace,

R61 es alquilo C1-4,

- 40 R62 es alquilo C1-4.

Además, como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, cualquier piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido por R6 y R7 en que

R6 es alcoxi C1-4 y

5 R7 es alcoxi C1-4,

o

R6 es oxo y

R7 es alquilo C1-4,

o

10 R6 es alquiltio C1-4 y

R7 es alquilo C1-4,

o

R6 es halógeno y

R7 es alquiltio C1-4,

15 o

R6 es di-alquilamino C1-4 y

R7 es alcoxi C1-4,

o

R6 es di-alquilamino C1-4 y

20 R7 es di-alquilamino C1-4;

o

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido por R6 y R8, en que

R6 es di-alquilamino C1-4 y

R8 es halógeno.

25 Además, como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, que está sustituido por R6 y R7 en que

R6 es alcoxi C1-4, en particular alcoxi C1-2 y

R7 es alcoxi C1-4, en particular alcoxi C1-2,

30 También como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridinilo, que está sustituido por R6 y R7 en que

R6 es oxo y

R7 es alquilo C1-4, en particular alquilo C1-2,

tal como, por ejemplo, N-(alquil C1-4)-piridinilo, por ej., N-(alquilo C1-2)-pirid-2-onilo.

35 Además, como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos,

cualquier

pirimidinilo, que está sustituido por R6 y R7 en que

R6 es alcoxi C1-4, en particular alcoxi C1-2 y

- R7 es alcoxi C1-4, en particular alcoxi C1-2,
o
R6 es oxo y
R7 es alquilo C1-4, en particular alquilo C1-2,
5 o
R6 es alquiltio C1-4, en particular alquiltio C1-2 y
R7 es alquilo C1-4, en particular alquilo C1-2,
o
R6 es halógeno, en particular cloro y
10 R7 es alquiltio C1-4, en particular alquiltio C1-2,
o
R6 es di-alquilamino C1-4, en particular di-alquilamino C1-2 y
R7 es alcoxi C1-4, en particular alcoxi C1-2,
o
15 R6 es di-alquilamino C1-4, en particular di-alquilamino C1-2 y
R7 es di-alquilamino C1-4, en particular di-alquilamino C1-2;
o
pirimidinilo, que está sustituido por R6 y R8, en que
R6 es di-alquilamino C1-4, en particular di-alquilamino C1-2 y
20 R8 es halógeno, en particular cloro.
Además, como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridazinilo, que está sustituido por R6 y R7 en que
R6 es alcoxi C1-4, en particular alcoxi C1-2 y
R7 es alcoxi C1-4, en particular alcoxi C1-2.
25 Además, como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o pirazin-2-ilo, cada uno de los cuales no está sustituido.
También como radicales Har adecuados, ejemplares, más detallados, según el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, pirimidin-5-ilo, que no está sustituido.
30 Het1 está sustituido opcionalmente por R611 y representa un radical de anillo heterocíclico (heteroaromático), completamente saturado o insaturado, de 3 a 7 miembros, monocíclico, estable, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres heteroátomos más seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre.
En un primer aspecto (aspecto 1) según esta invención, Het1 está sustituido opcionalmente por R611 en un átomo de nitrógeno del anillo y representa un radical de anillo heterocíclico, completamente saturado, de 3 a 7 miembros, monocíclico, estable, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente un heteroátomo más seleccionado del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre.
35 En un segundo aspecto (aspecto 2) según esta invención, Het1 representa un radical de anillo (heteroaromático), insaturado, de 5 miembros, monocíclico, estable, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres átomos de nitrógeno más.
40 Het1 puede incluir según el aspecto 1, sin estar restringidos a los mismos, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo,

pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo.

Het1 también puede incluir según el aspecto 2, sin estar restringidos a los mismos, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo.

5 Como más ejemplos para Het1 según esta invención se pueden mencionar, sin estar restringidos a los mismos, derivados R611-sustituídos de los radicales Het1 ejemplares ya mencionados según el aspecto 1, tales como por ej., 4-N-(R611)-piperazinilo o 4-N-(R611)-homopiperazinilo.

Ilustrativamente, como radicales Het1 adecuados, ejemplares, según el aspecto 1 se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo.

10 Ilustrativamente, como radicales Het1 adecuados, ejemplares, según el aspecto 2 se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a los mismos, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo.

En general, a menos que se mencione de otro modo, los grupos heterocíclicos mencionados en la presente memoria se refieren a todas las formas isómeras posibles de los mismos.

15 Los grupos heterocíclicos mencionados en la presente memoria se refieren, a menos que se indique de otro modo, en particular a todos los isómeros de posición posibles de los mismos. Así, por ejemplo, el término piridilo o piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

20 Los grupos heterocíclicos mencionados en la presente memoria se refieren, a menos que se indique de otro modo, también en particular a todos los tautómeros posibles, por ej., los tautómeros ceto/enol, de los mismos, en forma pura así como cualquier mezcla de los mismos. Así, por ejemplo, los compuestos de piridina que están sustituidos por un hidroxilo o un grupo oxo en la posición 2 ó 4 del anillo de piridina pueden existir en diferentes formas tautómeras, es decir, el enol y la forma ceto, que se consideran las dos mediante la presente invención en forma pura así como en cualquier mezcla de los mismos.

25 Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se indica en la presente memoria, pueden estar sustituidos, a menos que se indique de otro modo, en cualquier posición posible. Los grupos heterocíclicos, solos o como parte de otros grupos, mencionados en la presente memoria pueden ser sustituidos por sus sustituyentes proporcionados, a menos que se indique de otro modo, en cualquier posición posible, tal como por ej., en cualquier átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo que se pueda sustituir. A menos que se indique de otro modo, los anillos que contienen átomos de nitrógeno del anillo de tipo imino cuaternizables ($-N=$) pueden ser preferiblemente no cuaternizados en estos átomos de nitrógeno del anillo de tipo imino por los sustituyentes mencionados; esto puede no aplicarse a compuestos según esta invención que pueden escapar de esta cuaternización por tautomería ceto/enol.

30 A menos que se indique de otro modo, se asume que cualquier heteroátomo de un anillo heterocíclico con valencias insatisfechas mencionado en la presente memoria presenta el átomo o los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando tiene lugar cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

35 Como conoce el experto en la materia, los compuestos que comprenden átomos de nitrógeno pueden tener forma de N-óxidos. En particular, los átomos de nitrógeno de imina, especialmente nitrógeno de imina heterocíclica o heteroaromática o nitrógeno de tipo piridina ($=N-$), pueden ser N-oxidados para formar los N-óxidos que comprenden el grupo $=N^+(O^-)$. Así, los compuestos según la presente invención que comprenden el átomo de nitrógeno de imina en posición 5 de la cadena carbonada de la fenilfenantridina y, opcionalmente (dependiendo del significado de los sustituyentes), uno o más átomos de nitrógeno más adecuados para existir en el estado N-óxido ($=N^+(O^-)$) pueden ser capaces de formar (dependiendo del número de átomos de nitrógeno adecuados para formar N-óxidos estables) mono-N-óxidos, bis-N-óxidos o multi-N-óxidos o mezclas de los mismos.

40 El término N-óxido(s) como se usa en esta invención incluye por lo tanto todas las formas N-óxido estables posibles y en particular todas las estables, tales como mono-N-óxidos, bis-N-óxidos o multi-N-óxidos o mezclas de los mismos en cualquier relación de mezcla.

45 Posibles sales para compuestos de la fórmula I -dependiendo de la sustitución- son todas las sales de adición de ácidos o todas las sales con bases. Particular mención se puede hacer de las sales farmacológicamente tolerables de los ácidos inorgánicos y orgánicos y bases usadas habitualmente en farmacia. Los adecuados son, por una parte, sales de adición de ácido insoluble en agua y, en particular, solubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, siendo posible emplear los ácidos en preparación de sal - dependiendo de si afecta a un ácido mono- o polibásico y dependiendo de qué sal se

desea - en una relación cuantitativa equimolar o una que difiere de la misma.

En el contexto de lo anterior, como ácidos adicionales, que se pueden usar en la preparación de posibles sales de compuestos de la fórmula I, se pueden mencionar: ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanoico), ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxo-glutámico, ácido hippúrico, ácido láctico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico) y ácido piroglutámico.

Por otra parte, también son adecuadas sales con bases. Ejemplos de sales con bases que se pueden mencionar son sales de metal alcalino (litio, sodio, potasio) o calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, en el caso de que se empleen las bases aquí también en preparación de sales en una relación cuantitativa equimolar o una que difiera de las mismas.

Las sales farmacológicamente intolerables que se pueden obtener inicialmente, por ejemplo, como productos del procedimiento en la preparación de los compuestos según la invención en una escala industrial se convierten en sales farmacológicamente tolerables por procedimientos conocidos para el experto en la materia.

Es conocido para el experto en la materia que los compuestos según la invención y sus sales, 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 de la fórmula I y también todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula I.

Además, la invención incluye todas las formas tautómeras concebibles de los compuestos de la presente invención en forma pura así como cualquier mezcla de los mismos. Con respecto a esto, el experto en la materia sabe que pueden existir grupos ceto enolizables, dependiendo del entorno químico individual, en sus formas enólicas tautómeras y viceversa. Como se sabe en la técnica por la presente, las funciones ceto y enol se pueden intercambiar entre sí en equilibrio. La invención incluye en este contexto los isómeros tanto ceto estables como los enol estables de los compuestos según esta invención en forma pura, así como las mezclas de los mismos, en cualquier relación de mezcla.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto A más dignos de mención en un sub-aspecto (subaspecto A1) son aquéllos, en que

R1 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

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

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4 y

R5 es hidrógeno,

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

R4 es hidrógeno y

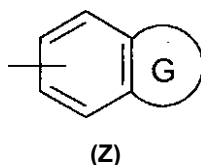
R5 es -O-R51, en que

R51 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4;

en un detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic1, en que

Cic1 es un grupo de la fórmula Z



en que

- 5 G está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5 ó 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dicho sistema de anillos Cic1 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono que se pueda sustituir del anillo bencénico,

en que

R6 es alquilo C1-2 o halógeno, tal como por ej., flúor,

- 10 R7 es halógeno, tal como por ej., flúor;

o, en otro detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic2, en que

- 15 Cic2 está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un sistema de anillos completamente aromático, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que contiene uno a cuatro heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona de: nitrógeno, oxígeno y azufre y cuyo sistema de anillos Cic2 está formado de un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo bencénico o un anillo heteroarílico monocíclico de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno y está condensado a dicho primer constituyente m, siendo un segundo constituyente (constituyente n) un anillo heteroarílico monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dicho sistema de anillos Cic2 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono del anillo que se pueda sustituir del constituyente m,

en que

R6 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R7 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

- 25 R8 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4;

o, en otro detalle más de la realización según esta invención, cualquier

Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarílico insaturado, monocíclico, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno,

o

- 30 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarílico insaturado, monocíclico, de 5 miembros, que comprende uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre,

en que

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-etoxi, ciano, alcóxicarbonilo C1-4, carboxilo, -A-

- 35 N(R61)R62 o piridilo, en que

A es un enlace o alquileo C1-2,

R61 es hidrógeno o alquilo C1-2,

R62 es hidrógeno o alquilo C1-2,

- 40 o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquiera, en un aspecto,

Het1 está sustituido opcionalmente por R611 en un átomo de nitrógeno del anillo y es un radical de anillo heterocíclico, monocíclico, saturado, de 5 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente un heteroátomo más seleccionado del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

5 R611 es alquilo C1-2,

o, en otro aspecto,

Het1 es un radical heteroarílico, monocíclico, insaturado, de 5 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres átomos de nitrógeno más,

R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4-etoxi o alcoxi C1-4,

10 R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Los compuestos de la fórmula I según el aspecto A en particular dignos de mención en un sub-aspecto (subaspecto A2) son aquéllos en que

15 R1 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

20 R4 es -O-R41, en que

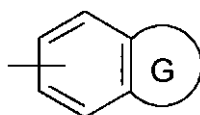
R41 es alquilcarbonilo C1-4 o hidrógeno,

R5 es hidrógeno;

en un detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic1, en que

25 Cic1 es un grupo de la fórmula Z



(Z)

en que

30 G está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dicho sistema de anillos Cic1 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono que se pueda sustituir del anillo bencénico,

en que

R6 es halógeno, tal como por ej., flúor,

R7 es halógeno, tal como por ej., flúor;

35 o, en otro detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic2, en que

Cic2 está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un sistema de anillos completamente aromático, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que contiene uno a cuatro heteroátomos cada uno de los cuales se

- selecciona de: nitrógeno, oxígeno y azufre, y cuyo sistema de anillos Cic2 está formado de un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno o piridina y está condensado a dicho primer constituyente m, siendo un segundo constituyente (constituyente n) un anillo heteroarílico monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 5 según lo cual dicho sistema de anillos Cic2 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono del anillo que se pueda sustituir del constituyente m,
- en que
- R6 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,
- R7 es alcoxi C1-4,
- 10 R8 es alquilo C1-4;
- o, en otro detalle más de la realización según esta invención, cualquier
- Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarílico, insaturado, monocíclico, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, tales como por ej., piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo,
- en que
- 15 R6 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, ciano, alcocarbonilo C1-4, carboxilo o -A-N(R61)R62, en que
- A es un enlace,
- R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que
- cualquiera, en un aspecto,
- 20 Het1 está sustituido opcionalmente por R611 en un átomo de nitrógeno del anillo y es un radical de anillo heterocíclico, monocíclico, saturado, de 5 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente un heteroátomo más seleccionado del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como por ej., piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo, en que
- R611 es alquilo C1-2,
- 25 o, en otro aspecto,
- Het1 es un radical heteroarílico, monocíclico, insaturado, de 5 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres átomos de nitrógeno más, tales como por ej., imidazol-1-ilo o pirazol-1-ilo,
- R7 es alcoxi C1-4,
- 30 R8 es halógeno o alcoxi C1-4;
- o
- Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarílico, insaturado, monocíclico, de 5 miembros, que comprende uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como por ej., isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo o tiazolilo,
- 35 en que
- R6 es alquilo C1-4 o piridilo
- R7 es alquilo C1-4;
- y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.
- Los compuestos de la fórmula I según el aspecto A dignos de mención más particulares en un subaspecto
- 40 (subaspecto A3) son aquéllos en que
- R1 es alcoxi C1-2, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,
- R2 es alcoxi C1-2, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,
- R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en que

R41 es alquilcarbonilo C1-4 tal como por ej., acetilo, o, en particular, hidrógeno,

R5 es hidrógeno;

5 en un detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic1, en que

Cic1 es dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo;

o, en otro detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic2, en que

10 Cic2 está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es quinolinilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, 1-(alquil C1-4)-1H-benzotriazolilo o 1-(alquil C1-4)-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, en que

R6 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4;

o, en otro detalle más de la realización según esta invención, cualquier

15 Har está sustituido opcionalmente por R6 y es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, 1-(alquil C1-4)-1H-imidazolilo o tiazolilo, en que

R6 es alquilo C1-4 o piridilo,

o

Har está sustituido por R6 y/o R7 y/o R8 y es pirimidinilo, en que

20 R6 es alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es alcoxi C1-4,

o

Har está sustituido por R6 y/o R7 y/o R8 y es piridinilo, en que

25 R6 es alcoxi C1-4 o alcoxicarbonilo C1-4,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es alcoxi C1-4 o halógeno,

o

Har está sustituido por R6 y es piridinilo, en que

30 R6 es morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo;

y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Los compuestos de la fórmula I según el aspecto A dignos de mención incluso más particulares en un subaspecto (subaspecto A4) son aquéllos en que

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

35 R2 es alcoxi C1-2, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno;

en un detalle de la realización según esta invención,

5 Har es Cic1, en que

Cic1 es dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, tales como por ej., dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

o, en otro detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic2, en que

10 cualquier

Cic2 es quinolinilo, benzofurazanilo o benzotiazolilo, tales como por ej., quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo o benzotiazol-6-ilo,

o

15 Cic2 es 1-(alquil C1-4)-1H-benzotriazolilo o 1-(alquil C1-4)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, tales como por ej., 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo;

o, en otro detalle más de la realización según esta invención, cualquier

Har es piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, 1-(alquil C1-4)-1H-imidazolilo, metil-pirazinilo o piridil-tiazolilo, tales como por ej., piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo o 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo,

20 o

Har está sustituido por R6 y/o R7 y/o R8 y es pirimidinilo, en que

R6 es alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4,

25 R8 es alcoxi C1-4, tal como por ej., 2,6-dimetoxipirimidin-4-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2,4,6 -trimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo o 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo,

o

Har está sustituido por R6 y es piridinilo, en que

R6 es alcóxicarbonilo C1-4, tal como por ej., 6-(metoxycarbonil)-piridin-3-ilo o 5-(metoxycarbonil)-piridin-2-ilo,

o

30 Har está sustituido por R6 y es piridinilo, en que

R6 es morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo, tales como por ej., 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo o 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo,

o

Har está sustituido por R6 y/o R7 y es piridinilo, en que

35 R6 es alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4, tal como por ej., 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo o 2-metoxi-piridin-3-ilo,

o

Har está sustituido por R6 y R7 y R8 y es piridinilo, en que

R6 es alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es cloro, tal como por ej., 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo;

y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

5 También los compuestos de la fórmula I según el aspecto A más dignos de mención en un sub-aspecto (subaspecto A1') son aquéllos, en que

R1 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

10 R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

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

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4 y

15 R5 es hidrógeno,

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

R4 es hidrógeno y

R5 es -O-R51, en que

R51 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4;

20 en un detalle de la realización según esta invención,

Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarilo parcialmente saturado, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende un anillo de benceno sin heteroátomo y, en el otro anillo, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, según lo cual dicho sistema de anillos Har está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono que se pueda sustituir del anillo bencénico,

25

en que

R6 es alquilo C1-4 o halógeno,

R7 es halógeno;

o, en otro detalle de la realización según esta invención,

30 Har es Cic2, en que

Cic2 está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un sistema de anillos completamente aromático, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que contiene uno a cuatro heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona de: nitrógeno, oxígeno y azufre y cuyo sistema de anillos Cic2 está formado de un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno o piridina y está condensado a dicho primer constituyente m, siendo un segundo constituyente (constituyente n) un anillo heteroarílico monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dicho sistema de anillos Cic2 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono del anillo que se pueda sustituir del constituyente m,

35

en que

40 R6 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4,

R8 es alquilo C1-4;

o, en otro detalle más de la realización según esta invención, cualquier

Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarílico insaturado, monocíclico, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno,

o

- 5 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarílico insaturado, monocíclico, de 5 miembros, que comprende uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre,

en que

- 10 R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, sulfanilo, ciano, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, -A-N(R61)R62 o piridilo, en que

A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R62 es hidrógeno o alquilo C1-4,

- 15 o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquiera, en un aspecto,

- 20 Het1 está sustituido opcionalmente por R611 en un átomo de nitrógeno del anillo y es un radical de anillo heterocíclico, monocíclico, saturado, de 5 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente un heteroátomo más seleccionado del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R611 es alquilo C1-4,

o, en otro aspecto,

Het1 es un radical heteroarílico, monocíclico, insaturado, de 5 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres átomos de nitrógeno más,

- 25 R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino o mono- o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

- 30 También los compuestos de la fórmula I según el aspecto A dignos de mención en particular en un sub-aspecto (subaspecto A2') son aquéllos, en que

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

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

R3 es hidrógeno,

- 35 R31 es hidrógeno;

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

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4 y

R5 es hidrógeno,

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

R4 es hidrógeno y

R5 es -O-R51, en que

R51 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4;

en un detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic1, en que

5 Cic1 está sustituido opcionalmente por halógeno en su anillo bencénico y es indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 3,4-dihidrobenczo[1,4]oxazinilo, 1-metil-indolinilo, 2-metil-isoindolinilo, 1-metil-tetrahydroquinolinilo, 2-metil-tetrahydroisoquinolinilo, 4-metil-3,4-dihidrobenczo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidrobenczo-furanilo, 2,3-dihidrobenczotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cremenilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo,

10 según lo cual dicho sistema de anillos Cic1 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono que se pueda sustituir del anillo bencénico;

o, en otro detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic2, en que

15 Cic2 está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un sistema de anillos completamente aromático, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que contiene uno a tres heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona de: nitrógeno, oxígeno y azufre, y cuyo sistema de anillos Cic2 está formado de un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno o piridina y está condensado a dicho primer constituyente m, siendo un segundo constituyente (constituyente n) un anillo heteroarílico monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre,
20 según lo cual dicho sistema de anillos Cic2 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono del anillo que se pueda sustituir del constituyente m,

en que

R6 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4,

25 R8 es alquilo C1-4;

o, en otro detalle más de la realización según esta invención,

Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que

30 R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, alcoxicarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace o alquilenilo C1-4,

R61 es alquilo C1-4,

R62 es alquilo C1-4,

35 o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4N-metil-piperazin-1-ilo,

o

Het1 es pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

40 R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, hidroxilo, oxo o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4;

o, en incluso otro detalle más de la realización según esta invención,

Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarílico insaturado, monocíclico, de 5

miembros, que comprende uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre,

en que

R6 es alquilo C1-4 o piridilo,

5 R7 es alquilo C1-4,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

También los compuestos de la fórmula I según el aspecto A dignos de mención más particulares en un subaspecto (subaspecto A3') son aquéllos, en que

10 uno de R1 y R2 es metoxi o etoxi y el otro es metoxi, etoxi, 2,2-difluoroetoxi o difluorometoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4 y

15 R5 es hidrógeno,

en un detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic1, en que

20 Cic1 está sustituido opcionalmente por cloro en su anillo bencénico y es indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo o 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, 1-metil-indolinilo, 2-metil-isoindolinilo, 1-metil-tetrahydroquinolinilo, 2-metil-tetrahydroisoquinolinilo o 4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cremenilo o 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxolilo,

según lo cual dicho sistema de anillos Cic1 está unido al grupo molecular precursor vía cualquier átomo de carbono que se pueda sustituir del anillo bencénico;

25 o, en otro detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic2, en que

Cic2 está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es cualquiera pirazolopiridinilo o 1-metil-pirazolopiridinilo,

30 según lo cual estos radicales pueden estar unidos al grupo molecular precursor vía el anillo de piridina, o benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, 1-metil-benzimidazolilo, 1-metil-indazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, 1H-metil-benzotriazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o cinolinilo,

según lo cual estos radicales pueden estar unidos al grupo molecular precursor mediante el anillo bencénico, en que

R6 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R7 es alcoxi C1-4;

35 o, en otro detalle más de la realización según esta invención,

Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en que

40 A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es alquilo C1-4,

R62 es alquilo C1-4,

- o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que
- cualquier
- Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4N-metil-piperazin-1-ilo,
- 5 o
- Het1 es pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,
- R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, hidroxilo, oxo o di-alquilamino C1-4,
- R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4;
- o, en incluso otro detalle más de la realización según esta invención,
- 10 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarílico insaturado, monocíclico, de 5 miembros, que comprende uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre,
- en que
- R6 es alquilo C1-4 o piridilo,
- 15 R7 es alquilo C1-4,
- y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.
- También los compuestos de la fórmula I según el aspecto A dignos de mención incluso más particulares en un sub-
aspecto (subaspecto A4') son aquéllos, en que
- 20 R1 es metoxi o etoxi,
- R2 es metoxi, etoxi, 2,2-difluoroetoxi o difluorometoxi,
- R3 es hidrógeno,
- R31 es hidrógeno;
- R4 es -O-R41, en que
- 25 R41 es hidrógeno o acetilo y
- R5 es hidrógeno,
- en un detalle de la realización según esta invención,
- Har es Cic1, en que
- 30 Cic1 es benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 5-cloro-4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazin-7-ilo;
- o, en otro detalle de la realización según esta invención,
- Har es Cic2, en que
- Cic2 es quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo o quinoxalin-5-ilo;
- 35 o, en otro detalle más de la realización según esta invención,
- Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que
- R6 es cloro, metilo, metoxi, etoxi, metiltio, metoxycarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo o -A-N(R61)R62, en que
- A es un enlace o etileno,
- 40 R61 es metilo,

R62 es metilo,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

5 Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

o

Het1 es pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

R7 es metilo, metoxi, etoxi, metiltio o dimetilamino,

R8 es cloro o metoxi;

10 o, en incluso otro detalle más de la realización según esta invención,

Har es isoxazolilo, 1-metilimidazolilo o piridil-tiazolilo;

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

15 Los compuestos de la fórmula I particulares según el aspecto A que se tienen que mencionar en un sub-aspecto (subaspecto A5) son aquéllos, en que

R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, 2,2-difluoroetoxi o difluorometoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

20 R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno o acetilo y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic1, en que

25 Cic1 es benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 5-cloro-4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazin-7-ilo;

o, en otro detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic2, en que

30 Cic2 es quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo o quinoxalin-5-ilo;

o, en otro detalle más de la realización según esta invención,

35 Har es piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-metoxicarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxicarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxipiridin-3-ilo, 6-carboxipiridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-4-ilo, 4,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 5,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 4,6-dietoxipiridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxipiridin-3-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-5-ilo, 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilo, 4-cloro-2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo, 3,6-dimetoxipiridazin-4-ilo, 4-cloro-2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 3-cloro-2,6-dimetoxipiridin-4-ilo, 5-cloro-2,6-bisdimetilamino-pirimidin-4-ilo o 2,4,6-trimetoxipirimidin-5-ilo;

40 o, en incluso otro detalle más de la realización según esta invención,

Har es isoxazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo o 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos de la fórmula I más particulares según el aspecto A que se tienen que mencionar en un sub-aspecto (subaspecto A6) son aquéllos, en que

5 R1 es metoxi,

R2 es etoxi, 2,2-difluoroetoxi o difluorometoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en que

10 R41 es hidrógeno y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic1, en que

15 Cic1 es benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 5-cloro-4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazin-7-ilo;

o, en otro detalle de la realización según esta invención,

Har es Cic2, en que

Cic2 es quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo o quinoxalin-5-ilo;

20 o, en otro detalle más de la realización según esta invención,

Har es piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-metoxycarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxycarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-carboxi-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilo, 4-cloro-2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo, 4-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 5-cloro-2,6-bisdimetilamino-pirimidin-4-ilo o 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo;

30 o, en incluso otro detalle más de la realización según esta invención,

Har es isoxazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo o 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

35 Compuestos de la fórmula I según el aspecto B más dignos de mención en un sub-aspecto (subaspecto B1) son aquéllos en que:

R1 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

40 R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

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

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4 y

R5 es hidrógeno, o, en una segunda realización (realización b) según la presente invención,

R4 es hidrógeno y

R5 es -O-R51, en que

R51 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4,

- 5 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarilo parcialmente saturado, bicíclico, benzocondensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre,

o un radical heteroarilo insaturado, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre,

- 10 o

un radical heteroarilo insaturado, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre,

en que

- 15 R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, ciano, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo o alquilo C1-4 completamente o parcialmente sustituido con flúor, en que:

A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R62 es hidrógeno o alquilo C1-4,

- 20 o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquiera, en un aspecto,

- 25 Het1 está sustituido opcionalmente por R611 en un átomo de nitrógeno del anillo y es un radical de anillo heterocíclico monocíclico, saturado, de 3 ó 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente un heteroátomo más seleccionado del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que:

R611 es alquilo C1-4,

o, en otro aspecto,

Het1 es un radical de anillo heterocíclico monocíclico, insaturado, de 5 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno a tres átomos de nitrógeno más,

- 30 R7 es alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, hidroxilo, amino o mono- o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno,

y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto B en particular dignos de mención en un sub-aspecto (subaspecto B2) son aquéllos en que:

- 35 R1 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es hidrógeno,

- 40 R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que:

R41 es alquilcarbonilo C1-4 o, en particular, en una realización individual según esta invención, hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la realización según esta invención,

- 5 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarilo parcialmente saturado, bicíclico, benzocondensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que:

R6 es alquilo C1-2 o halógeno,

R7 es halógeno;

o, en otro detalle de la realización según esta invención,

- 10 Har está sustituido opcionalmente por R6 y es un radical heteroarilo insaturado, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R6 es alquilo C1-4;

o, en otro detalle más de la realización según esta invención,

- 15 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarilo insaturado, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que:

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-etoxi, alquiltio C1-2, ciano, alcoxicarbonilo C1-2, carboxilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo o alquilo C1-2 completamente o parcialmente sustituido con flúor, en que:

A es un enlace o alquileo C1-2,

- 20 R61 es hidrógeno o alquilo C1-2,

R62 es hidrógeno o alquilo C1-2,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que:

cualquiera, en un aspecto,

- 25 Het1 está sustituido opcionalmente por R611 en un átomo de nitrógeno del anillo y es un radical de anillo heterocíclico, monocíclico, saturado, de 5 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente un heteroátomo más seleccionado del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R611 es alquilo C1-2,

- 30 o, en otro aspecto,

Het1 es un radical de anillo heterocíclico monocíclico, insaturado, de 5 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno más,

R7 es alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-etoxi, alquiltio C1-2, hidroxilo, amino o mono- o di-alquilamino C1-2,

R8 es halógeno;

- 35 y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto B dignos de mención más particulares en un subaspecto (subaspecto B3) son aquéllos en que:

R1 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

- 40 R2 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que:

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la realización según esta invención,

- 5 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarilo parcialmente saturado, bicíclico, benzocondensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R6 es alquilo C1-2 o halógeno,

R7 es halógeno;

- 10 o, en otro detalle de la realización según esta invención,

Har está sustituido opcionalmente por R6 y es un radical heteroarilo insaturado, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R6 es alquilo C1-4;

- 15 o, en otro detalle más de la realización según esta invención, cualquier

Har está sustituido opcionalmente por R6 y es un radical heteroarílico, insaturado, monocíclico, de 5 miembros, que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que:

R6 es alquilo C1-4 o piridilo,

- 20 o

Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es un radical heteroarilo insaturado, monocíclico, de 6 miembros, que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, en que:

R6 es alcoxi C1-4, alcoxi C1-2-etoxi o -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace,

- 25 R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquiera, en un aspecto,

- 30 Het1 está sustituido opcionalmente por R611 en un átomo de nitrógeno del anillo y es un radical de anillo heterocíclico, monocíclico, saturado, de 5 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente un heteroátomo más seleccionado del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, en que

R611 es alquilo C1-2,

o, en otro aspecto,

- 35 Het1 es un radical de anillo heterocíclico monocíclico, insaturado, de 5 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, a que R61 y R62 están unidos y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno más,

R7 es alcoxi C1-4 o alcoxi C1-2-etoxi;

y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto B incluso más en particular dignos de mención en un subaspecto (subaspecto B4) son aquéllos en que:

- 40 R1 es alcoxi C1-2, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,

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

R3 es hidrógeno,

- R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
- 5 en un detalle de la realización según esta invención,
Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es benzo[1,4]dioxanilo o benzo[1,3]dioxolilo, en que:
R6 es flúor,
R7 es flúor;
o, en otro detalle de la realización según esta invención,
- 10 Har es quinolinilo, benzofurazanilo o benzotiazolilo;
o, en otro detalle más de la realización según esta invención, cualquier
Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es piridinilo, en que
R6 es alcoxi C1-4, -A-N(R61)R62, en que
A es un enlace,
- 15 R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que:
Het1 es morfolinilo, tiomorfolinilo, N-(R611)-piperazinilo o 4-N-(R611)-homopiperazinilo, en que
R611 es alquilo C1-2,
R7 es alcoxi C1-4,
- 20 o
Har está sustituido opcionalmente por R6 y es isoxazolilo, imidazolilo o tiazolilo, en que:
R6 es alquilo C1-4 o piridilo;
y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.
- 25 Compuestos de la fórmula I según el aspecto C más dignos de mención en un sub-aspecto (subaspecto C1) son aquéllos, en que:
R1 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,
R2 es alcoxi C1-2, cicloalcoxi C3-5, cicloalquilmetoxi C3-5, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor,
- 30 R3 es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
cualquiera, en una primera realización (realización a) según la presente invención,
R4 es -O-R41, en que
R41 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4 y
- 35 R5 es hidrógeno,
o, en una segunda realización (realización b) según la presente invención,
R4 es hidrógeno y
R5 es -O-R51, en que

R51 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4,

Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que:

5 R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, sulfanilo, ciano, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo o -A-N(R61)R62, en que:

A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R62 es hidrógeno o alquilo C1-4,

10 o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4N-(alquil C1-4)-piperazin-1-ilo, o

Het1 es pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

15 R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C1-4-alcoxi C2-4, alquiltio C1-4, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

20 Compuestos de la fórmula I según el aspecto C en particular dignos de mención en un sub-aspecto (subaspecto C2) son aquéllos, en que:

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

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

R3 es hidrógeno,

25 R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno o alquilcarbonilo C1-4,

R5 es hidrógeno,

30 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que:

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, alcoxycarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo o -A-N(R61)R62, en que:

A es un enlace o alquileo C1-4,

R61 es alquilo C1-4,

35 R62 es alquilo C1-4,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4N-metil-piperazin-1-ilo,

40 o

Het1 es pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, hidroxilo, oxo o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

5 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto C dignos de mención más particulares en un subaspecto (subaspecto C3) son aquéllos, en que:

uno de R1 y R2 es metoxi o etoxi y el otro es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi y

R3 es hidrógeno,

10 R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

15 Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, alcoxicarbonilo C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo o -A-N(R61)R62, en que:

A es un enlace o alquileo C1-2,

R61 es alquilo C1-4,

20 R62 es alquilo C1-4,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

25 o

Het1 es pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

R7 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, hidroxilo, oxo o di-alquilamino C1-4,

R8 es halógeno o alcoxi C1-4,

30 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto C incluso más en particular dignos de mención en un subaspecto (subaspecto C4) son aquéllos, en que:

R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

35 R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har está sustituido por R6 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que

R6 es metilo, metoxi, etoxi, metiltio, metoxycarbonilo, carboxilo, hidroxilo o -A-N(R61)R62, en que

A es un enlace, metileno o etileno,

R61 es metilo,

5 R62 es metilo,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

10 o

Het1 es pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos particulares de la fórmula I según un subaspecto C4 de esta invención son aquéllos, en que:

15 R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

20 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har está sustituido por R6 y es piridinilo, en que

R6 es metoxi, etoxi, metiltio, metoxycarbonilo, hidroxilo, carboxilo o -A-N(R61)R62, en que:

A es un enlace o etileno,

25 R61 es metilo,

R62 es metilo,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que

cualquier

30 Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

o

Het1 es pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

35 Otros compuestos particulares de la fórmula I según un subaspecto C4 de esta invención son aquéllos, en que:

R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

- R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
- 5 Har está sustituido por R6 y es pirimidinilo, en que
R6 es metoxi, etoxi, metiltio o -A-N(R61)R62, en que:
A es un enlace,
R61 es metilo,
R62 es metilo,
- 10 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.
Compuestos más particulares de la fórmula I según un subaspecto C4 de esta invención son aquéllos, en que:
R1 es metoxi,
R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,
- 15 R3 es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en que:
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
- 20 Har es 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-metoxicarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxicarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-carboxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo o 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo,
- 25 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.
Compuestos de la fórmula I según un subaspecto C4 de esta invención que se tienen que enfatizar son aquéllos, en que:
R1 es metoxi,
R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,
- 30 R3 es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
- 35 Har es metoxi-pirimidinilo, metiltio-pirimidinilo, dimetilamino-pirimidinilo o imidazol-1-il-piridinilo,
y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.
Compuestos de la fórmula I según el aspecto C4 de esta invención que se tienen que enfatizar más son aquéllos, en que:
- 40 R1 es metoxi,

- R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,
R3 es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en que:
- 5 R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
Har es 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo o 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo,
10 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.
Compuestos adicionales de la fórmula I según el aspecto C incluso más en particular dignos de mención en un sub-
aspecto (subaspecto C5) son aquéllos, en que:
R1 es metoxi o etoxi,
R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,
15 R3 es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en que
R41 es hidrógeno,
R5 es hidrógeno,
20 cualquier
Har está sustituido por R6 y R7 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que
R6 es cloro, metoxi, etoxi, metiltio, oxo o -A-N(R61)R62, en que:
A es un enlace,
R61 es metilo,
25 R62 es metilo y
R7 es metilo, metoxi, etoxi, metiltio o dimetilamino,
o
Har está sustituido por R6 y R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en que
R6 es -A-N(R61)R62, en que:
30 A es un enlace,
R61 es metilo,
R62 es metilo y
R8 es cloro,
y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y
35 enantiómeros.
Compuestos particulares de la fórmula I según un subaspecto C5 de esta invención son aquéllos, en que:
R1 es metoxi,
R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

- R3 es hidrógeno,
R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en que
R41 es hidrógeno,
5 R5 es hidrógeno,
cualquier
Har está sustituido por R6 y R7 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, en que
R6 es metoxi o etoxi y
R7 es metoxi o etoxi,
10 o
R6 es oxo y
R7 es metilo,
o
R6 es metiltio y
15 R7 es metilo,
o
R6 es cloro y
R7 es metiltio,
o
20 R6 es dimetilamino y
R7 es metoxi o etoxi,
o
R6 es dimetilamino y
R7 es dimetilamino,
25 o
Har está sustituido por R6 y R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, en que
R6 es dimetilamino y
R8 es cloro,
30 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.
Compuestos más particulares de la fórmula I según un subaspecto C5 de esta invención son aquéllos, en que:
R1 es metoxi,
R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,
R3 es hidrógeno,
35 R31 es hidrógeno,
R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har está sustituido por R6 y R7 y es piridinilo, en que
cualquier

5 R6 es metoxi o etoxi y

R7 es metoxi o etoxi,

o

R6 es oxo y

R7 es metilo,

10 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Otros compuestos más particulares de la fórmula I según un subaspecto C5 de esta invención son aquéllos, en que:

R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

cualquier

Har está sustituido por R6 y R7 y es pirimidinilo, en que:

15 R6 es metoxi o etoxi y

R7 es metoxi o etoxi,

o

R6 es oxo y

R7 es metilo,

20 o

R6 es metiltio y

R7 es metilo,

o

R6 es cloro y

25 R7 es metiltio,

o

R6 es dimetilamino y

R7 es metoxi o etoxi,

o

Har está sustituido por R6 y R8 y es pirimidinilo, en que:

R6 es dimetilamino y

R8 es cloro,

5 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Otros compuestos más particulares de la fórmula I según un subaspecto C5 de esta invención son aquéllos, en que:

R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

10 R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har está sustituido por R6 y R7 y es piridazinilo, en que

15 R6 es metoxi o etoxi y

R7 es metoxi o etoxi,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos aún más particulares de la fórmula I según un subaspecto C5 de esta invención son aquéllos, en que:

20 R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

25 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

30 Har es 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilo, 4-cloro-2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo o 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto C5 de esta invención que se tienen que enfatizar son aquéllos, en que:

35 R1 es metoxi,

R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es dimetoxipirimidinilo, dimetoxipiridinilo, dimetoxipiridazinilo, N-metilpiridonilo, N-metilpirimidonilo o metoxi-dimetilamino-pirimidinilo,

- 5 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos de la fórmula I según un subaspecto C5 de esta invención que se tienen que enfatizar más son aquéllos, en que:

R1 es metoxi,

- 10 R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que:

R41 es hidrógeno,

- 15 R5 es hidrógeno,

Har es 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo o 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo,

- 20 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos adicionales de la fórmula I según el aspecto C incluso más particularmente dignos de mención en un sub-aspecto (subaspecto C6) son aquéllos, en que:

R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

- 25 R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

- 30 Har está sustituido por R6 y R7 y R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, en que:

R6 es metoxi o dimetilamino,

R7 es metoxi o dimetilamino,

R8 es cloro o metoxi,

- 35 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos particulares de la fórmula I según un subaspecto C6 de esta invención son aquéllos, en que:

R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

- 40 R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

cualquier

5 Har está sustituido por R6 y R7 y R8 y es piridinilo, en que:

R6 es metoxi,

R7 es metoxi,

R8 es cloro,

o

10 Har está sustituido por R6 y R7 y R8 y es pirimidinilo, en que:

R6 es metoxi,

R7 es metoxi,

R8 es metoxi,

o

15 Har está sustituido por R6 y R7 y R8 y es pirimidinilo, en que:

R6 es dimetilamino,

R7 es dimetilamino,

R8 es cloro,

20 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos más particulares de la fórmula I según un subaspecto C6 de esta invención son aquéllos, en que:

R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

25 R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

30 Har es 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo o 5-cloro-2,6-bisdimetilamino-pirimidin-4-ilo,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos adicionales de la fórmula I según el aspecto C incluso más en particular dignos de mención en un sub-
aspecto (subaspecto C7) son aquéllos, en que:

35 R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har no está sustituido y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo,

- 5 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos particulares de la fórmula I según un subaspecto C7 de esta invención son aquéllos, en que:

R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

- 10 R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

- 15 Har no está sustituido y es piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo o pirazin-2-ilo,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos más particulares de la fórmula I según un subaspecto C7 de esta invención son aquéllos, en que:

R1 es metoxi o etoxi,

- 20 R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que:

R41 es hidrógeno,

- 25 R5 es hidrógeno,

Har no está sustituido y es piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo o pirazin-2-ilo,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

- 30 Compuestos de la fórmula I según el aspecto C que se tienen que enfatizar en un sub-aspecto (subaspecto C8) son aquéllos, en que:

R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

- 35 R4 es -O-R41, en que:

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es uno cualquiera seleccionado de piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-

3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-metoxycarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxycarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-carboxi-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilo, 4-cloro-2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo, 4-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 5-cloro-2,6-bisdimetilamino-pirimidin-4-ilo y 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo

10 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto C que se tienen que enfatizar más en un sub-aspecto (subaspecto C9) son aquéllos, en que:

R1 es metoxi,

15 R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

20 R5 es hidrógeno,

Har es uno cualquiera seleccionado de: piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-metoxycarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxycarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-carboxi-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-1 H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilo, 4-cloro-2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo, 4-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 5-cloro-2,6-bisdimetilamino-pirimidin-4-ilo y 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo,

30 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto C que se tiene que enfatizar en particular en un sub-aspecto (subaspecto C10) son aquéllos, en que:

35 R1 es metoxi,

R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que:

40 R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

45 Har es uno cualquiera seleccionado de: 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo y 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo,

y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Compuestos de la fórmula I según el aspecto C que se tiene que enfatizar más en particular en un sub-aspecto (subaspecto C11) son aquéllos, en que:

R1 es metoxi,

R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

5 R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que:

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

10 Har es uno cualquiera seleccionado de: 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo y 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo,

15 y los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

Un especial interés en los compuestos según esta invención se refiere a aquéllos compuestos que están incluidos - en el significado de esta invención - por uno o, cuando sea posible, por más de las siguientes realizaciones:

20 Una realización especial de los compuestos de la presente invención incluyen aquéllos compuestos de la fórmula I en que R1 y R2 son independientemente alcoxi C1-2, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de fórmula I en que R1 y R2 son independientemente alcoxi C1-2, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

25 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I en que uno de R1 y R2 es metoxi y el otro es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I en que R1 es etoxi o, en particular, metoxi y R2 es metoxi, o, en particular, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

30 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I en que R1 es metoxi y R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

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

35 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I en que uno de R1 y R2 es 2,2-difluoroetoxi y el otro es diferente de 2,2-difluoroetoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I en que R1 es etoxi o, en particular, metoxi y R2 es 2,2-difluoroetoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I en que R1 es metoxi y R2 es 2,2-difluoroetoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

40 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I en que R1 es metoxi y R2 es etoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I en que R1 es metoxi y R2 es difluorometoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

45 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que R5 o, en particular, R4 es el radical (alquilcarbonilo C1-4)-O- tales como por ej., acetoxi o hidroxilo y todos los demás sustituyentes son como se define en cualquier compuesto que se dice que se mencionó anteriormente en el aspecto A o B o C o en uno cualquiera de los sub-aspectos de los mismos. Otra realización especial de los

compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I en que R5 o, en particular, R4 es hidroxilo.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es un radical heteroarilo parcialmente saturado, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende un anillo bencénico y 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, o un radical heteroarilo insaturado, bicíclico, condensado, de 9 ó 10 miembros, que comprende 1 a 4, en particular 1, 2 ó 3, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre, o un radical heteroarílico, insaturado, monocíclico, de 6 miembros, que comprende 1 a 3, en particular 1 ó 2, átomos de nitrógeno o un radical heteroarílico, insaturado, monocíclico, de 5 miembros, que comprende 1 a 4, en particular 1, 2 ó 3, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: oxígeno, nitrógeno y azufre,

en que

R6 es halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, ciano, oxo, alcoxicarbonilo C1-4, piridilo, morfolino, piperidino, imidazol-1-ilo o pirazol-1-ilo,

R7 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R8 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es

benzo[1,4]dioxanilo, benzo[1,3]dioxolilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo;

quinolinilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, 1-metil-1H-benzotriazolilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridinilo o

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 5-metil-pirazinilo, isoxazolilo, 1-metil-imidazolilo, 2-(piridinil)-tiazolilo, 2,6-dimetoxi-piridinilo, 2-metoxi-piridinilo, 6-((metoxicarbonil)-piridinilo, 5-(metoxicarbonil)-piridinilo, 2,6-dimetoxipirimidinilo, 2-metoxi-pirimidinilo, 2,4,6-trimetoxi-pirimidinilo, 2,4-dimetoxi-pirimidinilo, 6-((morfolin-4-il)-piridinilo, 6-(piperidin-1-il)-piridinilo, 6-(pirazol-1-il)-piridinilo, 6-(imidazol-1-il)-piridinilo o 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridinilo.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es:

benzo[1,4]dioxan-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1 H-benzotriazol-5-ilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1 H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilo o

piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-

metil-imidazol-5-ilo, 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-((metoxicarbonil)-piridin-3-ilo, 5-(metoxicarbonil)-piridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo,

2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 6-((morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo o 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, en que R6, R7, R8 y todos los demás sustituyentes son como se define en cualquier compuesto que se describe en la presente memoria, tal como por ej., cualquier compuesto que se dice que se mencionó anteriormente en el aspecto A o B o C o en uno cualquiera de los sub-aspectos de los mismos.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de formula I, en que Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es piridinilo, en que R6, R7, R8 y todos los demás sustituyentes son como se define en cualquier compuesto que se describe en la presente memoria.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que:

Har está sustituido por R6 y R7 y R8 o

Har está sustituido por R6 y R7 o

Har está sustituido por R6 y R8, o

Har está sustituido por R7 y R8 y es piridinilo, en que R6, R7, R8 y todos los demás sustituyentes son como se define en cualquier compuesto que se describe en la presente memoria.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que:

- 5 Har está sustituido por R6 y R7 y es piridinilo, en que R6 y R7 y todos los demás sustituyentes son como se define en cualquier compuesto que se describe en la presente memoria.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y/o R8 y es pirimidinilo, en que R6, R7, R8 y todos los demás sustituyentes son como se define en cualquier compuesto que se describe en la presente memoria.

- 10 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har está sustituido opcionalmente por R6 y/o R7 y es pirimidinilo o piridazinilo, en que R6 y R7 y todos los demás sustituyentes son como se define en cualquier compuesto que se describe en la presente memoria.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que R6 y/o R7 es un grupo oxo.

- 15 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, en que

R6 o R7 es un grupo oxo y uno de los otros sustituyentes es alquilo C1-4, por ej., metilo, unido a un átomo de nitrógeno para formar una estructura de amida cíclica.

- 20 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que R6 y/o R7 es un grupo alquiltio C1-4, tal como por ej., metiltio.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que R6 es -A-N(R61)R62, en que A es un enlace y R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno a que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en particular Het1 según el aspecto 2, tales como por ej., pirrol-1-ilo, triazol-1-ilo o, especialmente, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo.

- 25 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de fórmula I, en que A es un enlace.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har está sustituido por R6 y/o R7 y es piridinilo, en que,

- 30 R6 es alcoxi C1-4, alcoxycarbonilo C1-4 o carboxilo,

R7 es alcoxi C1-4.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que cualquier

Har es N-metil-piridonilo o N-metil-pirimidonilo,

- 35 o

Har está sustituido por R6 y es piridinilo o pirimidinilo, en que

R6 es imidazol-1-il-piridinilo, pirazol-1-il-piridinilo, metiltio, metoxi, etoxi, dimetilamino,

o

Har está sustituido por R6 y R7 y es piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo, en que

- 40 R6 es metoxi, etoxi o dimetilamino y

R7 es metoxi o etoxi.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que:

- 45 Har es cualquiera N-metil-pirid-2-onilo o N-metil-pirimid-2-onilo o imidazol-1-il-piridinilo o pirazol-1-il-piridinilo o metiltio-pirimidinilo, metoxi-pirimidinilo, dimetilamino-pirimidinilo o pirimidinilo,

o

Har está sustituido por R6 y R7 y es piridinilo, en que

R6 es metoxi o etoxi y

R7 es metoxi o etoxi,

5 o

Har está sustituido por R6 y R7 y es pirimidinilo o piridazinilo, en que

R6 es metoxi, etoxi o dimetilamino y

R7 es metoxi o etoxi.

10 Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es piridinilo bisustituido por alcoxi C1-4, tal como, por ejemplo, 2,6-dimetoxipiridinilo (por ej., 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo).

Una realización preferida según la presente invención es la realización a.

15 Una realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención incluye compuestos según la realización a, en que R5 y R41 son ambos hidrógeno y en que R1 y R2 son independientemente alcoxi C1-2, 2,2-difluoroetoxi o alcoxi C1-2 completamente o predominantemente sustituido con flúor y R3 y R31 son hidrógeno.

Otra realización preferida adicional de los compuestos de la presente invención incluye compuestos según la realización a, en que R5 es hidrógeno y en que R1 es metoxi y R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

20 Otra realización preferida adicional más de los compuestos de la presente invención incluye compuestos según la realización a, en que R5 y R41 son ambos hidrógeno y en que R1 es metoxi y R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Otra realización preferida según la presente invención es el aspecto C.

En este contexto, una realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es piridinilo sustituido por R6 y R7, en que

25 R6 es alcoxi C1-4, en particular metoxi o etoxi,

R7 es alcoxi C1-4, en particular metoxi o etoxi,

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

30 Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de fórmula I, en que Har es pirimidinilo monosustituido por alcoxi C1-4, en particular metoxi o etoxi, tal como, por ejemplo, metoxi-pirimidinilo, por ej., metoxi-pirimidin-5-ilo, como 2-metoxi-pirimidin-5-ilo.

35 Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de fórmula I, en que Har es pirimidinilo monosustituido por di-alquilamino C1-4, en particular di-alquilamino C1-2, tal como, por ejemplo, dimetilamino-pirimidinilo, por ej., dimetilamino-pirimidin-5-ilo, como 2- dimetilamino-pirimidin-5-ilo.

Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de fórmula I, en que Har es pirimidinilo sustituido por R6 y R7, en que

R6 es alcoxi C1-4, en particular metoxi o etoxi,

R7 es alcoxi C1-4, en particular metoxi o etoxi,

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

Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es piridazinilo sustituido por R6 y R7, en que

R6 es alcoxi C1-4, en particular metoxi o etoxi,

R7 es alcoxi C1-4, en particular metoxi o etoxi,

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

Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de fórmula I, en que Har es pirimidinilo sustituido por R6 y R7, en que

5 R6 es alcoxi C1-2, en particular metoxi,

R7 es di-alquilamino C1-2, en particular dimetilamino,

tal como, por ejemplo, metoxi-(dimetilamino-)pirimidinilo, por ej., metoxi-(dimetilamino-)pirimidin-5-ilo, como 4-metoxi-2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo.

10 Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es N-(alquil C1-4)-piridonilo, tal como, por ejemplo, N-metil-piridonilo, por ej., 1-metil-1H-piridin-2-onilo, como 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo (es decir, 1-metil-6-oxo-1H-piridin-3-ilo).

Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es N-(alquil C1-4)-pirimidonilo, tal como, por ejemplo, N-metil-pirimidonilo, por ej., 1-metil-1H-pirimidin-2-onilo, como 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo (es decir, 1-metil-2-oxo-1H-pirimidin-5-ilo).

15 Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es piridinilo sustituido por dos radicales metoxi, tales como, por ejemplo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de fórmula I, en que Har es pirimidinilo sustituido por dos radicales metoxi, tales como, por ejemplo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo.

20 Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es pirimidinilo monosustituido por metoxi, tal como, por ejemplo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo.

Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es piridazinilo sustituido por dos radicales metoxi, tales como, por ejemplo, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

25 Una realización especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 6-((morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-metoxycarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxycarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-carboxi-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilo, 4-cloro-2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo, 4-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 35 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 5-cloro-2,6-bisdimetilamino-pirimidin-4-ilo o 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo.

Una realización especial adicional más de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de la fórmula I, en que Har es:

6-((imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo,

40 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo,

1-metil-H-piridin-2-ona-5-ilo,

2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo,

2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo,

45 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

Otra realización especial adicional más de los compuestos de la presente invención incluye aquéllos compuestos de fórmula I, en que Har es:

6-((imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo,

2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo,

5 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-H-piridin-2-ona-5-ilo,

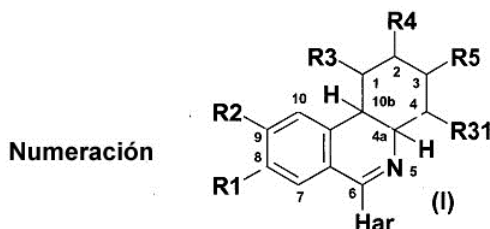
2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo o 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

Compuestos adecuados según la presente invención más dignos de mención incluyen aquéllos compuestos de la fórmula I, en que R5 o, en particular, R4 es hidroxilo.

10 Compuestos ejemplares según la presente invención pueden incluir, sin estar restringidos a los mismos, compuestos seleccionados del grupo que consiste en aquéllos compuestos mencionados en los siguientes ejemplos como compuestos finales, en particular aquéllos ejemplos de la realización que son de fórmula I según la realización a, en que R3, R31, R41 y R5 son todos hidrógeno y/o aquéllos compuestos enumerados en la Tabla A en el "Biological Investigations" adjunto, los enantiómeros, así como las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y enantiómeros.

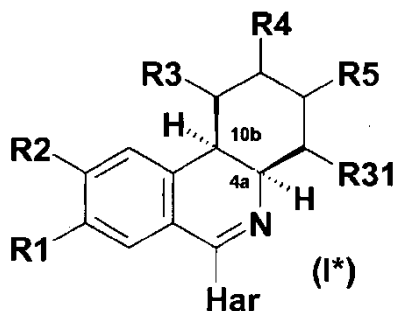
Preferiblemente, cualquiera o todos de aquéllos compuestos de la fórmula I según la realización a, en que R3, R31, R41 y R5 son todos hidrógeno, que se describen como ejemplo como compuestos finales en los siguientes ejemplos y, en particular, los enantiómeros de los mismos, en particular aquéllos que tienen la fórmula Ia*****, así como las sales de estos compuestos y enantiómeros, se tienen que mencionar como un aspecto interesante particular de la presente invención.

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



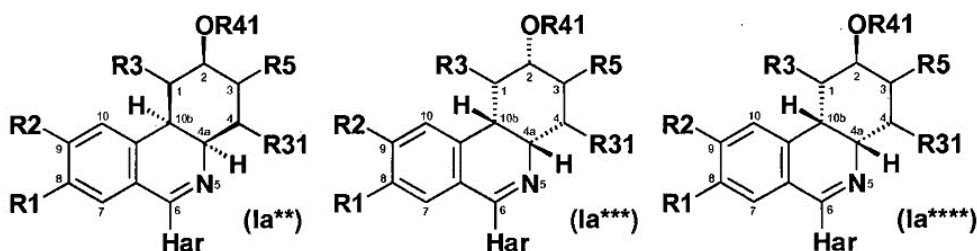
25 La invención incluye todos los estereoisómeros concebibles en forma pura así como en cualquier relación de mezcla. Se da preferencia a compuestos de la fórmula I en que los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 10b están en la posición cis en relación unos de otros. Los enantiómeros cis puros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

30 En particular se prefieren en este contexto aquéllos compuestos de la fórmula I, que tienen con respecto a las posiciones 4a y 10b la configuración mostrada en la fórmula (I*):



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

Compuestos preferidos adicionales de la fórmula I según la realización a son aquéllos que tienen, con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b, la misma configuración que se muestra en las fórmulas Ia** y Ia*** y Ia****:

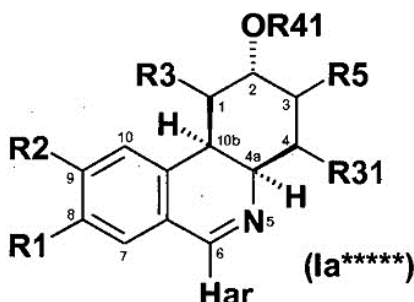


5 Si, por ejemplo en los compuestos de la fórmula Ia** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, entonces la configuración - según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es S en la posición 2, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

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

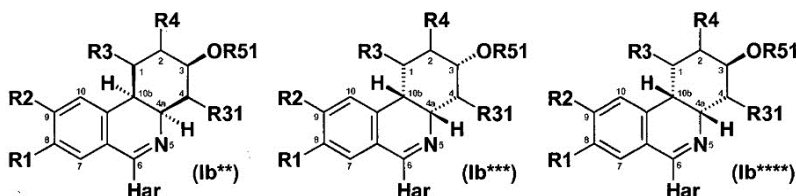
10 Si, por ejemplo en los compuestos de la fórmula Ia**** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, entonces la configuración - según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es S en la posición 2, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

En compuestos preferidos más particulares de la fórmula I según la realización a son aquéllos que tienen, con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b, la misma configuración que se muestra en la fórmula Ia****:



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

20 Compuestos preferidos de la fórmula I según la realización b son aquéllos que tienen, con respecto a las posiciones 3, 4a y 10b, la misma configuración que se muestra en las fórmulas Ib** y Ib*** y Ib****:

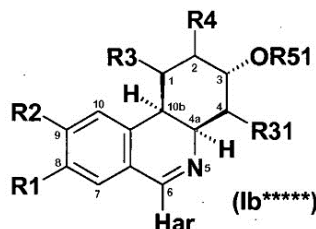


25 Si, por ejemplo en los compuestos de la fórmula Ib** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, entonces la configuración - según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es R en la posición 3, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

Si, por ejemplo en los compuestos de la fórmula Ib*** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, después la configuración - según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es S en la posición 3, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

Si, por ejemplo en los compuestos de la fórmula Ib**** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, entonces la configuración - según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es R en la posición 3, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

- 5 Compuestos más preferidos de la fórmula I según la realización b son aquéllos que tienen, con respecto a las posiciones 3, 4a y 10b, la misma configuración que se muestra en la fórmula Ib*****:

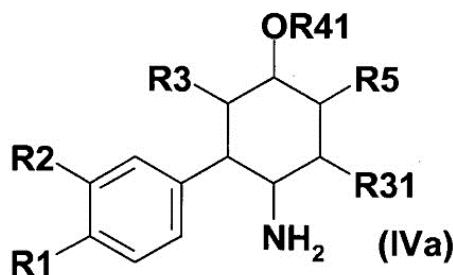


Si, por ejemplo en los compuestos de la fórmula Ib***** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, entonces la configuración - según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog - es S en la posición 3, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

- 10 Dentro del significado de las realizaciones a y b según esta invención, se tienen que enfatizar en particular los compuestos de la fórmula Ia*****.

Los enantiómeros se pueden separar de una manera conocida de por sí (por ejemplo por preparación y separación de compuestos diastereoisómeros apropiados). Así, por ej., una separación de enantiómeros se puede llevar a cabo en la fase de los compuestos de partida que tienen un grupo amino libre tales como los compuestos de partida de las fórmulas IVa o VIIb como se define a continuación.

15



La separación de los enantiómeros se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante formación de sal de los compuestos racémicos de las fórmulas IVa o VIIb con ácidos ópticamente activos, preferiblemente ácidos carboxílicos, posterior resolución de las sales y liberación del compuesto deseado a partir de la sal. Ejemplos de ácidos carboxílicos ópticamente activos que se pueden mencionar con respecto a esto son las formas enantiómeras de: ácido mandélico, ácido tartárico, ácido O,O'-dibenzoiltartárico, ácido alcanfórico, ácido quínico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido málico, ácido alcanforsulfónico, ácido 3-bromoalcanforsulfónico, ácido α-metoxifenilacético, ácido α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético y ácido 2-fenilpropiónico. Alternativamente, los compuestos de partida enantioméricamente puros de las fórmulas IVa o VIIb se pueden preparar vía síntesis asimétricas. Los compuestos de partida enantioméricamente puros así como los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula I también se pueden obtener por separación cromatográfica en columnas de separación quiral; por derivación con reactivos auxiliares quirales, posterior separación diastereomérica y eliminación del grupo auxiliar quiral o por cristalización (fraccionada) de un disolvente adecuado.

20

25

Los compuestos según la invención se pueden preparar, por ejemplo, como se muestra en los esquemas de reacción a continuación y según las siguientes etapas de reacción especificadas, o, en particular, de una manera como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos o de manera análoga o de manera similar a los mismos según los procedimientos de preparación o las estrategias de síntesis conocidas por el experto en la materia.

30

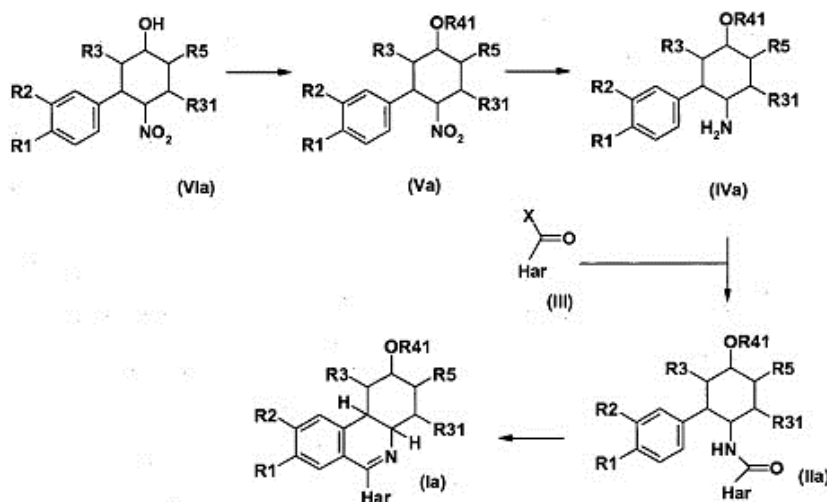
Los compuestos de la fórmula I, en que R1, R2, R3, R31, R4, R5 y Har tienen los significados mencionados anteriormente, según la realización a o b (es decir, los compuestos de las fórmulas Ia o Ib, respectivamente) se pueden obtener como se describe como sigue.

35

Los compuestos de la fórmula Ia según la realización a, en que R1, R2, R3, R31, R41, R5 y Har tienen los significados mencionados anteriormente en la realización a según lo cual R41 es distinto de hidrógeno, se pueden preparar como se describe y se muestra en el esquema de reacción 1 a continuación.

En la primera etapa de reacción de la ruta de síntesis mostrada en el esquema 1, los compuestos de la fórmula Va, en que R1, R2, R3, R31, R41 y R5 tienen los significados mencionados anteriormente en la realización a según lo cual R41 es distinto de hidrógeno, se preparan a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VIa por introducción del grupo R41 según lo cual R41 es distinto de hidrógeno. La reacción de introducción se realiza de una manera habitual de por sí para una reacción de eterificación o esterificación o como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos.

Esquema de reacción 1:



En la siguiente etapa de reacción de la ruta de síntesis mostrada en el esquema de reacción 1, el grupo nitrato de compuestos de la fórmula Va, en que R1, R2, R3, R31, R41 y R5 tienen los significados mencionados anteriormente en la realización a según lo cual R41 es distinto de hidrógeno, se reduce al grupo amino de los correspondientes compuestos de la fórmula IVa. Dicha reducción se realiza de una manera conocida para el experto en la materia, por ejemplo como se describe en J. Org. Chem. 1.962, 27, 4.426 o como se describe en los siguientes ejemplos. Con más detalle, la reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, por ej., en presencia de níquel Raney o un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbono activo, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol a temperatura ambiente y a presión normal o elevada. Opcionalmente, se puede añadir al disolvente una cantidad catalítica de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico. Preferiblemente, sin embargo, la reducción se realiza usando una mezcla productora de hidrógeno, por ejemplo, metales tales como cinc, par cinc-cobre o hierro con ácido orgánicos tales como ácido acético o ácidos minerales tales como ácido clorhídrico. Más preferiblemente, la reducción se realiza usando un par cinc-cobre en presencia de un ácido orgánico o uno inorgánico. Dicho par cinc-cobre es accesible de una manera conocida para el experto en la materia.

Los compuestos de la fórmula IVa, en que R1, R2, R3, R31, R41 y R5 tienen los significados indicados anteriormente en la realización a según lo cual R41 es distinto de hidrógeno y que son sensibles a hidrogenación catalítica, se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula Va por reducción selectiva del grupo nitrato de una manera conocida para el experto en la materia, por ejemplo por reacción de transferencia de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal, por ejemplo paladio o, preferiblemente, níquel Raney, en un alcohol inferior como disolvente usando, por ejemplo, formiato de amonio o, preferiblemente, hidrazina hidratada como donador de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula IIa, en que R1, R2, R3, R31, R41, R5 y Har tienen los significados indicados anteriormente en la realización a según lo cual R41 es distinto de hidrógeno, son accesibles a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula IVa por reacción con los correspondientes compuestos de la fórmula III, en que X representa un grupo saliente adecuado, preferiblemente un átomo de cloro.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula IIa también se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula IVa y los correspondientes compuestos de la fórmula III, en que X es hidroxilo, por reacción con reactivos de unión de enlace amida conocidos por el experto en la materia. Reactivos de unión de enlace amida ejemplares conocidos por el experto en la materia que se pueden mencionar son, por ejemplo, las carbodiimidas (por ej., dicitclohexilcarbodiimida o, preferiblemente, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácido azodicarboxílico (por ej., azodicarboxilato de dietilo), sales de uronio [por ej., tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y N,N'-carbonildiimidazol. En el alcance de esta invención, los reactivos de unión de enlace amida preferidos son sales de uronio y, en particular, carbodiimidas, preferiblemente, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

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

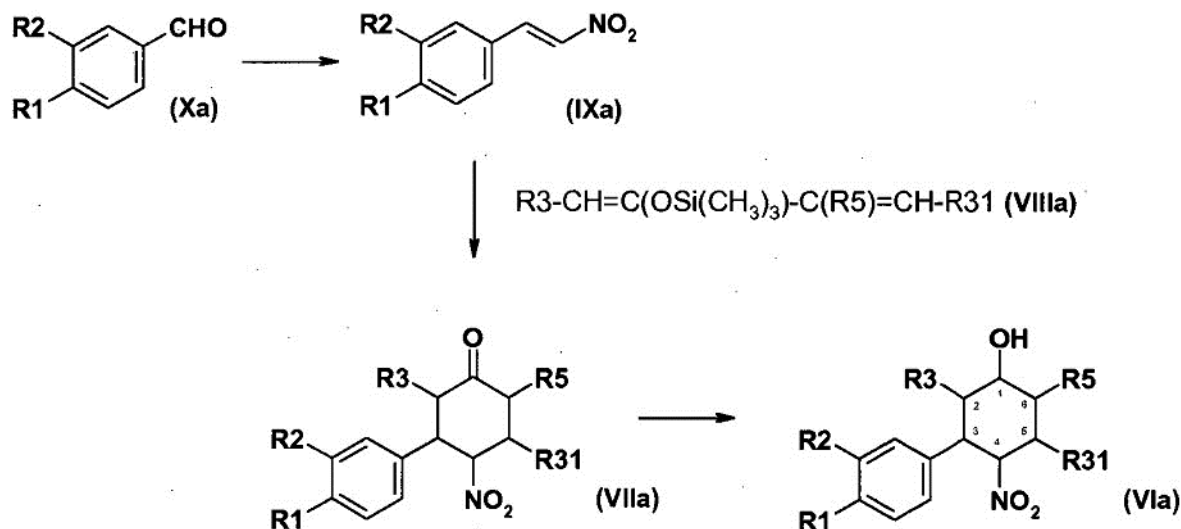
Los compuestos de la fórmula Ia, en que R1, R2, R3, R31, R41, R5 y Har tienen los significados mencionados en la realización a según lo cual R41 es distinto de hidrógeno, se pueden obtener por ciclocondensación de los correspondientes compuestos de la fórmula IIa.

- 5 Dicha reacción de ciclocondensación se realiza de una manera conocida de por sí para el experto en la materia o como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos, según a Bischler-Napieralski (por ej., como se describe en J. Chem. Soc., 1.956, 4.280-4.282) en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como, por ejemplo, ácido polifosfórico, pentacloruro de fósforo, pentóxido de fósforo u oxiclорuro de fósforo, en un disolvente inerte adecuado, por ej., en un hidrocarburo clorado tal como cloroformo o en un hidrocarburo cíclico tal como tolueno o xileno u otro disolvente inerte tal como acetato de isopropilo o acetonitrilo o sin más disolvente usando un exceso de agente de condensación, a temperatura reducida o a temperatura ambiente o a temperatura elevada o a la temperatura de ebullición del disolvente o agente de condensación usado. Si es necesario, dicha reacción de ciclocondensación se puede llevar a cabo en presencia de uno o más Ácidos de Lewis adecuados tales como, por ejemplo, halogenuros de metal adecuados (por ej., cloruros) o sulfonatos (por ej., triflatos), incluyendo sales de metales de tierras raras, tales como por ej., tricloruro de aluminio anhidro, tribromuro de aluminio, cloruro de cinc, eterato de trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio o, en particular, tetracloruro de estaño y similares. Paralela a la ciclización en presencia de un agente de condensación que contiene cloro (tal como por ej., pentacloruro de fósforo), puede tener lugar una sustitución nucleófila o electrófila del resto Har proporcionando el correspondiente resto Har sustituido con cloro, especialmente en el caso de grupos Har ricos en electrones, tales como por ej., el radical dimetoxipiridinilo, como el radical 2,6-dimetoxipiridin-4-ilo o el 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, puede tener lugar una sustitución electrófila y especialmente en el caso de los radicales Har que incorporan estructuras amida cíclicas (por ej., NH-piridonas o NH-pirimidonas) puede tener lugar una sustitución nucleófila del grupo oxo.

- El esquema de reacción 2 a continuación muestra la síntesis de compuestos de la fórmula VIa, en que R1, R2, R3, R31 y R5 tienen los significados indicados anteriormente en la realización a, a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VIIa vía reacción de reducción del grupo carbonilo. Agentes de reducción adecuados para la reacción de reducción ya mencionada pueden incluir, por ejemplo, compuestos de hidruro de metal tales como, por ejemplo, hidruro de diisopropilaluminio, borano, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de cinc, tri-sec-butilborohidruro de potasio, tri-sec-butilborohidruro de sodio, tri-sec-butilborohidruro de litio, β -isopinocanfeil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y similares. Los ejemplos preferidos de dicho agentes reductores son cianoborohidruro de sodio, β -isopinocanfeil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y tri-sec-butilborohidruro de potasio. Los ejemplos más preferidos de los mencionados agentes reductores son β -isopinocanfeil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y tri-sec-butilborohidruro de potasio, que permiten ambos preparar compuestos de la fórmula VIa de manera estereoselectiva. "De manera estereoselectiva" con respecto a esto significa que se obtienen preferentemente aquellos compuestos de la fórmula VIa, en que los átomos de hidrógeno en las posiciones 1 y 3 están situados en el lado opuesto del plano definido por el anillo de ciclohexano.

- Los compuestos de la fórmula VIIa, en que R1, R2, R3, R31 y R5 tienen los significados mencionados en la realización a, son conocidos o se pueden obtener por la reacción de compuestos de la fórmula IXa, en que R1 y R2 tienen los significados mencionados anteriormente, con compuestos de la fórmula VIIIa, en que R3, R31 y R5 tienen los significados mencionados anteriormente en la realización a. La reacción de cicloadición se realiza de una manera conocida para el experto en la materia según Diels-Alder, por ej., como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1.957, 79, 6.559 o en J. Org. Chem. 1.952, 17, 581 o como se describe en los siguientes ejemplos.

Esquema de reacción 2:



Los compuestos de las fórmulas VIa o Va, en que el anillo fenílico y el grupo nitro son trans entre sí, se pueden convertir de una manera conocida para el experto en la materia en los correspondientes compuestos cis, por ej., como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1.957, 79, 6.559 o como se describe en los siguientes ejemplos.

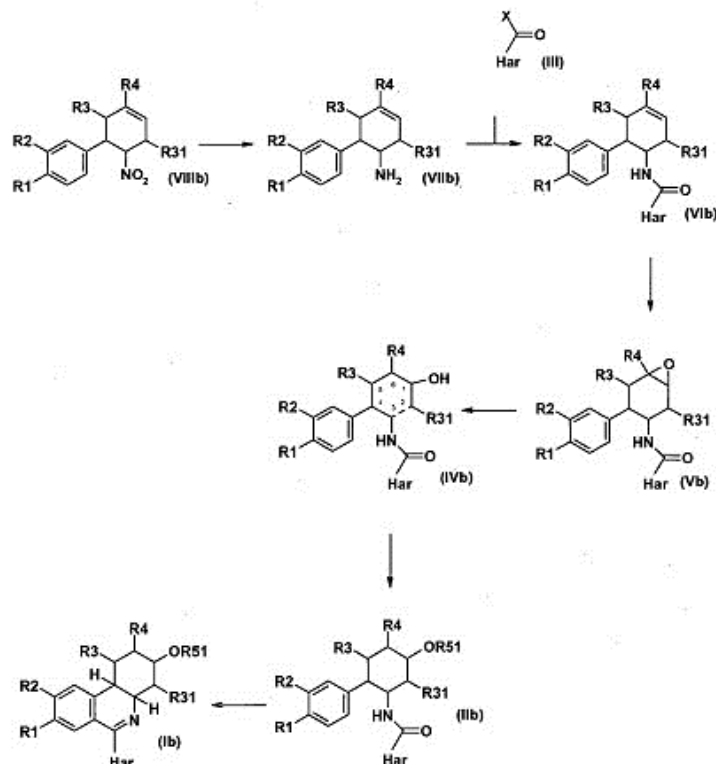
Los compuestos de las fórmulas VIIIa y IXa son conocidos o se pueden preparar de una manera conocida. Los compuestos de la fórmula IXa se pueden preparar, por ejemplo, de una manera conocida para el experto en la materia a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula Xa como se describe, por ejemplo, en J. Chem. Soc. 1.951, 2.524 o en J. Org. Chem. 1.944, 9, 170 o como se describe en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de la fórmula Xa, en que R1 y R2 tienen los significados indicados anteriormente en la realización a, son conocidos o se pueden preparar de una manera conocida para el experto en la materia, como se describe, por ejemplo, en Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1.925, 58, 203.

Los compuestos de la fórmula Ib según la realización b, en que R1, R2, R3, R31, R4, R51 y Har tienen los significados indicados anteriormente en la realización b según lo cual R51 es distinto de hidrógeno, se pueden preparar como se describe y se muestra en el esquema de reacción 3 a continuación.

En la primera etapa de reacción en el esquema de reacción 3, el grupo nitro de los compuestos de la fórmula VIIIb, en que R1, R2, R3, R31 y R4 tienen los significados indicados en la realización b anterior, se reduce para obtener los correspondientes compuestos de la fórmula VIIb. Dicha reacción de reducción se realiza de una manera conocida para el experto en la materia, por ejemplo como se describe en J. Org. Chem. 1.962, 27, 4.426 o como se describe en los siguientes ejemplos. Más específicamente, la reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, poniendo en contacto compuestos de la fórmula VIIIb con una mezcla productora de hidrógeno tal como, preferiblemente, cinc metálico en un medio ligeramente ácido tal como ácido acético en un alcohol inferior tal como metanol o etanol a temperatura ambiente o a temperatura elevada o, preferiblemente, a la temperatura de ebullición de la mezcla de disolventes. Alternativamente, la reducción se puede llevar a cabo por reducción selectiva del grupo nitro de una manera conocida para el experto en la materia, por ejemplo por reacción de transferencia de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal, por ejemplo paladio o preferiblemente níquel Raney, en un disolvente adecuado, preferiblemente un alcohol inferior, usando, por ejemplo formiato de amonio o preferiblemente hidrazina hidratada como donador de hidrógeno.

Esquema de reacción 3



Los compuestos de la fórmula VIIb obtenidos se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos con compuestos de la fórmula III, en que R6 y R7 tienen los significados proporcionados anteriormente y X representa un grupo saliente adecuado, preferiblemente un átomo de cloro, para proporcionar los correspondientes compuestos de la fórmula VIb.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula VIb, en que R1, R2, R3, R31, R4 y Har tienen los significados proporcionados anteriormente en la realización b, también se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula VIIb y los correspondientes compuestos de la fórmula III, en que X es hidroxilo, por reacción con reactivos de unión de enlace amida conocidos por el experto en la materia. Reactivos de unión de enlace amida ejemplares conocidos por el experto en la materia que se pueden mencionar son, por ejemplo, las carbodiimidas (por ej., dicitohexilcarbodiimida o, preferiblemente, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácido azodicarboxílico (por ej., azodicarboxilato de dietilo), sales de uronio [por ej., tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y N,N'-carbonil-diimidazol. En el alcance de esta invención los reactivos de unión de enlace amida preferidos son sales de uronio y, en particular, carbodiimidas, preferiblemente, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

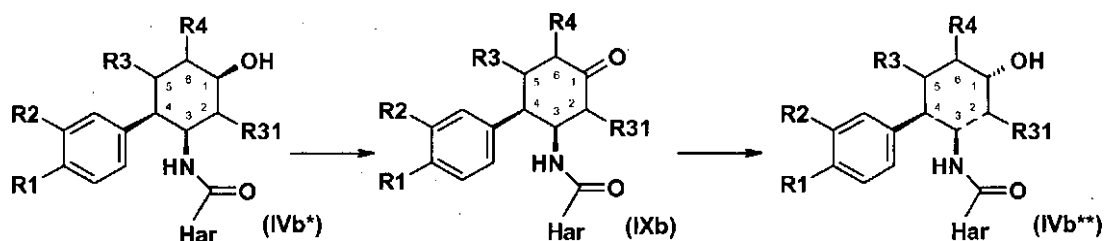
En la siguiente etapa, los compuestos de la fórmula VIb se convierten en los correspondientes compuestos de la fórmula Vb por reacción de epoxidación, que se puede llevar a cabo como se describe en los siguientes ejemplos o de una manera conocida para un experto en la materia empleando, por ejemplo, métodos de epoxidación adecuados o reactivos de epoxidación adecuados tales como, por ejemplo, perácidos (por ej., ácido m-cloroperbenzoico) o peróxidos orgánicos o inorgánicos (e. g. dimetildioxirano, peróxido de hidrógeno o persulfatos).

Los compuestos de la fórmula Vb obtenidos se pueden reducir por métodos conocidos para los correspondientes compuestos de la fórmula IVb. Más específicamente, dicha reacción de reducción se puede realizar empleando, por ejemplo, como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos borohidruro de sodio como agente reductor. Alternativamente, dicha reacción de reducción también se puede realizar usando, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o una mezcla reductora que comprende metales nobles, tales como dióxido de platino o paladio y un donador de hidrógeno adecuado. Con la ayuda de cada uno de dichos métodos de reducción, los compuestos de la fórmula Vb se pueden convertir en gran parte de manera regio- y diaestereoselectiva en compuestos de la fórmula IVb, en los que el radical hidroxilo en la posición 1 y el radical amido en la posición 3 están situados en el mismo lado del plano definido por el anillo de ciclohexano.

Es por otra parte conocido para un experto en la materia, que la configuración absoluta de un átomo de carbono quiral, preferiblemente, a que están unidos un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, se puede invertir. Así la

configuración del átomo de carbono en la posición 1 de los compuestos de la fórmula IVb se puede invertir opcionalmente. Dicha inversión de configuración de la posición 1 de los compuestos de la fórmula IVb se puede conseguir de una manera familiar para el experto en la materia, por ejemplo por derivación de la posición 1 con un grupo saliente adecuado y posterior sustitución de dicho grupo saliente por un nucleófilo adecuado en una reacción de sustitución nucleófila según un mecanismo SN2. Alternativamente, dicha inversión de configuración de la posición 1 de los compuestos de la fórmula IVb también se puede obtener, por ejemplo, como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos según el procedimiento en dos etapas especificado con posterioridad mostrado en el esquema de reacción 4 a continuación. Con más detalle, en la primera etapa de dicho procedimiento mostrado en el esquema de reacción 4, los compuestos ejemplares de la fórmula IVb*, en que R1, R2 y Har tienen los significados indicados anteriormente en la realización b y R3, R31 y R4 son hidrógeno y la posición 1 tiene la configuración R, se convierten mediante reacción de oxidación en los correspondientes compuestos de la fórmula IXb. Dicha oxidación se lleva a cabo asimismo en las condiciones habituales de por sí usando, por ejemplo, clorano, oxígeno atmosférico, dióxido de manganeso o, preferiblemente, óxidos de cromo como oxidante. Después, en la segunda etapa, los compuestos de la fórmula IXb obtenidos se convierten por reacción de reducción conocida del grupo ceto, preferiblemente con compuestos de hidruro de metal o, más específicamente, borohidruros de metal, tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio, en los correspondientes compuestos de la fórmula IVb**, en los que la posición 1 tiene ahora configuración S y así la configuración del átomo de carbono en la posición 1 ahora se invierte teniendo en cuenta dichos compuestos de la fórmula IVb*.

Esquema de reacción 4:

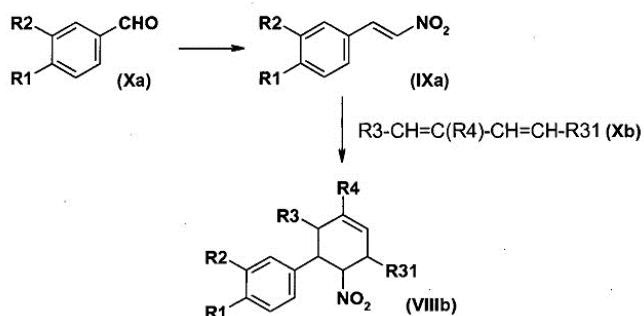


En la siguiente etapa de reacción de la ruta de síntesis mostrada en el esquema de reacción 3 mostrado anteriormente, los compuestos de la fórmula IVb se convierten en los correspondientes compuestos de la fórmula IIb por introducción del grupo R51 según lo cual R51 es distinto de hidrógeno. La reacción de introducción se realiza de una manera habitual de por sí (por ej., vía reacción de alquilación o acilación) o como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos.

La reacción de ciclización que conduce a los compuestos de la fórmula Ib, en que R1, R2, R3, R31, R4, R51 y Har tienen los significados proporcionados anteriormente en la realización b según lo cual R51 es distinto de hidrógeno, se puede llevar a cabo, por ejemplo, como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos o de manera análoga o de manera similar a los mismos o como se mencionó anteriormente para compuestos según la realización a.

Los compuestos de la fórmula VIIIb, en que R1, R2, R3, R31 y R4 tienen los significados mencionados anteriormente en la realización b, son conocidos o se pueden obtener, por ejemplo que se muestra en el esquema de reacción 5, por la reacción de los compuestos de la fórmula IXa, en que R1 y R2 tienen los significados mencionados, con compuestos de la fórmula Xb, en que R3, R31 y R4 tienen los significados indicados anteriormente en la realización b.

Esquema de reacción 5:



La cicloadición se lleva a cabo en este caso de una manera conocida para el experto en la materia según Diels-Alder, por ej., como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1.957, 79, 6.559 o en J. Org. Chem. 1.952, 17, 581 o como se describe en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de la fórmula VIIIb, en que el anillo fenílico y el grupo nitro son trans entre sí, se pueden convertir tal como conoce el experto en la materia en los correspondientes compuestos cis, por ej., como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1.957, 79, 6.559 o como se describe en los siguientes ejemplos.

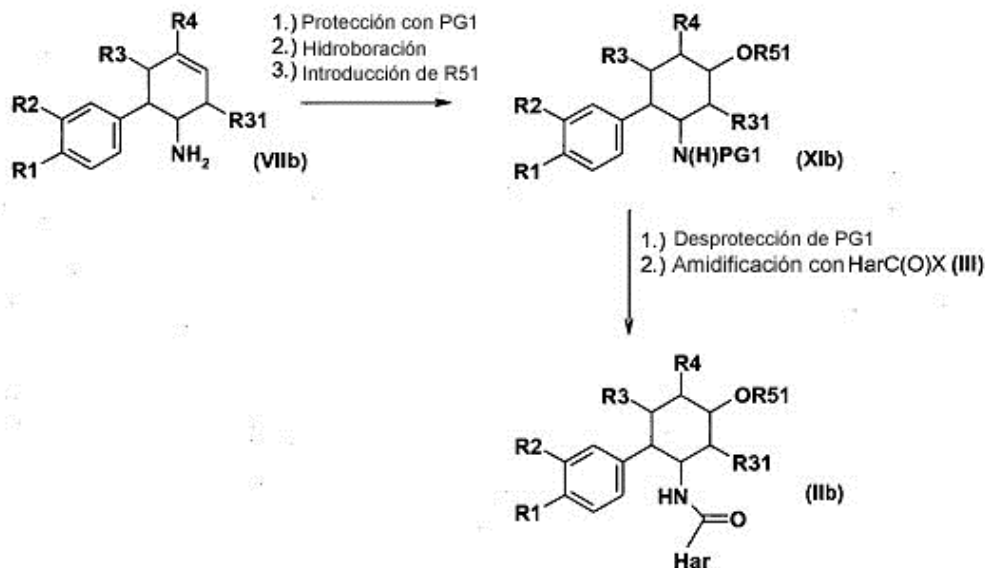
Los compuestos de la fórmula Xb son conocidos o se pueden preparar de una manera conocida.

- 5 En una alternativa, los compuestos de la fórmula IIb, en que R1, R2, R3, R31, R4, R51 y Har tienen los significados proporcionados anteriormente en la realización b según lo cual R51 es distinto de hidrógeno (los compuestos de la fórmula IIb en particular, en que R1, R2 y R51 tienen los significados proporcionados anteriormente en la realización b según lo cual R51 es distinto de hidrógeno y R3, R31 y R4 son todos hidrógeno) también se pueden obtener como se muestra en el esquema de reacción 6 y como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos.
- 10 En la primera etapa de reacción de la ruta indicada en líneas generales en el esquema de reacción 6, el grupo amino de los compuestos de la fórmula VIIb se protege con un grupo PG1 protector conocido en la técnica, tal como por ej., el grupo terc-butoxicarbonilo. Los compuestos protegidos se someten a reacción de hidroboración para obtener por dos etapas compuestos de la fórmula XIb. Dicha reacción de hidroboración se lleva a cabo como se describe en los siguientes ejemplos usando un agente de (hidro)boración apropiado, tal como por ej., 9-BBN, isopinocanfeil-borano o similar, o, en particular, borano-tetrahidrofurano (H₃B-THF), de manera ventajosa a temperatura normal.
- 15 Los compuestos obtenidos se convierten después en compuestos de la fórmula XIb por introducción del grupo R51 según lo cual R51 es distinto de hidrógeno de una manera análoga a como se describió anteriormente.

- 20 En la siguiente etapa de reacción de la ruta de síntesis mostrada en el esquema de reacción 6, los compuestos de la fórmula XIb se convierten en los correspondientes compuestos de la fórmula IIb por desprotección del grupo PG1 protector y amidificación con compuestos de la fórmula III. Dichas reacciones se llevan a cabo de una manera habitual de por sí o como se describe en la memoria descriptiva de esta invención o en los siguientes ejemplos.

Si es necesario, el producto obtenido mediante dicha reacción de hidroboración o, convenientemente, el derivado R51-sustituido del mismo se purifica a partir de los productos secundarios estereo- y/o regioisómeros resultantes por métodos conocidos para el experto en la materia, tales como por ej., por técnicas de separación cromatográfica.

- 25 Esquema de reacción 6:



Opcionalmente, los compuestos de la fórmula I también se pueden convertir en compuestos adicionales de la fórmula I por métodos conocidos para un experto en la materia. Más específicamente, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula I en que:

- 30 a) R41 o R51 es hidrógeno, los correspondientes compuestos éster se pueden obtener por reacciones de esterificación;
- b) R41 o R51 es hidrógeno, los correspondientes compuestos éter se pueden obtener por reacciones de eterificación;
- c) R41 o R51 es un grupo acilo, tal como por ej., acetilo, los correspondientes hidroxilcompuestos se pueden obtener

por reacciones de desesterificación (por ej., saponificación);

d) R6 y/ o R7 es cloro, compuestos adicionales de la fórmula I se pueden obtener por reacciones de sustitución nucleófila con nucleófilos N, S u O;

e) R6 es un grupo éster, el correspondiente ácido carboxílico se puede obtener por saponificación

5 f) R6 es un grupo ciano, los correspondientes compuestos éster se pueden obtener por alcoholisis y después hidrólisis, por ej., en medio ácido, de los iminoésteres intermedios resultantes.

g) R6 es un grupo ciano, los correspondientes compuestos ácido se pueden obtener por alcoholisis y después hidrólisis, por ej., en medio alcalino, de los iminoésteres intermedios resultantes.

10 Los métodos mencionados en a), b), c), d), e.), f.) y g.) se llevan a cabo de manera oportuna de manera análoga a los métodos conocidos por el experto en la materia o como se describe como ejemplo en los siguientes ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en sus sales, o, opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en los compuestos libres.

15 Además, los compuestos de la fórmula I se pueden convertir, opcionalmente, en sus N-óxidos, por ejemplo con la ayuda de peróxido de hidrógeno en metanol o con la ayuda de ácido m-cloroperoxibenzoico en diclorometano. El experto en la materia está familiarizado sobre la base de su conocimiento de experto con las condiciones de reacción que son necesarias específicamente para llevar a cabo la N-oxidación.

20 Es por otra parte conocido por el experto en la materia que si hay una serie de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos de manera temporal mediante grupos protectores para permitir que transcurra una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de una gran número de grupos protectores demostrados se encuentra, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1.999, 3ª Ed.) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Grupo" por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2.000).

25 Las sustancias según la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida de por sí, por ejemplo separando por destilación el disolvente a presión reducida y recristalizando el residuo obtenido de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tal como, por ejemplo, cromatografía de columna sobre un material de soporte adecuado.

30 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 etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseados o a que se añade después el ácido o la base deseados. 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 a su vez se pueden convertir en sales, por alcalinización o por acidificación. De esta manera, las sales farmacológicamente inaceptables se pueden convertir en sales farmacológicamente aceptables.

35 Los solvatos o los hidratos en particular de los compuestos según esta invención se pueden preparar de una manera conocida de por sí, por ej., en presencia del disolvente apropiado. Los hidratos se pueden obtener a partir 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).

40 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.

El experto en la materia sabe por su conocimiento y sobre la base de esas rutas de síntesis, cuales se muestran y se describen dentro de la descripción de esta invención, cómo encontrar otras posibles rutas de síntesis para los compuestos de la fórmula I. Todas esas otras posibles rutas de síntesis también son parte de esta invención.

45 Habiendo sido descrita la invención con detalle, el alcance de la presente invención no está limitado sólo a las características o realizaciones descritas. Como será evidente para los expertos en la materia, se pueden realizar modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologías y adaptaciones sobre la base del 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.

50 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención además sin restringirla. Asimismo, se pueden preparar compuestos adicionales de la fórmula I, cuya preparación no se describe de manera explícita, de una manera análoga o similar o de una manera familiar de por sí para el experto en la materia usando técnicas de

procedimientos habituales.

Cualquiera o todos los compuestos que se mencionan como compuestos finales en los siguientes ejemplos así como sus sales, N-óxidos y sales de los N-óxidos son un objeto preferido de la presente invención.

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

- 10 Según una 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 teniendo el otro enantiómero la configuración (2S, 4aS, 10bS).

Ejemplos

Compuestos finales

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

- 15 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 del ácido acético (Ejemplo 18) disueltos en 1 ml de diclorometano y 9 ml de metanol a 152 mg de carbonato de cesio y la disolución agitada durante 19 h. La mezcla de reacción es adsorbe a gel de sílice y se purifica por cromatografía por desorción súbita para proporcionar 229 mg del compuesto del título como una espuma incolora. EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; PM: calc.: 412,49

- 20 MS: enc.: 413,3 (MH+)

Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos 18 a 34) o que se pueden preparar de una manera conocida para el experto en la materia o de manera análoga o de manera similar a los ejemplos descritos en la presente memoria, los siguientes compuestos 2 a 17 y también compuestos de descritos no de manera explícita, relevantes adicionales se obtienen según el procedimiento como en el Ejemplo 1.

- 25 2. (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

EF: $C_{20}H_{25}N_3O_3$; PM: calc.: 355,44

MS: enc.: 356,3 (MH+)

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

- 30 EF: $C_{24}H_{25}N_3O_3S$; PM: calc.: 435,55

MS: enc.: 436,2 (MH+)

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

EF: $C_{19}H_{22}N_2O_4$; PM: calc.: 342,4

MS: enc.: 343,2 (MH+)

- 35 5. (2RS, 4aRS, 10bRS)-8,9-Dimetoxi-6-piridin-4-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

EF: $C_{20}H_{22}N_2O_3$; PM: calc.: 338,41

MS: enc.: 339,4 (MH+)

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

EF: $C_{20}H_{22}N_2O_3$; PM: calc.: 338,41

- 40 MS: enc.: 339,3 (MH+)

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

EF: $C_{24}H_{29}N_3O_4$; PM: calc.: 423,52

MS: enc.: 424,4 (MH+)

8. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-9-(1,1-difluoro-metoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
EF: C₂₁H₁₉F₂N₃O₄; PM: calc.: 415,4
MS: enc.: 416,2 (MH+)
- 5 9. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
EF: C₂₂H₂₁F₂N₃O₄; PM: calc.: 429,43
MS: enc.: 430,3 (MH+)
- 10 10. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
EF: C₂₁H₁₉F₂N₃O₄; PM: calc.: 415,4
MS: enc.: 416,3 (MH+)
11. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
EF: C₂₄H₂₇NO₅; PM: calc.: 409,49
MS: enc.: 410,3 (MH+)
12. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
EF: C₂₃H₂₅NO₅; PM: calc.: 395,46
MS: enc.: 396,2 (MH+)
- 20 13. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzotiazol-6-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
EF: C₂₃H₂₄N₂O₃S; PM: calc.: 408,52
MS: enc.: 409,2 (MH+)
14. (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-Dimetoxi-6-quinolin-6-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
EF: C₂₄H₂₄N₂O₃; PM: calc.: 388,47
MS: enc.: 389,4 (MH+)
- 25 15. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
EF: C₂₂H₂₁F₂NO₅; PM: calc.: 417,41
MS: enc.: 418,4 (MH+)
16. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
EF: C₂₂H₂₃N₃O₄; PM: calc.: 393,45
MS: enc.: 394,3 (MH+)
- 30 17. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
18. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico éster de ácido acético
- 35 Se suspenden 1,67 g de pentacloruro de fósforo en 5 ml de diclorometano. Se añaden 1,227 g de (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)metanoil]amino]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)ciclohexílico éster de ácido acético bruto (compuesto A1) disueltos en 15 ml de diclorometano y la mezcla de reacción agitada 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
40 producto bruto por cromatografía por desorción súbita para proporcionar 715 mg del compuesto del título.

EF: C₂₅H₃₀N₂O₆; PM: calc.: 454,53

MS: enc.: 455,2 (MH+)

5 Partiendo de los compuestos de partida apropiados, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos A2 a A17) o que se pueden preparar de una manera conocida para el experto en la materia o de manera análoga o de manera similar a los ejemplos descritos en la presente memoria, los siguientes compuestos 19 a 34 y también los compuestos similares descritos no de manera explícita, relevantes adicionales se obtienen según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

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

EF: C₂₂H₂₇N₃O₄; PM: calc.: 397,48

MS: enc.: 398,2 (MH+)

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

15 EF: C₂₆H₂₇N₃O₄S; PM: calc.: 477,59

MS: enc.: 478,2 (MH+)

21. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-6-isoxazol-5-il-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₁H₂₄N₂O₅; PM: calc.: 384,44

20 MS: enc.: 385,2 (MH+)

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

EF: C₂₂H₂₄N₂O₄; PM: calc.: 380,45

MS: enc.: 381,3 (MH+)

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

25 EF: C₂₂H₂₄N₂O₄; PM: calc.: 380,45

MS: enc.: 381,3 (MH+)

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

EF: C₂₆H₃₁N₃O₅; PM: calc.: 465,44

30 MS: enc.: 466,4 (MH+)

25. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-9-(1,1-difluoro-metoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₃H₂₁F₂N₃O₅; PM: calc.: 457,44

MS: enc.: 458,2 (MH+)

35 26. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₄H₂₃F₂N₃O₅; PM: calc.: 471,46

MS: enc.: 472,2 (MH+)

40 27. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₃ H₂₁ F₂ N₃ O₅; PM: calc.: 457,44

MS: enc.: 458,2 (MH⁺)

28. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₆H₂₉F₂NO₆; PM: calc.: 451,52

5 MS: enc.: 452,3 (MH⁺)

29. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₅H₂₇NO₆; PM: calc.: 437,5

MS: enc.: 438,2 (MH⁺)

10 30. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-benzotiazol-6-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₅H₂₆N₂O₄S; PM: calc.: 450,56

MS: enc.: 451,2 (MH⁺)

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

EF: C₂₆H₂₆N₂O₄; PM: calc.: 430,51

MS: enc.: 431,3 (MH⁺)

32. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

20 EF: C₂₄H₂₃F₂NO₆; PM: calc.: 459,48

MS: enc.: 460,3 (MH⁺)

33. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₄H₂₅N₃O₅; PM: calc.: 435,48

25 MS: enc.: 436,3 (MH⁺)

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

EF: C₂₂H₂₇N₃O₄; PM: calc.: 397,48

MS: enc.: 398,2 (MH⁺)

30 35. Éster metílico del ácido 5-((2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-piridin-2-carboxílico

Se agitan 532 mg de éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(6-ciano-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético (compuesto 44) y 248 mg de carbonato de cesio en 10 ml de metanol (se pueden añadir opcionalmente 2 ml de diclorometano) durante 19 h. Se retira el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía para proporcionar 434 mg del correspondiente iminoéster (masa calc. 409,49, encontrado MH⁺ 410,3). Se disuelven 183 mg del iminoéster en 15 ml de HCl 1 M y se agita durante 5 h. Se añade Na₂HPO₄ (pH = 10-11) y se extrae con diclorometano. Después de secado (Na₂SO₄) se retira el disolvente para proporcionar 161 mg del compuesto del título como una espuma incolora.

EF: C₂₃ H₂₆ N₂ O₅; PM: calc.: 410,47

40 MS: enc.: 411,3

36. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-Difluoro-etoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 45 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el

Ejemplo 1.

EF: C₂₃ H₂₆ F₂ N₂ O₅; PM: calc.: 448,47

MS: enc.: 449,3

- 5 37. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-Difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 46 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₂ H₂₄ F₂ N₂ O₄; PM: calc.: 418,44

MS: enc.: 419,2

- 10 38. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-Difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 47 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₅ H₂₉ F₂ N₃ O₄; PM: calc.: 473,52

- 15 MS: enc.: 474,3

39. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-Difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 48 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₁ H₂₂ F₂ N₂ O₃; PM: calc.: 388,42

- 20 MS: enc.: 389,3

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

Partiendo de compuesto 49 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

- 25 EF: C₂₂ H₂₅ F₂ N₃ O₅; PM: calc.: 449,46

MS: enc.: 450,2

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

- 30 Partiendo de compuesto 50 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₃ H₂₆ F₂ N₂ O₅; PM: calc.: 448,47

MS: enc.: 449,3

42. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 35 Partiendo de compuesto 51 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₂ H₂₆ N₂ O₅; PM: calc.: 398,46

MS: enc.: 399,4

43. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 40 Partiendo de compuesto 52 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₃ H₂₈ N₂ O₅; PM: calc.: 412,49

MS: enc.: 413,2

Partiendo de los correspondientes compuestos de partida, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos A18 a A26), los siguientes compuestos 44 a 52 se obtienen según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, se puede llevar a cabo la reacción de ciclización en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

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

EF: C₂₄H₂₅N₃O₄; PM: calc.: 419,48

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

EF: C₂₅ H₂₈ F₂ N₂ O₆; PM: calc.: 490,51

MS: enc.: 491,2

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

15 EF: C₂₄ H₂₆ F₂ N₂ O₅; PM: calc.: 460,48

MS: enc.: 461,2

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

EF: C₂₇ H₃₁ F₂ N₃ O₅; PM: calc.: 516,56

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

EF: C₂₃ H₂₄ F₂ N₂ O₄; PM: calc.: 430,46

MS: enc.: 431,3

25 49. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₄ H₂₇ F₂ N₃ O₆; PM: calc.: 491,50

MS: enc.: 492,2

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

30 EF: C₂₅ H₂₈ F₂ N₂ O₆; PM: calc.: 490,51

MS: enc.: 491,3

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

EF: C₂₄ H₂₈ N₂ O₆; PM: calc.: 440,5

35 MS: enc.: 441,3

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

EF: C₂₅ H₃₀ N₂ O₆; PM: calc.: 454,53

MS: enc.: 455,2

40 53. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 54 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el

Ejemplo 1.

EF: C₂₃ H₂₅ Cl F₂ N₂ O₅; PM: calc.: 482,92

MS: enc.: 483,2 / 485,2

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

Partiendo de compuesto A27 se obtiene el compuesto del título según al procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

EF: C₂₅ H₂₇ Cl F₂ N₂ O₆; PM: calc.: 524,95

- 10 MS: enc.: 525,3

55. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 68 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el ejemplo 1.

EF: C₂₀ H₂₃ N₃ O₃; PM: calc.: 353,42

- 15 MS: enc.: 354,3

56. (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 de compuesto 69 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el ejemplo 1.

EF: C₂₄ H₂₆ N₄ O₃; PM: calc.: 418,5

- 20 MS: enc.: 419,4

$[\alpha]^{20}_D = -84^\circ$

57. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 25 Partiendo de compuesto 70 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₆ H₃₃ N₃ O₃; PM: calc.: 435,57

MS: enc.: 436,4

58. Éster metílico del ácido 6-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-nicotínico

- 30 Partiendo de compuesto 71 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₃ H₂₆ N₂ O₅; PM: calc.: 410,47

MS: enc.: 411,3

$[\alpha]^{20}_D = -82^\circ$

- 35 59. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 72 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₁ H₂₅ N₃ O₄; PM: calc.: 383,45

MS: enc.: 384,3

- 40 60. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 73 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₃ H₂₉ N₃ O₆; PM: calc.: 443,5

MS: enc.: 444,3

- 5 61. (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 de compuesto 74 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₂ H₂₇ N₃ O₅; PM: calc.: 413,48

MS: enc.: 414,3

- 10 62. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(5-metil-pirazin-2-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 75 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₁ H₂₅ N₃ O₃; PM: calc.: 367,45

MS: enc.: 368,3

- 15 63. (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 76 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₂ H₂₇ N₃ O₅; PM: calc.: 413,48

MS: enc.: 414,3

- 20 $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$

64. (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 de compuesto 77 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₄ H₂₆ N₄ O₃; PM: calc.: 418,5

- 25 MS: enc.: 419,3

65. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 78 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₀ H₂₃ N₃ O₃; PM: calc.: 353,42

- 30 MS: enc.: 354,3

66. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 79 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₃ H₂₆ N₄ O₃; PM: calc.: 406,49

- 35 MS: enc.: 407,2

$[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$

67. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 40 Partiendo de compuesto 80 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₅ H₃₀ N₄ O₄; PM: calc.: 450,54

MS: enc.: 451,4

- 5 Partiendo de los correspondientes compuestos de partida, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos A28 a A40), los siguientes compuestos 68 a 80 se obtienen según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, se puede llevar a cabo la reacción de ciclización en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

68. 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

EF: C₂₂ H₂₅ N₃ O₄; PM: calc.: 395,46

- 10 MS: enc.: 396,3

69. 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

EF: C₂₆ H₂₈ N₄ O₄; PM: calc.: 460,54

MS: enc.: 461,3

- 15 70. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético

EF: C₂₈ H₃₅ N₃ O₄; PM: calc.: 477,61

MS: enc.: 478,4

- 20 71. Éster metílico del ácido 6-((2R,4aR,10bR)-2-acetoxi-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-nicotínico.

EF: C₂₅ H₂₈ N₂ O₆; PM: calc.: 452,51

MS: enc.: 453,3

72. 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.

- 25 EF: C₂₃ H₂₇ N₃ O₅; PM: calc.: 425,49

MS: enc.: 426,3

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

EF: C₂₅ H₃₁ N₃ O₇; PM: calc.: 485,54

- 30 MS: enc.: 486,3

74. 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.

EF: C₂₄ H₂₉ N₃ O₆; PM: calc.: 455,52

MS: enc.: 456,3

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

EF: C₂₃ H₂₇ N₃ O₄; PM: calc.: 409,49

MS: enc.: 410,3

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

EF: C₂₄ H₂₉ N₃ O₆; PM: calc.: 455,52

MS: enc.: 456,3

77. 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.

EF: C₂₆ H₂₈ N₄ O₄; PM: calc.: 460,55

5 MS: enc.: 461,3

78. 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

EF: C₂₂ H₂₅ N₃ O₄; PM: calc.: 395,46

MS: enc.: 396,3

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

EF: C₂₅ H₂₈ N₄ O₄; PM: calc.: 448,53

MS: enc.: 449,3

80. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

15 EF: C₂₇ H₃₂ N₄ O₅; PM: calc.: 492,58

MS: enc.: 493,4

81. (2S,4aS,10bS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

El compuesto del título se puede obtener por separación cromatográfica del correspondiente racemato (Ejemplo 1) usando una columna como se describe a continuación al final del capítulo "Compuestos finales".

20 EF: C₂₃ H₂₈ N₂ O₅; PM: calc.: 412,49

MS: enc.: 413,3

82. (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 Partiendo de compuesto 83 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1. Alternativamente, el compuesto del título se puede obtener por separación cromatográfica del correspondiente racemato (Ejemplo 1) usando una columna como se describe a continuación al final del capítulo "Compuestos finales".

EF: C₂₃ H₂₈ N₂ O₅; PM: calc.: 412,49

MS: enc.: 413,3

30 83. 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.

Partiendo de compuesto A41 se obtiene el compuesto del título según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

EF: C₂₅ H₃₀ N₂ O₆; PM: calc.: 454,53

35 MS: enc.: 455,3

84. (3SR,4aRS,10bRS)-8,9-Dimetoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-3-ol

Partiendo de compuesto 85 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: C₂₀ H₂₂ N₂ O₃; PM: calc.: 338,41

40 MS: enc.: 339,3

85. Éster (3SR,4aRS,10bRS)-8,9-dimetoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-3-ílico de ácido acético.

Partiendo de compuesto A42 se obtiene el compuesto del título según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

EF: $C_{22}H_{24}N_2O_4$; PM: calc.: 380,45

5 MS: enc.: 381,3

86. (2R,4aR,10bR)-6-(4-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo de compuesto 87 se obtiene el compuesto del título de una manera análoga a como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{23}H_{27}ClN_2O_5$; PM: calc.: 446,94

10 MS: enc.: 447,3

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

Partiendo de compuesto A41 se obtiene el compuesto del título según el procedimiento como en el Ejemplo 83 como producto secundario.

15 EF: $C_{25}H_{29}ClN_2O_6$; PM: calc.: 488,97

MS: enc.: 489,2

20 Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos 96 a 103) o que se pueden preparar de una manera conocida para el experto en la materia o de manera análoga o de manera similar a los ejemplos descritos en la presente memoria, los siguientes compuestos 88 a 95 y también los compuestos similares descritos no de manera explícita, relevantes adicionales se obtienen según el procedimiento como en el Ejemplo 1.

88. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

$C_{22}H_{26}N_2O_3S$ Calc.: 398,53

Encontrado (MH⁺): 399,2

25 89. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

$C_{22}H_{27}N_3O_3S$

Calc.: 413,54

Encontrado (MH⁺): 414,2

90. (2R,4aR,10bR)-6-(5-Cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

30 $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$

Calc.: 433,96

Encontrado (MH⁺): 434,2 y 436,2

91. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

$C_{22}H_{26}N_2O_4$

35 Calc.: 382,46

Encontrado (MH⁺): 383,2

92. 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.

$C_{22}H_{26}N_2O_4$ Calc.: 382,46

Encontrado (MH⁺): 383,2

40 93. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.

$C_{22}H_{26}N_2O_4$ Calc.: 382,46

Encontrado (MH+): 383,3

94. (2R,4aR,10bR)-6-(4-Cloro-2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol.

5 $C_{22}H_{27}ClN_4O_3$

Calc.: 430,94

Encontrado (MH+): 431,3 y 433,2

95. (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 $C_{23}H_{30}N_4O_4$

Calc.: 426,52

Encontrado (MH+): 427,3

15 Partiendo de los correspondientes compuestos de partida, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos A43 a A50), los siguientes compuestos 96 a 103 se obtienen según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

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

$C_{24}H_{28}N_2O_4S$

20 Calc.: 440,57

Encontrado (MH+): 441,2

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

$C_{24}H_{29}N_3O_4S$ Calc.: 455,58

25 Encontrado (MH+): 456,2

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

$C_{23}H_{26}ClN_3O_4S$

Calc.: 476,00

30 Encontrado (MH+): 476,2 y 478,1

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

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424,50

35 Encontrado (MH+): 425,3

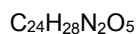
100. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424,50

40 Encontrado (MH+): 425,3

101. 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.



Calc.: 424,50

5 Encontrado (MH+): 425,2

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

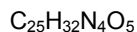
Se obtiene el compuesto del título de compuesto A50 en las condiciones de ciclización usadas.



10 Calc.: 472,98

Encontrado (MH+): 473,3 y 475,2

103. 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.



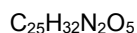
15 Calc.: 468,56

Encontrado (MH+): 469,3

Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos 111 a 117) o que se pueden preparar de una manera conocida para el experto en la materia o de manera análoga o de manera similar a los ejemplos descritos en la presente memoria, los siguientes compuestos 104 a 110 se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 1.

20

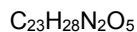
104. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-Dietoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol



Calc.: 440,54

Encontrado (MH+): 441,3

25 105. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

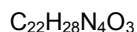


Calc.: 412,49

Encontrado (MH+): 413,3

106. (2R,4aR,10bR)-6-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

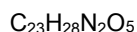
30



Calc.: 396,49

Encontrado (MH+): 397,3

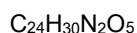
107. (2R,4aR,10bR)-6-(5,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol



35

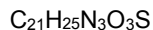
Calc.: 412,49

108. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-6-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol



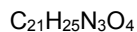
Calc.: 426,52

109. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol



Calc.: 399,52

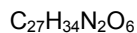
5 110. 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-pirimidin-2-ona.



Calc.: 383,45

10 Partiendo de los correspondientes compuestos de partida, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos A51 a A57), los siguientes compuestos 111 a 117 se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

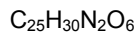
111. Éster (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dietoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.



15 Calc.: 482,58

Encontrado (MH⁺): 483,3

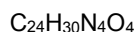
112. Éster (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.



20 Calc.: 454,53

Encontrado (MH⁺): 455,3

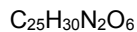
113. Éster (2R,4aR,10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.



25 Calc.: 438,53

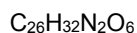
Encontrado (MH⁺): 439,3

114. 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.



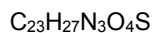
30 Calc.: 454,53

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



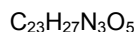
Calc.: 468,55

35 116. 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.



Calc.: 441,55

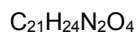
40 117. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.



Calc.: 425,49

- 5 Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos 121 a 123) o que se pueden preparar de una manera conocida para el experto en la materia o de manera análoga o de manera similar a los ejemplos descritos en la presente memoria, los siguientes compuestos 118 a 120 se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 1.

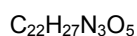
118. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol



Calc.: 368,44

- 10 Encontrado (MH+): 369,3

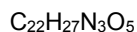
119. (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-Dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol



Calc.: 413,48

Encontrado (MH+): 414,3

- 15 120. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol



Calc.: 413,48

Encontrado (MH+): 414,3

- 20 Partiendo de los correspondientes compuestos de partida, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos A58 a A60), los siguientes compuestos 121 a 123 se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

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

- 25 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$

Calc.: 410,47

Encontrado (MH+): 411,3

122. 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.

- 30 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$

Calc.: 455,52

Encontrado (MH+): 456,3

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

- 35 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$

Calc.: 455,52

Encontrado (MH+): 456,3

- 40 Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos 143 a 160) o que se pueden preparar de una manera conocida para el experto en la materia o de manera análoga o de manera similar a los ejemplos descritos en la presente memoria, los siguientes compuestos 124 a 142 se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 1.

124. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-piridin-4-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 $C_{21}H_{24}N_2O_3$
 Calc.: 352,44
 Encontrado (MH+): 353,3
- 5 125. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 $C_{21}H_{24}N_2O_3$
 Calc.: 352,44
 Encontrado (MH+): 353,3
126. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 10 $C_{25}H_{31}N_3O_4$
 Calc.: 437,54
 Encontrado (MH+): 438,4
127. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-Difluoro-metoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 15 $C_{22}H_{24}F_2N_2O_5$
 Calc.: 434,44
 Encontrado (MH+): 435,3
128. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-Difluoro-metoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 20 $C_{22}H_{24}F_2N_2O_5$
 Calc.: 434,44
 Encontrado (MH+): 435,2
129. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 25 $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$
 Calc.: 415,4
 Encontrado (MH+): 416,3
130. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 $C_{22}H_{27}N_3O_5$
 30 Calc.: 413,48
 Encontrado (MH+): 414,2
131. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-Cloro-2,6-bis-dimetilamino-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 $C_{24}H_{32}ClN_5O_3$
 35 Calc.: 474,01
 Encontrado (MH+): 474,2 / 476,3
132. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- $C_{20}H_{23}N_3O_3$
 Calc.: 353,42
 Encontrado (MH⁺): 354,2
 133. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 5 $C_{20}H_{23}N_3O_3$
 Calc.: 353,42
 Encontrado (MH⁺): 354,3
 134. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-Cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 10 $C_{25}H_{29}ClN_2O_4$
 Calc.: 456,97
 Encontrado (MH⁺): 457,3 / 459,3
 135. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 $C_{24}H_{26}N_4O_3$
- 15 Calc.: 418,5
 Encontrado (MH⁺): 419,3
 136. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 $C_{24}H_{26}N_4O_3$
 Calc.: 418,5
- 20 Encontrado (MH⁺): 419,2
 137. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,2,3]tiadiazol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 $C_{22}H_{23}N_3O_3S$
 Calc.: 409,51
 Encontrado (MH⁺): 410,1
- 25 138. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-3-il]-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridin-2-ol
 $C_{27}H_{35}N_3O_3$
 Calc.: 449,6
 Encontrado (MH⁺): 450,2
- 30 139. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
 $C_{22}H_{26}N_2O_4$
 Calc.: 382,46
 Encontrado (MH⁺): 383,2
 140. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8metoxi-6-(1-metil-1-H-benzotriazol-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 35 $C_{23}H_{26}N_4O_3$
 Calc.: 406,49

Encontrado (MH⁺): 407,2

141. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-quinoxalin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

C₂₄ H₂₅ N₃ O₃

Calc.: 403,49

5 Encontrado (MH⁺): 404,2

142. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

C₂₃ H₂₇ Cl N₂ O₅

Calc.: 446,94

10 Encontrado (MH⁺): 447,3

Partiendo, a menos que se indique de otro modo, de los correspondientes compuestos de partida, que se pueden preparar – de una manera conocida por el experto en la materia - de manera análoga o de manera similar a los compuestos de partida descritos en la presente memoria a continuación, los siguientes compuestos 143 a 160 se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

15

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

C₂₃H₂₆N₂O₄

Calc.: 394,47

20 Encontrado (MH⁺): 395,3

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

C₂₃H₂₆N₂O₄

Calc.: 394,47

25 Encontrado (MH⁺): 395,3

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

C₂₇H₃₃N₃O₅

Calc.: 479,58

30 Encontrado (MH⁺): 480,4

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

C₂₄H₂₆F₂N₂O₆

Calc.: 476,48

35 Encontrado (MH⁺): 477,4

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

C₂₄H₂₆F₂N₂O₆

Calc.: 476,48

Encontrado (MH⁺): 477,3

148. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

5 149. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

$C_{24}H_{29}N_3O_6$

Calc.: 455,52

Encontrado (MH⁺): 456,2

10 150. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-cloro-2,6-bis-dimetilamino-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

Se obtiene el compuesto del título de éster (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(bis-dimetilamino-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético en las condiciones de ciclización usadas.

$C_{26}H_{34}ClN_5O_4$

Calc.: 516,04

15 Encontrado (MH⁺): 516,3 / 518,3

151. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

$C_{22}H_{25}N_3O_4$

Calc.: 395,46

20 Encontrado (MH⁺): 396,2

152. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

$C_{22}H_{25}N_3O_4$

Calc.: 395,46

25 Encontrado (MH⁺): 396,2

153. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

Se obtiene el compuesto del título de éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético en las condiciones de ciclización usadas.

30 $C_{27}H_{31}ClN_2O_5$

Calc.: 499,01

Encontrado (MH⁺): 499,2 / 501,2

154. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-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.

35 $C_{26}H_{28}N_4O_4$

Calc.: 460,54

Encontrado (MH⁺): 461,3

155. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-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.

40 $C_{26}H_{28}N_4O_4$

Calc.: 460,54

Encontrado (MH⁺): 461,3

156. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-benzo[1,2,3]tiadiazol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

5 C₂₄H₂₅N₃O₄S

Calc.: 451,55

Encontrado (MH⁺): 452,1

157. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-3-il]-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

10 C₂₉H₃₇N₃O₄

Calc.: 491,64

Encontrado (MH⁺): 492,3

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

15 C₂₄H₂₈N₂O₅

Calc.: 424,5

Encontrado (MH⁺): 425,2

159. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

20 C₂₅H₂₈N₄O₄

Calc.: 448,53

Encontrado (MH⁺): 449,2

160. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-quinoxalin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético.

25 C₂₆H₂₇N₃O₄

Calc.: 445,52

Encontrado (MH⁺): 446,3

Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o se describen de manera explícita a continuación (compuestos 163 a 164) o que se pueden preparar de una manera conocida para el experto en la materia o de manera análoga o de manera similar a los ejemplos descritos en la presente memoria, los siguientes compuestos 161 a 162 se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 1.

30

161. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-Difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

162. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-Difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

35 Partiendo de los correspondientes compuestos de partida, que se pueden preparar - de una manera conocida para el experto en la materia - de manera análoga o de manera similar a los compuestos de partida descritos en la presente memoria a continuación, los siguientes compuestos 163 a 164 se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis tal como por ej., tetracloruro de estaño.

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

C₂₂H₂₂F₂N₂O₄

Calc.: 416,43

Encontrado (MH⁺): 417,3

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

5 C₂₆H₂₉F₂N₃O₅

Calc.: 501,53

Encontrado (MH⁺): 502,4

165. Ácido 5-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4^a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-piridin-2-carboxílico

10 De manera análoga como se describe para el Ejemplo 35 se convierte éster (2R,4aR,10bR)-6-(6-ciano-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a, 10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético (compuesto 172) en una primera etapa en el correspondiente iminoéster éster metílico del ácido 5-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-piridin-2-carboximídico.

15 En una segunda etapa, se disuelven 443 mg (1,08 mmoles) de éster metílico de ácido 5-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-piridin-2-carboximídico en 3 ml de THF. Se añade una disolución de 51 mg (2,16 mmoles) LiOH.H₂O y se agita la disolución a 60°C durante 18 h. El pH se ajusta a 5 usando ácido fosfórico y Hidrogenofosfato de disodio. Se retira el disolvente y se extrae el residuo sólido con cloroformo / metanol. Después de separar por filtración y retirar los compuestos volátiles se obtienen 350 mg (82%) del compuesto del título.

20 C₂₂ H₂₄ N₂ O₅

Calc.: 396,45

Encontrado (MH⁺): 397,2

166. (2S,4aS,10bS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

25 El compuesto del título se puede obtener por separación cromatográfica del correspondiente racemato (Ejemplo 42) usando una columna como se describe a continuación al final del capítulo "Compuestos finales".

C₂₂ H₂₆ N₂ O₅

Calc.: 398,46

Encontrado (MH⁺): 399,3

167. (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4^a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

30 El compuesto del título se puede obtener por separación cromatográfica del correspondiente racemato (Ejemplo 42) usando una columna como se describe a continuación al final del capítulo "Compuestos finales".

C₂₂ H₂₆ N₂ O₅

Calc.: 398,46

Encontrado (MH⁺): 399,2

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

Partiendo de compuesto A61 el compuesto del título se puede obtener de manera análoga al Ejemplo 44.

169. (3SR,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-3-ol

Partiendo de compuesto 170 el compuesto del título se puede obtener de manera análoga al Ejemplo 1.

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

Partiendo de los compuestos de partida apropiados mencionados a continuación el compuesto del título se puede obtener de manera análoga al ejemplo 85.

Partiendo de los compuestos apropiados mencionados anteriormente y el ácido apropiado se pueden obtener las correspondientes sales, por ejemplo, según los siguientes procedimientos generales o de manera análoga o de manera similar a los mismos:

- 5 Se disuelve aproximadamente 1 g de la base libre en aproximadamente 10 ml de un disolvente adecuado a temperatura ambiente. A esta disolución se añade 1,1 eq. del ácido apropiado en una porción con agitación. La mezcla se agita durante la noche mientras precipita la sal. Se separa por filtración la sal, se lava con aproximadamente 2 ml del disolvente adecuado y se seca durante la noche a aproximadamente 50°C a vacío. Así, por ejemplo, en el caso de ácido clorhídrico un disolvente éter o alcohol (por ej., dioxano, THF, dietil éter, metanol, etanol o similar) o en el caso de ácidos orgánicos, tales como por ej., ácido fumárico, tartárico u oxoglutarico, puede ser adecuado un disolvente cetona (por ej., acetona).

Las siguientes sales se obtienen según el procedimiento ya mencionado o de manera análoga o de manera similar al mismo:

- Hidrocloreto 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 Hidrocloreto de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- Hidrocloreto 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
- Hidrocloreto 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 Hidrocloreto 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
- Hidrocloreto de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- Hidrocloreto 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
- Hidrocloreto de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 25 Hidrocloreto 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
- Hidrocloreto 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
- Hidrocloreto de (2R,4aR,10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 30 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-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
- 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
- 35 Sulfato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- Sulfato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- Sulfato de (2R,4aR,10bR)-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
- 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 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 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
- 30 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
- 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
- 35 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
- 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
- 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
- 40 L-tartrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- L-tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- L-tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(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-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 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
- 5 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
- 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
- 10 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
- 15 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.: inicio de la descomposición a 107°C
- 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
- 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
- 20 D-tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 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
- 25 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
- 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
- 30 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
- 35 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
- Meso-tartrato de (2R,4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 40 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

5 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 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 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

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

15 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

20 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

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

25 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

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

30 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

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

35 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.: inicio de la descomposición a 172°C

40 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

- 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
- 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
- 5 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
- 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
- 10 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
- 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
- 15 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
- 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
- 20 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
- 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
- 25 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 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
- 30 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.: inicio de la descomposición a 110°C (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol
- 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
- 35 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
- 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
- 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
- 40 Oxoglutarato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

- 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
- 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
- 5 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
- 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
- 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
- 10 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
- 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
- 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
- 15 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
- 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
- 20 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
- 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
- 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
- 30 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
- 35 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
- 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
- 40 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.

Opcionalmente las sales 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.

5 Separación cromatográfica:

Alternativamente a los procedimientos de síntesis descritos anteriormente usando compuestos de partida enantioméricamente puros, los compuestos finales enantioméricamente puros de fórmula I, en que cualquier R41 o R51 es hidrógeno, se pueden obtener a partir de los correspondientes racematos por separación cromatográfica, que se puede proporcionar con una o más de las siguientes columnas quirales:

10 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;

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

15 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.

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

- 20 Se ponen 555 mg de ácido 2,6-dimetoxinicotínico y 581 mg de hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en un matraz en nitrógeno. Se añaden 778 mg de éster (1 RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)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 a la capa orgánica con
- 25 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 usan para las siguientes etapas sin más purificación.

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

- 30 Partiendo de los ácidos heteroarilcarboxílicos comercialmente disponibles o conocidos en la técnica apropiados y el compuesto B1, B2, B3, B4 o B5 apropiado los compuestos de partida descritos no de manera explícita, relevantes, adicionales análogos al compuesto A1, que también se usan para proporcionar por la etapa de ciclización ya mencionada los compuestos mencionados anteriormente, se obtienen según el procedimiento como en el Ejemplo A1.

- 35 Los siguientes compuestos se pueden preparar a partir de los compuestos de partida apropiados mencionados a continuación y los ácidos heteroarilcarboxílicos comercialmente disponibles o conocidos en la técnica apropiados, de una manera según el Ejemplo A1.

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

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

- 40 A3. Éster (1 RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

PM: calc.: 495,60 MS: enc: 496,0

A4. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-isoxazol-5-il-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético

PM: calc.: 402,45 MS: enc: 402,8

- 45 A5. Éster (1 RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-piridin-4-il-metanoil)-amino]- ciclohexílico de ácido acético

PM calc.: 398,46 MS: enc: 399,2

- A6. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-piridin-3-il-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 398,46 MS: enc: 399,2
- A7. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
5 PM calc.: 483,57 MS: enc: 484,4
- A8. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 475,45 MS: enc: 475,9
- A9. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexílico de ácido acético
10 PM calc.: 489,48 MS: enc: 489,9
- A10. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 475,45 MS: enc: 476,0
- A11. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético
15 PM calc.: 469,54 MS: enc: 470,1
- A12. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético
20 PM calc.: 455,51 MS: enc: 456,1
- A13. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-benzotiazol-6-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 468,58 MS: enc: 469,0
- A14. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-quinolin-6-il-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
25 PM calc.: 448,52 MS: enc: 449,3
- A15. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanoil)-amino]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 477,47 MS: enc: 478,0
- A16. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético
30 PM calc.: 453,50 MS: enc: 454,0
- A17. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 415,49 MS: enc: 416,1
- A18. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-(6-ciano-piridin-3-il)-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético
35
- A19. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 508,52 MS: enc: 509,1
- A20. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-(2-metoxi-piridin-3-il)-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
40 PM calc.: 478,50 MS: enc: 479,1

- A21. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)- 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico de ácido acético
PM calc.: 533,58 MS: enc: 534,3
- 5 A22. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-piridin-3-il-metanoil)-amino]- ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 448,47
- A23. Éster (1 RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metanoil)-amino]- ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 509,51
- 10 A24. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-3-metoxi-fenil]-4-[(1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 508,52 MS: enc: 509,2
- A25. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil)-amino]- ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 458,52 MS: enc: 459,1
- 15 A26. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)- ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 472,54 MS: enc: 473,1
- 20 A27. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-{5-(2,2-difluoro-etoxi)-2-[1-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-metanoil]-4-metoxi-fenil}-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 508,52
- A28. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirimidin-5-il-metanoil)-amino]- ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 413,48 MS: enc: 414,1
- 25 A29. 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
PM calc.: 478,55
- A30. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 495,62 MS: enc: 496,2
- 30 A31. Éster metílico del ácido 6-[(1R,2R,4R)-4-acetoxi-2-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilcarbamoil]-nicotínico
PM calc.: 470,53 MS: enc: 471,2
- A32. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 443,50 MS: enc: 444,2
- 35 A33. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-(2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 503,65 MS: enc: 504,2
- A34. Éster (1R,3R,4R)-4-[(1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético
PM calc.: 473,53 MS: enc: 474,2
- 40 A35. Éster (1R,3R,4R)-4-[(1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

PM calc.: 427,50 MS: enc: 428,2

A36. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

PM calc.: 473,53 MS: enc: 474,1

5 A37. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

PM calc.: 478,55 MS: enc: 479,3

A38. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirazin-2-il-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético

PM calc.: 413,48 MS: enc: 414,2

10 A39. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirazin-2-il-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético

PM calc.: 466,54

A40. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

PM calc.: 510,60 MS: enc: 511,2

15 A41. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

PM calc.: 472,54 MS: enc: 473,2

A42. Éster (1SR,3RS,4RS)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[(1-piridin-3-il-metanoil)-amino]-ciclohexílico de ácido acético

PM calc.: 398,46 MS: enc: 399,2

20 A43. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

A44. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

25 A45. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

A46. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(2-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

A47. 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

30 A48. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

A49. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(2-dimetilamino-4-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

35 A50. 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

A51. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(4,6-dietoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

A52. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

40 A53. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

A54. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

A55. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

A56. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

5 A57. 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

A58. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(6-hidroxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

10 A59. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

A60. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[[1-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino]-ciclohexílico de ácido acético

A61. Éster (1R,3R,4R)-4-[[1-(6-ciano-piridin-3-il)-metanoil]-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético

15 Se pueden preparar compuestos de partida relevantes adicionales para los ejemplos finales mencionados anteriormente a partir de los compuestos de partida apropiados mencionados a continuación y los ácidos heteroarilcarboxílicos comercialmente disponibles o conocidos en la técnica apropiados de una manera según el Ejemplo A1.

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

20 Partiendo de compuesto C1 mencionado a continuación, se obtiene el compuesto del título de manera análoga al procedimiento como en el Ejemplo B2.

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

MS: 308,0 (MH⁺)

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

25 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 sin 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) + 0,1% de Dietilamina): Tiempo de Retención: 6,54 min.

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

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

35 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.

Se añade disolución B a disolución A y se deja durante 48 horas. Se separa por filtración el sólido y se lava con un poco de acetato de isopropilo para proporcionar después de secado 32,48 g de cristales incoloros con una relación de los enantiómeros de 97:3 a favor del compuesto del título. P. f.: 165-167°C.

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

45 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, preparado a partir de 16,8 g de polvo de cinc y 920 mg de acetato de cobre (II) monohidratado en ácido acético, se calienta para hacer hervir 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 calienta para hacer hervir a reflujo la mezcla resultante durante 15 min más. Se separa el precipitado por filtración con succión y se elimina el disolvente. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo /acetato de etilo/trietil-amina en la relación 2/7/1 y concentración de las correspondientes fracciones eluidas proporciona 5,13 g (55% del teórico) del compuesto del título como un aceite pardo pálido. R_f = 0,35 (éter de petróleo/acetato de etilo/trietilamina = 2/7/1)

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

Partiendo de compuesto C3 mencionado a continuación, se obtiene el compuesto del título de manera análoga al procedimiento como en el Ejemplo B2.

EF: C₁₆H₂₁F₂NO₄; PM: 329,35

5 MS: 330,0 (MH⁺)

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

Partiendo de compuesto C4 mencionado a continuación, se obtiene el compuesto del título de manera análoga al procedimiento como en el Ejemplo B2.

EF: C₁₆H₂₁F₂NO₄; PM: 329,35

10 MS: 330,0 (MH⁺)

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

Partiendo de compuesto C5 mencionado a continuación, se obtiene el compuesto del título de manera análoga al procedimiento como en el Ejemplo B2.

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

15 Se obtiene el compuesto del título de su sal de piroglutamato (compuesto B5b) de manera análoga a como se describe para el compuesto B1a usando disolución de hidrogenocarbonato de sodio.

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

20 Se disuelven 343 mg (1,00 mmoles) de éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexílico de ácido acético (compuesto B5) en 3 ml de isopropanol. Se añade una disolución de 103 mg (0,80 mmoles) de ácido L-piroglutámico en 2 ml de isopropanol. Después de filtrar y secar se aíslan 162 mg del piroglutamato con una relación enantiomérica de 97 : 3 a favor del compuesto del título.

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

25 Se disuelven 3,0 g (7,36 mmoles) de éster (1SR,3RS,4RS)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexílico de ácido acético (compuesto C6) en 6 ml de HCl 4 M en dioxano y se agita durante 30 min. Después de eliminación del disolvente se disuelve el residuo en diclorometano y se añaden cuidadosamente 25 ml de disolución sat. de NaH-CO₃. Después de separación de fases, reextracción de la capa acuosa y secado de las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) se retira el disolvente para proporcionar 2,25 g del compuesto del título.

EF: C₁₇H₂₅N O₄; PM: 307,39 MS: 308,1 (MH⁺)

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

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

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

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

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

40 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 eliminación del disolvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo en la relación 2/1. La concentración de las correspondientes fracciones eluidas proporciona 10,37 g (89% del teórico) del compuesto del título como un aceite. R_f = 0,32 (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1)

Partiendo de los compuestos de partida mencionados a continuación, lo siguiente se obtiene según el procedimiento como en el Ejemplo C2:

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

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

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

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

5 Se disuelven 22,64 g (65 mmoles) de éster terc-butílico del ácido [(1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexenil]-carbámico (compuesto D6) en 180 ml de THF y se añaden 50 ml de BH_3 (disolución 1 M en THF) gota a gota (30 min). Después de agitar durante 2 h se enfría la mezcla usando un baño de hielo y se añade una mezcla de 30 ml de H_2O_2 (30%) y 60 ml de NaOH acuoso (3 M). La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 400 ml de agua y 200 ml de diclorometano. Después de separación de fases, reextracción de la capa acuosa y secado de las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) se retira el disolvente y se usa el producto bruto (23,42 g, mezcla de los dos regioisómeros mencionados - 2:1 a favor del compuesto del título) directamente sin más purificación.

10 Después se disuelve el material bruto de antes en 50 ml de piridina. Se añaden 50 mg de 4-dimetilaminopiridina y 60 ml de anhídrido acético y se agita la mezcla durante 90 min a 100°C. Se retiran los disolventes y el anhídrido acético (disolución sat. de NaHCO_3). La purificación mediante cromatografía proporciona 9,4 g del compuesto del título como espuma incolora.

15 EF: C22 H33 N O6; PM: 407,51

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

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

El compuesto del título se puede obtener a partir de compuesto D7 de manera análoga a como se describe para el compuesto C6.

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

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

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

25 Se disuelven 10 g de (1RS,3RS,4SR)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol (compuesto E2) en 170 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto. Se añaden 14,3 ml de una disolución al 30% de metanolato de sodio en metanol gota a gota.

30 Después de adición completa, se continúa con agitación durante 10 min y se añade una mezcla que consiste en 85% de ácido fosfórico 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 retiran 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 más purificación en la siguiente etapa.

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

P. f.: 126-127°C

35 Partiendo de los compuestos de partida apropiados mencionados a continuación, se obtiene lo siguiente según el procedimiento como en el Ejemplo D2:

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

D4. (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanol

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

40 D6. Éster terc-butílico del ácido [(1 RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexenil]-3-carbámico

Partiendo de (1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexenilamina (compuesto E6) se obtiene el compuesto del título de manera análoga a como se describe para el compuesto D7.

EF: C20 H29 N O4; PM: 347,46, MS: 370,1 (Mna+)

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

45 Se agitan 15,18 g (65,06 mmoles) de ($\pm$)-cis-6-(3,4-dimetoxifenil)-ciclohex-3-enilamina (compuesto E7) y 14,21 g (65,11 mmoles) de Boc_2O en diclorometano durante 2,5 h, después se retira el disolvente y se cristaliza el residuo de

acetato de etilo/n-heptano para proporcionar 19,1 g del compuesto del título.

EF: C₁₉H₂₇N O₄; PM: 333,43, MS: 334,2 (MH⁺)

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

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

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

10 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 de tampón de fosfato. Se continúa con agitación 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 relación 1/1 para proporcionar 10,18 g (60% del teórico) del compuesto del título.

15 EF: C₁₄H₁₉NO₅; PM: 281,31

MS: 299,1 (MNH₄⁺)

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

P. f.: 139-141°C

20 Partiendo de los compuestos de partida apropiados mencionados a continuación, se obtiene lo siguiente según el procedimiento como en el Ejemplo E2:

E3. (1RS,3RS,4SR)-3-[4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanol

E4. (1RS,3RS,4SR)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanol

E5. (1RS,3RS,4SR)-3-(3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclohexanol

E6. (1RS,6RS)-6-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enilamina

25 Partiendo de 2-etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6RS)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno (compuesto F6) se obtiene el compuesto del título de manera análoga como se describe para el compuesto E7.

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

30 Se disuelven 40 g de (±)-cis-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil)benceno (compuesto F7) en 400 ml de etanol y se añaden 40 g de polvo de cinc. Después de calentar a temperatura de ebullición, se añaden gota a gota 65 ml de ácido acético glacial. Después, se filtra y se concentra la mezcla de reacción. Se redisuelve el residuo en ácido clorhídrico diluido y se extrae con tolueno. Se alcaliniza la capa acuosa usando disolución 6 N de hidróxido de sodio y se extrae varias veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas de la extracción alcalina se secan usando sulfato de sodio y se concentra. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. Se obtienen 11,5 g del compuesto del título.

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

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

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

40 Se ponen 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. en un autoclave, donde la mezcla se agita a 140°C durante 2 días y después se enfría. Después de adición de 1.000 ml de acetato de etilo, se dejan caer 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 secan sobre sulfato de magnesio y se retiran los disolventes a presión reducida para proporcionar 150 g del compuesto del título bruto.

45 Se realiza más purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo en la relación 1/1 como eluyente para proporcionar 81,5 g (67% del teórico) del compuesto del título puro.

EF: C₁₄H₁₇NO₅; PM: 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

- 5 Partiendo de los compuestos de partida apropiados mencionados a continuación, se obtiene lo siguiente según el procedimiento como en el Ejemplo F2:

F3. (3RS,4SR)-3-[4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanona

F4. (3RS,4SR)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexanona

F5. (3RS,4SR)-3-(3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclohexanona

- 10 F6. 2-Etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6RS)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno

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

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

- 15 Se disuelven 10,0 g de (±)-trans-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil)benceno (compuesto G7) y 20,0 g de hidróxido de potasio en 150 ml de etanol y 35 ml de dimetilformamida. Una disolución de 17,5 ml de Ácido sulfúrico conc. en 60 ml de etanol se añaden después gota a gota de manera que la temperatura interna no excede de 4°C. Después de agitar durante 1 h, se añade la mezcla a 1 l de agua de hielo, se separa el precipitado por filtración con succión, se lava con agua y se seca y se recristaliza el producto bruto en etanol. Se obtienen 8,6 g del compuesto del título de p. f. 82,5-84°C.

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

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

G2. 3,4-Dimetoxi-ω-nitroestireno

- 25 Se calientan 207,0 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído, 100,0 g de acetato de amonio y 125 ml de nitrometano a ebullición durante 3-4 h en 1,0 l de ácido acético glacial. Después de enfriamiento 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.

- 30 Partiendo de los compuestos de partida, que son conocidos en la técnica o que se pueden obtener de manera análoga a compuestos conocidos en la técnica o según procedimientos conocidos en la técnica (tal como por ej., como se describe en la patente internacional WO 95/01338 o de manera análoga o de manera similar a los mismos) los siguientes compuestos se obtienen según el procedimiento como en el Ejemplo G2:

G3. 4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-ω-nitroestireno

G4. 3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-ω-nitroestireno

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

- 35 Se obtiene el compuesto del título partiendo de 3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto H1) según el procedimiento como en el Ejemplo G2.

P. f.: 164-165°C

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

- 40 Partiendo de 3-etoxi-4-metoxi-ω-nitroestireno (compuesto G1) se obtiene el compuesto del título de manera análoga como se describe para el compuesto G7.

G7. (±)-trans-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil)benceno

Se suspenden 50,0 g de 3,4-dimetoxi-ω-nitroestireno (compuesto G2) y 1,0 g (9,1 mmoles) de hidroquinona en 200 ml de Tolueno abs. y se tratan a -70°C con 55,0 g (1,02 moles) de 1,3-butadieno líquido. La mezcla se agita a 160°C durante 6 días en un autoclave y después se enfría. Algo del disolvente se retira en un evaporador rotatorio y se

separa por filtración el precipitado resultante con succión y se recrystaliza en etanol. P. f.: 113,5-115,5°C.

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

- 5 Se ponen 10,04 g de isovainillina y 15,5 g de carbonato de potasio en un autoclave. Se añaden 50 ml de DMF así como 12,44 g de 2-bromo-1,1-difluoroetano. Se cierra el autoclave y se calienta a 60°C durante 20 h. Después los sólidos se separan por filtración y se lavan con 120 ml de DMF. Aproximadamente 120 ml del disolvente se separan por destilación y se vierte el residuo sobre 200 ml de hielo/agua, donde precipita el producto. Después de agitar la suspensión durante 30 minutos se separa por filtración el producto y se seca para proporcionar 13,69 g del producto deseado. P. f.: 66-68°C

Utilidad comercial

- 10 Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacológicas útiles que los hacen industrialmente utilizables. Como inhibidores de la nucleótido cíclico fosfodiesterasa selectiva (PDE) (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 velocidad respiratoria o de su actividad respiratoria) y para la eliminación de la disfunción eréctil debido a su acción dilatadora vascular, pero por
15 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 las 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,
20 una buena absorción entérica (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
25 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 soriasis (vulgaris), eccema por contacto tóxica y alérgica, eccema atópica, eccema seborreica, Liqueur simple, eritema solar, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y generalizadas, 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
35 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 se basan en falsas reacciones alérgicas y/o crónicas, inmunológicas 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 muscular de los inhibidores de la PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólicos de los riñones y de los uréteres en relación con piedras en el riñón. Además, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la diabetes insípida y afecciones asociadas a inhibición metabólica cerebral, tal como senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), deficiencia de la memoria asociada a la enfermedad de Parkinson o demencia multiinfarto 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.

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

La invención además se refiere 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.
55

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 la PDE4, tales como, por ejemplo, aquéllos mencionados en la memoria descriptiva de esta invención o aquéllos 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 que tiene actividad inhibidora de la PDE4.

5 La invención además se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas que comprenden uno o más de los compuestos según la invención.

La invención también se refiere además a composiciones que comprenden uno o más compuestos según esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones se pueden usar en terapia, tales como por ej., para tratar, prevenir o mejorar una o más de las mencionadas enfermedades.

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

15 Adicionalmente, la invención se refiere a un artículo de fabricación, que comprende material de embalaje y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de embalaje, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para antagonizar los efectos de la nucleótido cíclico fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4), mejorar los síntomas de un trastorno mediado por la PDE4 y en el que el material de embalaje comprende una etiqueta o inserto de embalaje que indica que el agente farmacéutico es útil para prevenir o tratar trastornos mediados por la PDE4 y en el que dicho agente farmacéutico comprende uno o más compuestos de la fórmula 1 según la invención. El material de embalaje, la etiqueta y el inserto de embalaje es de otro modo paralelo o semejante a lo que se considera en general como material de embalaje, etiquetas e insertos de embalaje clásicos para productos farmacéuticos con utilidades relacionadas.

20 Las composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos que se conocen de por sí y son familiares para el experto en la materia. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención (= compuestos activos) son empleados como tales o preferiblemente junto con coadyuvantes y/o excipientes farmacéuticos adecuados, por ej., en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, comprimidos ovalados, supositorios, parches (por ej., como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o disoluciones, siendo el contenido en compuesto activo de manera ventajosa 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) apta exactamente para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de acción.

30 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 de experto. Además de disolventes, se pueden usar formadores de gel, bases de pomada y otros excipientes de compuestos activos, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes complejantes o activadores de la permeación.

35 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 de administración adecuados incluyen suministro intravenoso, oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Se prefiere el suministro rectal.

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

La generación de aerosol se puede llevar a cabo, por ejemplo, por atomizadores de chorro accionados por presión o atomizadores ultrasónicos, pero de manera ventajosa mediante aerosoles medidos accionados por propelente o administración sin propelente de compuestos activos micronizados a partir de cápsulas de inhalación.

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

50 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, expansores) y envases en forma de pera (por ej., Nebulator®, Volumatic®) y dispositivos automáticos que emiten una pulverización de dosis medida (Autohaler®), para aerosoles medidos, 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 el cual se puede conseguir una administración óptima de compuesto activo.

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

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

Investigaciones biológicas

El segundo mensajero AMP cíclico (cAMP) es conocido por inhibir células inflamatorias e inmunocompetentes. La isoenzima PDE4 se expresa extensamente 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 incremento de la concentración de cAMP intracelular y así a la inhibición de actividad celular (JE Souness et al., Immunopharmacology 47: 127-162, 2.000).

Se ha descrito el potencial antiinflamatorio de los inhibidores de la PDE4 in vivo en diversos modelos animales (MM Teixeira, TiPS 18: 164-170, 1.997). Para la investigación de la 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 quimioluminiscencia potenciada con 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, es evidente el potencial inmunomodulador de los inhibidores de la PDE4 a partir de la inhibición de respuestas de las células T como 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 la PDE4. La inhibición de la PDE4 por los compuestos según la invención es así un indicador central para la supresión de procesos inflamatorios.

Métodos para medir la inhibición de actividad de la PDE4.

La PDE4B2 (GB n° M97515) fue una donación 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 mediante recombinación homóloga en células de insecto SF9. El plásmido de expresión fue cotransfectado con Bac-N-Blue (Invitrogen, Groningen, NL) o Baculo-Gold DNA (Pharmingen, Hamburg) usando un protocolo clásico (Pharmingen, Hamburg). Se seleccionó sobrenadante de virus recombinante sin virus Wt usando métodos de ensayo en placa. Después de eso, se preparó sobrenadante de virus de título alto por multiplicación 3 veces. Se expresó la PDE en células SF21 infectando 2×10^6 células/ml con una MOI (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en medio SF900 sin suero (Life Technologies, Paisley, RU). La células se cultivaron a 28°C durante 48 - 72 horas, después de lo cual se granularon 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 en hielo (4°C) (Tris 20 mM, pH 8,2, que contiene las siguientes adiciones: NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, β -mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, Pefablock 0,4 mM, leupeptina 10 μ M, pepstatina A 10 μ M, inhibidor de tripsina 5 μ M) y se rompieron mediante ultrasonidos. Se centrifugó después el homogenizado durante 10 min a 1.000xg y se almacenó el sobrenadante a -80°C hasta uso posterior (véase a continuación). El contenido en proteína se determinó por el método Bradford (BioRad, Munich) usando BSA como el estándar.

La actividad de la PDE4B2 se inhibe mediante dichos compuestos en un ensayo SPA modificado (ensayo de proximidad de centelleo), suministrado por Amersham Biosciences (véanse las instrucciones del procedimiento "ensayo enzimático [3H]cAMP SPA de la fosfodiesterasa, código TRKQ 7090"), llevado a cabo en placas de microtítulo de 96 pozos (MTP's). 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 suficiente PDE recombinante (1.000xg de sobrenadante, véase anteriormente) para asegurar que 10-20% del cAMP se convierte en dichas condiciones

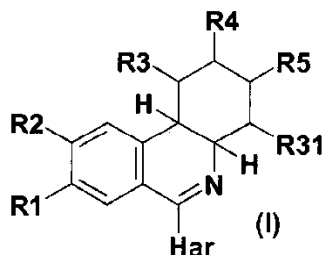
- 5 experimentales. La concentración final de DMSO en el ensayo (1% v/v) no afecta sustancialmente a la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min a 37°C, se inicia la reacción por adición del sustrato (cAMP) y se incuba el ensayo durante unos 15 min más; después de eso, se detiene por adición de perlas SPA (50 µl). Según las instrucciones del fabricante, las perlas SPA se habían vuelto a suspender previamente en agua, pero se diluyeron después 1:3 (v/v) en agua; la disolución diluida también contiene IBMX 3 mM para asegurar una completa detención de la actividad de la PDE. Después de que se hubieran sedimentado las perlas (> 30 min), se analizaron los MTP en dispositivos de detección de luminiscencia comercialmente disponibles. Los correspondientes valores IC₅₀ de los compuestos para la inhibición de actividad de la PDE se determinan a partir de las curvas de concentración-efecto mediante regresión no lineal.
- 10 Siguen valores inhibidores representativos determinados para los compuestos según la invención de la siguiente tabla A, en que los números de los compuestos corresponden a los números de los Ejemplos.

Tabla A

Inhibición de la actividad de la PDE4	
Compuesto	-log IC ₅₀ (mol/l)
1	Los valores inhibitorios de estos compuestos enumerados 1 a 16 están en el intervalo de 7,24 a 9,32
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
35 a 40, 52, 53, 55 a 67, 70 a 72 y 82	Los valores inhibitorios de estos compuestos enumerados 35 a 40, 52, 53, 55 a 67, 70 a 72 y 82 están en el intervalo de 6,91 a 9,17
86, 88 a 95, 98, 101, 102, 118, 119, 124 a 127, 129 a 141, 145, 156, 158 a 160, 165 y 167	Los valores inhibitorios de estos compuestos enumerados 86, 88 a 95, 98, 101, 102, 118, 119, 124 a 127, 129 a 141, 145, 156, 158 a 160, 165 y 167 están en el intervalo de 7,02 a 9,4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en que:

R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

10 R4 es -O-R41, en que:

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har está sustituido por R6 y R7 y es piridinilo, en que

R6 es oxo y

15 R7 es metilo,

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

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en que:

R1 es metoxi,

R2 es metoxi, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

20 R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

25 Har es 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo,

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

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en que:

R1 es metoxi,

R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi,

30 R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en que

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

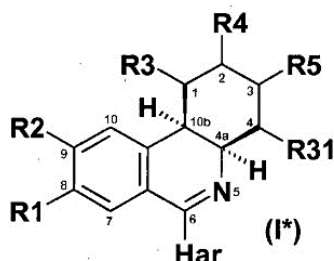
Har es 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo,

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

4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, que es 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1 H-piridin-2-ona o una sal de este compuesto.

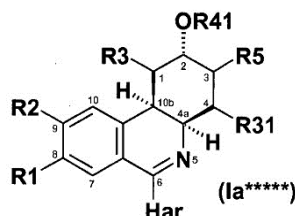
5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, que es 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.

10 6. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene con respecto a las posiciones 4a y 10b la configuración mostrada en la fórmula I*



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

15 7. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b la configuración mostrada en la fórmula Ia*****



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

8. El compuesto de la fórmula I o una sal de este compuesto según la reivindicación 4, para uso en el tratamiento de enfermedades.

20 9. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, para uso en el tratamiento de enfermedades.

10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula I o un enantiómero, una sal, un N-óxido o una sal de un enantiómero o un N-óxido de este (estos) compuesto(s) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticos habituales.

25 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula I o una sal de este compuesto según la reivindicación 4, junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticos habituales.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticos habituales.

30 13. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este (estos) compuesto(s) según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticos habituales.

14. Uso de un compuesto de la fórmula I o un enantiómero, una sal, un N-Óxido o una sal de un enantiómero o N-óxido de este compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la producción de composiciones

farmacéuticas para el tratamiento de asma bronquial, EPOC, soriasis, eccema atópica o diabetes sacarina.

15. Uso del compuesto de la fórmula I o una sal de este compuesto según la reivindicación 4, para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de asma bronquial, EPOC, soriasis o eccema atópica.

5 16. Uso del compuesto de la fórmula I o una sal de este compuesto según la reivindicación 4, para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de diabetes sacarina.

17. Uso del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de asma bronquial, EPOC, soriasis o eccema atópica.

18. Uso del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de diabetes sacarina.

10 19. Uso de un compuesto de la fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de asma bronquial, EPOC, soriasis, eccema atópica o diabetes sacarina.

15 20. Un compuesto de la fórmula I o un enantiómero, una sal, un N-Óxido o una sal de un enantiómero o N-óxido de este compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de asma bronquial, EPOC, soriasis, eccema atópica o diabetes sacarina.

21. El compuesto de la fórmula I o una sal de este compuesto según la reivindicación 4, para uso en el tratamiento de asma bronquial, EPOC, soriasis o eccema atópica.

22. El compuesto de la fórmula I o una sal de este compuesto según la reivindicación 4, para uso en el tratamiento de diabetes sacarina.

20 23. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, para uso en el tratamiento de asma bronquial, EPOC, soriasis o eccema atópica.

24. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, para uso en el tratamiento de diabetes sacarina.

25 25. Un compuesto de la fórmula I o una sal, un N-óxido o una sal de un N-óxido de este compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, para uso en el tratamiento de asma bronquial, EPOC, soriasis, eccema atópica o diabetes sacarina.