DF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-74146

54. **TÍTULO** *HIDROXI/6-HETEROARILFENANTRIDINAS NOVEDOSAS Y SU USO COMO INHIBIDORES PDE4.*

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 401/04

71. **SOLICITANTE** *ALTANA PHARMA AG.*

DOMICILIO *KONSTANZ, ALEMANIA.*

74. **APODERADO** *JIMENA ESCOBAR URIBE*

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

SS

90971 -Imprenta nacional de Colombia- 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074146- -00000-0000
Fec: 2006-07-28 16:03:31 Dep: 2020 NUEVA CREACION
Tra: 11 PATENTES II
Eve: 376 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION
Folios: 1

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 03-07-06

1 SOLICITUD DE:

[x] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[x] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **ALTANA PHARMA AG.** Dirección: Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania. Nacionalidad o Domicilio: Konstanz, Alemania Lugar de Constitución : Alemania Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E: [ ] Otro [ ] Número
3 REPRESENTANTE APODERADO (74)	Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE** Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [x] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 39.779.452 T.P.68.228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER ANEXOS** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5. PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/050931 Fecha 02 de marzo de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/085225 A1 Fecha 15 de septiembre de 2005

6. TITULO (54) HIDROXI/6-HETEROARILFENANTRIDINAS NOVEDOSAS Y SU USO COMO INHIBIDORES PDE4.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/04

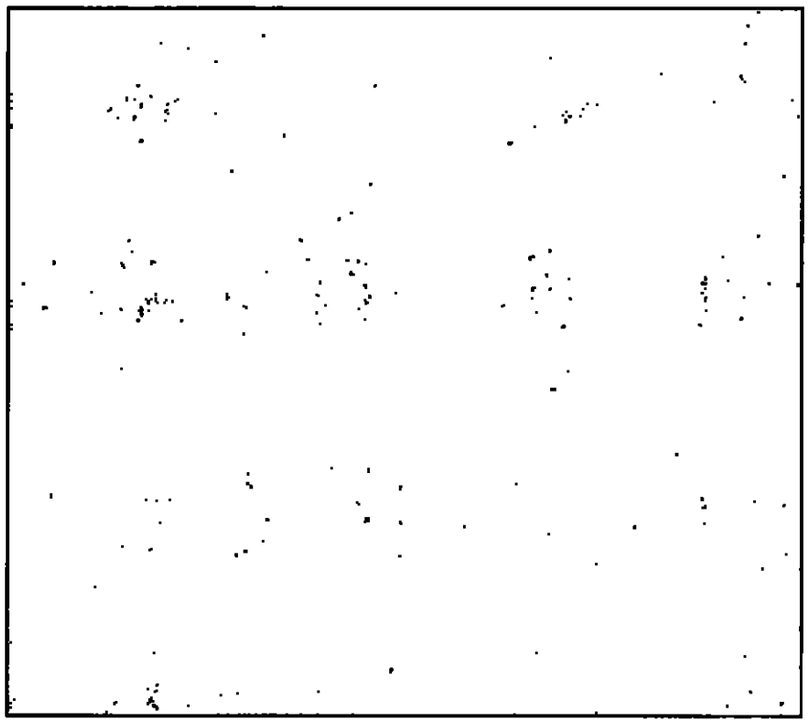
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [x] NO [ ]	Oficina de Patentes Europea	03 de marzo de 2004	04004973.6
	Oficina de Patentes Europea	07 de diciembre de 2004	04106359.5

9 Comprobante de pago No. 06 - 54.665 **Fecha** 18 de julio de 2006

10 **ANEX S**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Poderes si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros * Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente .

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

1988

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074146- -00000-0000
Fec: 2006-07-26 15:03:31 Dep: 2020 NUECREACION1
Tra: 11 PATENTEIYB
Exe: 376 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION ... Folios: 1

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 34,665
FECHA : JULIO 18 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48145880	18/07/2006	0,105,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **KAUTZ, Ulrich**
(Prof. -Schmider-Str. 12, 78476 Allensbach, Alemania);

2.) **SCHMIDT, Beate** (Ver folios 313 y 331)
(Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach, Alemania);

3.) **FLOCKERZI, Dieter**
(Ackerweg 26, 78476 Allensbach, Alemania);

4.) **HATZELMANN, Armin**
(Alter Wall 3, 78467 Konstanz, Alemania);

5.) **ZITT, Christof**
(Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz, Alemania);

6.) **BARSIG, Johannes**
(Bleichenweg 11, 78467 Konstanz, Alemania);

7.) **MARX, Degenhard**
(Obere Reute 15, 78345 Moos, Alemania);

8.) **KLEY, Hans-Peter**
(Hafnerstraße 12, 78476 Allensbach, Alemania).

Solicito expresamente a nombre de **ALTANA PHARMA AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"HIDROXI/6-HETEROARILFENANTRIDINAS NOVEDOSAS Y SU USO COMO INHIBIDORES PDE4 ".**

Clase: C07D 401/04

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

POWER OF ATTORNEY
DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

acting on behalf of and representing
ALTANA PHARMA AG
domiciled at
KONSTANZ, ALEMANIA
hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciled at Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at 14.10.2002
on D-78462 Konstanz

Dr. U. Sorger ppa. A. Mächler

El suscrito

obrando en nombre y representación de
ALTANA PHARMA AG
con domicilio en
KONSTANZ, ALEMANIA
nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado [illegible] facultad de desistir, transigir, [illegible] conciliar, sustituir y revocar sustituciones, [illegible] nombrar apoderados judiciales [illegible]

Firmado en
el

Bogotá, D.C. 28 JUL 2006
AGUSTIN NORBERTO RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

6

Notariat I Konstanz
I UR 1222 /2002

This is to certify that before me, Volker Tamm, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

1. Dr. Ulrich Sorger, board of director,

2. Alexander Mächler, officer with statutory authority,

personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

acting in their capacities of board of director and officer with statutory authority respectively of the public limited company named ALTANA Pharma AG, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Konstanz - file number: HR B 1925 -, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

Tamm, Notary public
Notariat I Konstanz

NOTARIAT KONSTANZ

D-78462 Konstanz, 21 oktober 2002

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
28 JUL 2006
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

7

7

Notariat Konstanz
I UR 1221 /2002

Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende Unterschriften für die Firma **ALTANA Pharma AG** mit dem Sitz in Konstanz wurden heute eigenhändig vor mir vollzogen von den persönlich bekannten Herren:

1. Dr. Ulrich **Sorger**, Vorstandsmitglied,
2. Alexander **Mächler**, Prokurist

beide geschäftsansässig Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Aufgrund heutiger Einsicht in das Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz HR B 1925 bescheinige ich als Notar, dass die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz im Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz unter HR B 1925 eingetragen ist und dass Herr Dr. Ulrich Sorger als Vorstand und Herr Alexander Mächler als Prokurist zur gemeinsamen Vertretung dieser Firma befugt sind.

78462 Konstanz, den 21.10.2002
Notariat I Konstanz

Tamm
Notar

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
28 JUL 2006
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
   Notariatsdirektor Tamm
3. in seiner Eigenschaft als
   Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
   des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. In Konstanz 6. am 24.10.2002
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 483/02)
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

.....

LANDGERICHT KONSTANZ

LANDGERICHT KONSTANZ

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
28 JUL 2006
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Traducción Oficial del Alemán de la Autenticación de Firmas y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz, Alemania, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe

---

Notariado de Konstanz
I Registro Notarial 1222/2002

Autenticación de Firmas

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, que fueron ejecutadas el día de hoy en mi presencia en nombre de la compañía ALTANA Pharma AG por los Señores:

1. Dr. Ulrich Sorger, Presidente de la Junta Directiva,
2. Alexander Mächler, Apoderado,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen ambos su domicilio comercial en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz.

Al mismo tiempo, luego la revisión llevada a cabo el día de hoy en el Registro Comercial HRB 1925 del Juzgado Municipal de Konstanz, certifico en mi calidad de Notario que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz está registrada ante el Juzgado Municipal de Konstanz bajo el número HRB 1925, y que el Señor Dr. Ulrich Sorger en su calidad de Presidente de la Junta Directiva y el Señor Alexander Mächler en su calidad de Apoderado se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

78467 Konstanz, 21.10.2002
Notariado I de Konstanz

Tamm, Notario en Konstanz (Firma y Sello Oficial)



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Director de Notariado Tamm
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: Del Notariado de Konstanz

Confirmado

5. En: Konstanz
6. El día: 24.10.2002
7. Por: El Juez Presidente en el Tribunal Regional de Basilea en el Tribunal Regional de Konstanz
8. Bajo el No.: E 910 a (AR 483/02)
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
10. Firma: (firma ilegible)

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
28 JUL 2006
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 9438 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

028257

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

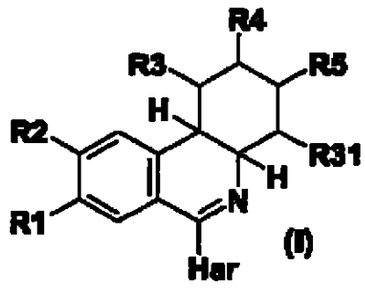
28 JUL 2006

AGUSTIN MURALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Folios 11 y 12 en blanco

RESUMEN

HIDROXI-6-HETEROARILFENANTRIDINAS NOVEDOSAS Y SU USO COMO INHIBIDORES PDE4



Compuestos de fórmula (I), en el que R1 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor, R2 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor, o en los cuales R1 y R2 juntos son un grupo 1-2C-alquilenodioxi, R3 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, R31 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, o, en una primera modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención, R4 es -O-R41, en el cual R41 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonilo, o 1-4C-alquilo completa o predominantemente sustituido con flúor, y R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, o, en una segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención, R4 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, y R5 es -O-R51, en el cual R51 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonilo, o completa o predominantemente sustituido con flúor 1-4C-alquilo, Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un radical heteroarilo insaturado o parcialmente saturado monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, son inhibidores PDE4.

HIDROXI/6-HETEROARILFENANTRIDINAS NOVEDOSAS Y SU US COMO INHIBIDORES PDE4

Campo de aplicación de la Invención

La invención se relaciona con derivados de hidroxi-6-heterorilfenantridina novedosos, que son utilizados en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

Antecedentes de la técnica conocidos

Las solicitudes de patente internacional WO99/57118 y WO02/05616 describen 6-fenilfenantridinas como inhibidores PDE4.

En la solicitud de patente internacional WO99/05112 se describen 6-alquilfenantridinas sustituidas como terapéuticos bronquiales.

En la solicitud de patente europea EP0490823 se describen derivados de dihidroisoquinolina los cuales se dice son útiles en el tratamiento de asma.

En la solicitud de patente internacional WO00/42019 se describen 6-arilfenantridinas como inhibidores PDE4.

La solicitud de patente internacional WO02/06270 describe 6-heteroarilfenantridinas como inhibidores PDE4.

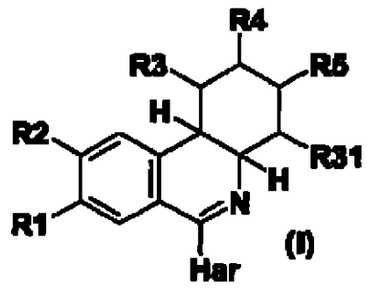
La solicitud de patente internacional WO97/3554 describe fenantridinas sustituidas en la posición 6 como inhibidores PDE4.

Las solicitudes de patente internacional WO2004/019944 y WO2004/019945 describen 6-fenilfenantridinas hidroxi sustituidas como inhibidores PDE4.

Descripción de la Invención.

Se ha encontrado que las 2- o 3-hidroxi-6-heteroarilfenantridinas novedosas descritas con mayor detalle adelante difieren de los compuestos previamente conocidos por alteraciones estructurales no anticipadas y sofisticadas y tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

La invención se relaciona así en un primer aspecto (aspecto A) con los compuestos de fórmula I,



(I)

en los cuales

R1 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en los cuales

R1 y R2 juntos son un grupo 1-2C-alquenodioxi,

R3 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R31 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o, en una primera modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonil, o completa o predominantemente sustituido con flúor 1-4C-alquilo, y

R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o, en una segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonil, o completa o predominantemente sustituido con flúor 1-4C-alquilo,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, ciano, 1-4C-

alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, -A-N(R61)R62, piridilo, o 1-4C- alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, en el cual

A es un enlace o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrogeno o 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 junto con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es 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, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R611 es 1-4C-alquilo,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino o mono- o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

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

La invención se relaciona además en un segundo aspecto (aspecto B), que es una modalidad del aspecto A, con los compuestos de fórmula I,

En los cuales

R1 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en el cual R1 y R2 juntos son un grupo 1-2C-alquilenodioxi,

R3 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R31 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o, en una primer modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonilo, o 1-4C-alquilo completa o predominantemente sustituido por flúor, y

R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o, en una segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonilo, o 1-4C-alquilo completa o predominantemente sustituido por flúor,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, -ciano, 1-4C-alcoxicarbonilo, carbonilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo, o 1-4C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, en el cual

A es un enlace o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es opcionalmente sustituido por R611 y un radical de anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R611 es 1-4C-alquilo,

R7 es 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, amino o mono- o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno,

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

La invención se relaciona además en un tercer aspecto (apesto c), que es una modalidad del aspecto A, con compuestos de fórmula I en la cual

R1 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

o en los cuales

R1 y R2 juntos son un grupo 1-2C-alquilenodioxi,

R3 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R31 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o, en una primer modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonilo, o 1-4C-alquilo completa o predominantemente sustituido por flúor, y

R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o, en una segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonilo, o 1-4C-alquilo completa o predominantemente sustituido por flúor,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, ciano, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, -A-N(R61)R62, piridilo, o 1-4C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, en el cual

A es un enlace o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 junto con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es 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, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente, 1 a 3 heteroátomos adicionales

independientemente seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R611 es 1-4C-alquilo,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino o mono- o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

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

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

1-7C-Alquilo representa un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 7 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son etilo, isoetil(5-metilexilo), exilo, isoexil(4-metilpentilo), neoexil(3,3-dimetilbutilo), pentilo, isopentil(3-metilbutilo), neopentil(2,2-dimetilpropilo), butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, propilo, isopropilo, etilo o el radical metilo.

1-4C-Alquileno es un radical alquileno de cadena recta que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar en este contexto son el metileno($-CH_2-$), etileno($-CH_2-CH_2-$), trimetileno($-CH_2-CH_2-CH_2-$) y el radical tetrametileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$).

1-4C-Alcoxi representa radicales los cuales, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son el butoxi, isobutoxi, secuencia-butoxi, tert-butoxi, propoxi, isopropoxi y preferiblemente los radicales etoxi y metoxi.

2-4C-Alcoxi representa radicales los cuales, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono, Ejemplos que se puede mencionar son el butoxi, isobutoxi, secuencia-butoxi, tert-butoxi, propoxi, isopropoxi y preferiblemente los radicales etoxi.

1-4C-Alcoxi-2-4C-alcoxi representa uno de los radicales 2-4C-alcoxi anteriormente mencionados, que es sustituido por uno de los radicales 1-4C-alcoxi anteriormente lesionados. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-metoxietoxi, el 2-etoxietoxi y el 2-isopropoxietoxi.

3-7C-Cicloalcoxi representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, cicloexiloxi y cicloeptiloxi, de los cuales son preferidos el ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi.

3-7C-Cicloalquilmetoxi representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, cicloexilmetoxi y cicloeptilmetoxi, de los cuales son preferidos el ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi.

Como 1-4C-Alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor, por ejemplo, el 2,2,3,3,3-penta-fluoropropoxi, el pentafluoroetoxi, 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 se pueden mencionar. "Predominantemente" a este respecto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los radicales 1-4C-alcoxi son remplazados por átomos de flúor.

Como 1-4C-Alquilo completa o predominantemente sustituido por flúor, por ejemplo, el 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilo, el perfluoroetilo, el 1,2,2-trifluoroetilo, en particular el 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, el 2,2,2-trifluoroetilo, el trifluorometilo y particularmente los radicales difluorometilo se pueden mencionar. "Predominantemente" a este respecto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógenos de los radicales 1-4C-alquilo son remplazados por átomos de flúor.

Como 1-4C-Alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, por ejemplo, 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 se pueden mencionar.

1-2C-Alquilenodioxi representa, por ejemplo, el metilenodioxi [-O-CH_2-O-] y los radicales etilenodioxi [-O-CH_2-CH_2O-].

1-4C-Alcoxi-1-4C-alquilo representa uno de los radicales 1-4C-alquilo anteriormente mencionados, que son sustituidos por uno de los radicales 1-4C-alcoxi anteriormente mencionados. Ejemplos que se pueden mencionar son loas radicales metoximetilo, metoxietilo y el isopropoxietilo, particularmente los radicales 2-metoxietilo y el 2-isopropoxietilo.

1-7C-Alquilcarbonilo representa un radical el cual, además del grupo carbonilo, comprende uno de los radicales 1-7C-alquilo anteriormente mencionados. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales acetilo, propionilo, butanoilo y hexanoilo.

Hidroxi-2-4C-alquilo representa los radicales 2-4C-alquilo, que son sustituidos por un grupo hidroxilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-hidroetilo y el 3-hidroxipropilo.

Además al átomo de nitrógeno, los radicales mono- o di-1-4C-alquilamino contienen 1 o 2 de los radicales 1-4C-alquilo anteriormente mencionados. Di-1-4C-alquilamino es preferido y aquí, en particular, dimetil-, dietil- o diisopropilamino.

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

1-4C-Alcoxicarbonilo representa un radical el cual, además del grupo carbonilo, contiene uno de los radicales 1-4C-alcoxi anteriormente mencionados. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales metoxicarbonilo, el etoxicarbonilo y el isopropoxicarbonilo.

1-4C-Alquiltio representa radicales los cuales, además del átomo de azufre, contienen uno de los radicales 1-4C-alquilo anteriormente mencionados. Ejemplos que se pueden mencionar son butiltio, propiltio y preferiblemente los radicales etiltio y metiltio.

Piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

El termino "oxo" como se utiliza aquí se refiere a un átomo de oxígeno doblemente unido a carbono, el cual forma junto con el átomo de carbono al cual este está ligado un grupo carbonilo o seto (C=O). Un grupo oxo que es un sustituyente de un anillo (hétero) aromático da como resultado un reemplazo de =C(-H)- por -C(=O)- en su posición de unión. Será evidente que la introducción de un sustituyente oxo o un anillo (hétero) aromático destruye la (hétero) aromaticidad.

Cuando A tiene el dignificado "unión", entonces la porción -N(R61)R62 está directamente unida al radical Har.

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y representa un radical heteroarilo insaturado (heteroaromático) o parcialmente saturado monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Más precisamente, Har está unido a la porción fenantridina tricíclica por vía de un átomo de anillo de carbono, por medio del cual se contemplan todos los isómeros posicionales.

En un detalle de la modalidad (detalle 1a) de acuerdo con esta invención, Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico benzofusionado de 9 o 10 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

En particular en el cual

R6 es 1-4C-alquilo, completa o parcialmente sustituido paro flúor, o halógeno, adecuadamente flúor,

R7 es halógeno, adecuadamente flúor.

En un subdetalle del detalle 1a de acuerdo con esta invención, Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprende un anillo de benceno libre de heteroátomos y 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en el otro anillo,

En particular en el cual

R6 es 1-4C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, o halógeno, adecuadamente flúor,

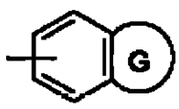
R7 es halógeno, adecuadamente flúor.

Har puede influir de acuerdo con este detalle 1a, sin estar restringido a este, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo,

dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxinilo, benzodioxanilo (es decir dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), dihidrobenzopiranilo o dihidro-benzo[1,4]cósanlo, así como también los derivados R6- y/o R7- sustituidos de estos. Ilustrativamente, como radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con el detalle 1a de pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, benzo[1,4]dioxanilo (es decir dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), benzo[1,3]dioxolilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo.

Como radicales Har específicos adecuados de ejemplo de acuerdo con el detalle 1a de pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, benzo[1,4]dioxan-6-ilo (es decir dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo), benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

En otro detalle de la modalidad (detalle 1b) de acuerdo con esta invención Har es Cycl, en el cual Cycl es un grupo parcialmente aromático de fórmula Z



(Z)

en el cual

G es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

Por medio del cual dicho sistema de anillo Cycl está adherido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono sustituible del anillo de benceno,

En el cual

R6 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, o halógeno tal como partícula ejemplo flúor,

R7 es halógeno tal como por ejemplo flúor.

Como ejemplos del Cycl de acuerdo con el detalle 1b se pueden mencionar, sin estar restringidos a estos, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo o dihidroxibenzo[1,4]oxazinilo, o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, o 4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo.

En aun otro detalle de la modalidad (detalle 1c) de acuerdo con esta invención Har es Cycl, en el cual Cycl es opcionalmente sustituido por halógeno, particularmente cloro, o su anillo benceno, y es indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxozinilo o, particularmente,

1-metil-indolinilo, 2-metil-isoindolinilo, 1-metil-tetrahidroquinolinilo, 2-metil-tetrahidroisoquinolinilo o 4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo,

2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo, o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc1 está adherido al grupo molecular padre por vía de un átomo de carbono sustituible del anillo de benceno;

tal como por ejemplo benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dihidrobenzo[1,4]dioxil-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 de modalidad adicional (detalle 2a) de acuerdo con esta invención, Har es opcionalmente sustituido por R6, y es un radical heteroarilo insaturado (heteroaromático) bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,
en particular en el cual

R6 es 1-4C-alquilo, o 1-4C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor.

En un subdetalle del detalle 2a de acuerdo con esta invención Har es opcionalmente sustituido por R6, y es un radical heteroarilo insaturado (heteroaromático) bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprende un anillo benceno libre de heteroátomos y 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en el otro anillo,

en particular en el cual.

R6 es 1-4C-alquilo, o 1-4C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor.

Har puede incluir de acuerdo con este detalle 2a, sin estar restringido a este, los derivados benzofusionados estables de los radicales Har mencionados en el detalle 3a o 3b de adelante, tal como por ejemplo benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzofurasanilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinasolinilo, quinoxalinilo, eftalazinilo, o cinnolinilo; o indolisinilo, purinilo, naftiridinilo o teridinilo; así como también los derivados R6- sustituidos de estos.

De manera ilustrativa, como ejemplos de radicales Har adecuados de acuerdo con el detalle 2a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, quinolinilo, benzofurazanilo o benzotiazolilo.

Como radicales Har adecuados más específicos de ejemplo de acuerdo con el detalle 2a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, Quinolin-6-ilo, benzofunaril-5-ilo o benzotiazol-6-ilo.

En otro detalle de modalidad adicional (detalla 2b) de acuerdo con esta invención Har es Cyc2, en el cual Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un sistema de anillo

completamente aromático biciclico fusionado de 9 o 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 Cyc2 está hacho de

Un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno, o un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno (tal como por ejemplo piridina),

Y fusionado a dicho primer constituyente m,

Un segundo constituyente (constituyente n) que es un anillo heteroarilo monociclo de 5 o 6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En una modalidad particular, dicho sistema de anillo Cyc2 está adherido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono de anillo sustituible del constituyente m.

En otra modalidad, dicho sistema de anillos Cyc2 puede estar unido al grupo molecular padre por vía de cualquier carbono del anillo sustituible del constituyente n.

Har puede incluir de acuerdo con este detalle 2b, sin estar restringido a este, los derivados benzo-o pirido fusionados estables de los radicales Har mencionados en el detalle 3a o 3b adelante, tal como por ejemplo los radicales benzo fusionados benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzofurasanilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinasolinilo,

quinoxalinilo, eftalazinilo, cinnolinilo, isoindolilo, isofuranilo o isobenzotiofenilo, o los radicales fusionados pirido pirazolopipiridinilo (tal como por ejemplo pirazolo[3,4-b]piridinilo), pirrolopiridinilo o imidazopiridinilo; así como también indolisinilo, purinilo, naftiridinilo o teridinilo; y los derivados R6 y/o R7 y/o R8 sustituidos de estos, en los cuales R6, R7 y R8 tienen los significados que se indicaron en la descripción de esta invención.

En un ejemplo más detallado, Har puede incluir de acuerdo con este detalle 2b, sin estar restringido a este quinolinilo, benzofurasanilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o pirazolopiridinilo (tal como por ejemplo pirazol[3,4-b]piridinilo); así como también los derivados R6 y/o R7- y/o R8-sustituidos de estos, tal como por ejemplo 1-(1-4C-alquil)-1H-benzotriazolilo o 1-(1-4C-alquil)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo.

También en un ejemplo más detallado, Har puede incluir de acuerdo a este detalla 2b, sin estar restringido a este benzotiazolilo, bensoxosazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, 1H-metil-benzimidazolilo, o 1-metil-indazolilo, por medio del cual estos radicales se pueden unir al grupo molecular padre por vía del anillo de benceno.

También en un ejemplo más detallado, Har puede incluir de acuerdo a este detalle 2b, sin estar restringido a esto, benzoxastiazolilo (por ejemplo benzofurasanilo), benzotriazolilo, 1H-metil-benzotriazolilo o benzotiadiazolilo (por ejemplo

benzo[1,2,3]tiadiazolilo), por medio del cual estos radicales se pueden unir al grupo molecular padre por vía del anillo de benceno.

También en un ejemplo más detallado, Har puede incluir de acuerdo con este detalle 2b, sin estar restringido a este, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinasolinilo o cinnolinilo, por medio del cual estos radicales se pueden adherir al grupo molecular padre por vía del anillo de benceno.

Ilustrativamente, como radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con e detalle 2b se puede mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, quinolinilo, benzofurasanilo, benzotiazolilo, 1-(1-4C-alquil)-1H-benzotriazolilo o 1-(1-4C-alquil)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b] piridinilo, así como también benzo[1,2,3]tiadiazolilo y quinoxalinilo.

Como radicales Har adecuados más específicos de ejemplo de acuerdo con el detalle 2b se puede mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, 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, así como también benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo y quinoxalin-5-ilo.

En un detalle de modalidad adicional (detalle 3a) de acuerdo con esta invención, Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un radical heteroarilo insaturado (heteroaromático) monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos

seleccionados independientemente del grupo que consiste del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

en el cual

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, ciano, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo, o 1-4C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

OR61 y R62 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1 en el cual

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

R611 es 1-4C-alquilo,

R7 es 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, amino o mono- o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno.

Aún otro detalle de modalidad adicional (detalle 3b) de acuerdo con esta invención, Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7

y/o R8, y es un radical heteroarilo insaturado (completamente aromático) monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 4 seleccionados independientemente dl grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el cual R6, R7 y R8 tienen los significados como se indicó en la descripción de esta invención.

Mas precisamente, en una modalidad del detalle 3a o 3b de acuerdo con esta invención, Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un radical heteroarilo insaturado (heteroaromático) monocíclico de 6 miembros que comprende 1 a 3, particularmente 1 o 2, átomos de nitrógeno.

Además, en otra modalidad del detalle 3a o 3b, Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo insaturado (heteroaromático) monocíclico de 5 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Har puede incluir de acuerdo con el detalle 3a o 3b, sin estar restringido a este, 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 también los derivados R6- y/o R7- y/o R8 sustituidos de estos.

En un ejemplo más detallado, los radicales Har de acuerdo con el detalle 3a o 3b puede incluir, sin estar restringido a estos, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, así como también como los derivados R6 y/o R7 sustituidos de estos; o piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, así como también los derivados R6- y/o R7- y/o R8- sustituidos de estos.

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

R6 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, piridilo o morfolin-4-ilo,

R7 es 1-4C-alcoxi.

En aún un ejemplo de modalidad más detallado, los radicales Har de acuerdo con el detalle 3a pueden incluir, sin estar restringidos a estos, isoxazolilo; N-(1-4C-alquil)-imidazolilo; tiazolilo opcionalmente sustituido por piridilo; o piridinilo; pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por R6- y/o R7- en los cuales

R6 es 1-4C-alcoxi, mono- o di-1-4C-alqilamino, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, triazol-1-ilo o morfolin-4-ilo,

R7 es 1-4C-alcoxi o mono- o di-1-4C-alquilamino,

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-dimetilamino-piridin-4-ilo, pirimidín-5-ilo, pirazin-2-ilo, 6-(pirazol-1-ilo)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-ilo)-piridin-3-ilo o 6-([1,2,4]triazol-1-il)piridin-3-ilo.

Ilustrativamente, como los radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, isoxazolilo; N-(1-4C-alquil)-imidazolilo; tiazolilo opcionalmente sustituido por piridilo; o piridinilo opcionalmente sustituido por R6- y/o R7 en los cuales

R6 es 1-4C-alcoxi o morfolin-4-ilo,

R7 es 1-4C-alcoxi.

Como radicales Har adecuados más específicos de ejemplo de acuerdo con el detalle 3a se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, 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-ilo)-tiazol-4-ilo, o, en particular, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo o, más particularmente, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

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

R6 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarnbonilo, carboxilo, piridilo, piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es halógeno o 1-4C-alcoxi.

En aún un ejemplo de modalidad más detallado, los radicales Har de acuerdo con el detalle 3b pueden incluir, sin estar restringidos a estos,

Isoxazolilo; N-(1-4C-alquilo)-imidazolilo;

Tiazolilo opcionalmente sustituido por piridilo;

Piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8 en los cuales

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

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alcoxi o halógeno; o

Piridinilo, que es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8 en los cuales

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

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alcoxi o halógeno.

Como radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se puede mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo,

oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por R6, en los cuales R6 es 1-4C-alquilo o piridilo.

Aún como los radicales Har adecuados del ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se puede mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, en los cuales

R6 es 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alcoxi.

Aún como radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a tesos, piridinilo, que es sustituido por R6 y/o R7, en los cuales

R6 es 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi.

Aún como radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con un detalla 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridinilo, que es sustituido por R6, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxicarbonilo o carboxilo.

Aún como radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar

restringidos a estos, piridinilo, que es sustituido por R6, en el cual

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

Como radicales Har adecuados más específicos de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, 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-dimetoxipiridin-4-ilo, 2-metoxi-piridin-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.

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, piridilo o -A-N(R61)R62, en los cuales

40

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, oxo, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi.

En aún un ejemplo de modalidad más detallado, los radicales Har de acuerdo con el detalle 3b pueden también incluir, sin estar restringidos a estos, isoxazolilo, N-(1-4C-alquil)-imidazolilo, y tiazolilo opcionalmente sustituido por piridilo.

En aún un ejemplo de modalidad más detallado, los radicales Har de acuerdo con el detalle 3b pueden también incluir, sin estar restringidos a estos,

piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8 en el cual

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, piridilo o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o 1-2C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

o

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

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, oxo, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno o 1-4C-alcoxi.

Como radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b también se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es sustituido por R6, en el cual

R6 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, o -A- N(R61)R62, en el cual

A es una unión, o 1-2C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, el cual

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

o

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

Como radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b también se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos,

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es sustituido por R6 y R7, en el cual

R6 es halógeno, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo, y

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, o di-1-4C-alquilamino,

o

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es sustituido por R6 y R8, en el cual

R6 es -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo, y

R8 es halógeno.

Como los radicales Har adecuados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b también se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos,

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es sustituido por R6 y R7 y R8, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi, o di-1-4C-alquilamino,

R7 es 1-4C-alcoxi, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno o 1-4C-alcoxi,

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

Como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridinilo que es sustituido por R6, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi particularmente 1-2C-alcoxi, 1-4C-alquiltio particularmente 1-2C-alquiltio, 1-4C- alcoxicarbonilo particularmente 1-2C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión,

R61 es 1-4C-alquilo, particularmente 1-2C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo, particularmente 1-2C-alquilo.

Aún como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridinilo que es sustituido por R6, en el cual

R6 es -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión, o 1-2C-alquileno, particularmente etileno,

R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

Aún como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridinilo que es sustituido por R6, en el cual

R6 es -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión,

R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

Adicionalmente, como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, pirimidinilo que es sustituido por R6, en los cuales

R6 es 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, o -A-N(R61)R62, en los cuales

A es una unión,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo.

Adicionalmente, como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos,

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

R6 es 1-4C-alcoxi, y

R7 es 1-4C-alcoxi, o

R6 es oxo, y

R7 es 1-4C-alquilo,

o

R6 es 1-4C-alquiltio, y

R7 es 1-4C-alquilo,

o

R6 es halógeno, y

R7 es 1-4C-alquiltio,

o

R6 es di-1-4C-alquilamino, y

R7 es 1-4C-alcoxi,

o

R6 es di-1-4C-alquilamino, y

R7 es di-1-4C-alquilamino;

o

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

R6 es di-1-4C-alquilamino, y

R8 es halógeno.

Adicionalmente, como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridinilo, que es sustituido por R6 y R7 en los cuales

R6 es 1-4C-alcoxi, particularmente 1-2C-alcoxi, y

R7 es 1-4C-alcoxi, particularmente 1-2C-alcoxi,

Aún como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridinilo, que es sustituido por R6 y R7 en los cuales

R6 es oxo, y

R7 es 1-4C-alquilo, particularmente 1-2C-alquilo,

tal como, por ejemplo, N-(1-4C-alquilo)-piridonilo, por ejemplo N-(1-2C-alquil)-pirid-2-onilo.

Adicionalmente, como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos,
pirimidinilo, que es sustituido por R6 y R7 en los cuales

R6 es 1-4C-alcoxi, particularmente 1-2C-alcoxi, y

R7 es 1-4C-alcoxi, particularmente 1-2C-alcoxi,

o

R6 es oxo, y

R7 es 1-4C-alquilo, particularmente 1-2C-alquilo,

o

R6 es 1-4C-alquiltio, particularmente 1-2C-alquiltio, y

R7 es 1-4C-alquilo, particularmente 1-2C-alquilo,

o

R6 es halógeno, particularmente cloro, y

R7 es 1-4C-alquiltio, particularmente 1-2C-alquiltio,

o

R6 es di-1-4C-alquilamino, particularmente di-1-2C-alquilamino,

y

R7 es 1-4C-alcoxi, particularmente 1-2C-alcoxi,

o

R6 es di-1-4C-alquilamino, particularmente di-1-2C-alquilamino,

y

R7 es di-1-4C-alquilamino, particularmente di-1-2C-alquilamino;

o

pirimidinilo, que es sustituido por R6 y R8, en los cuales

R6 es di-1-4C-alquilamino, particularmente di-1-2C-alquilamino,

y

R8 es halógeno, particularmente cloro.

Adicionalmente, como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridazinilo, que es sustituido por R6 y R7 en los cuales

R6 es 1-4C-alcoxi, particularmente 1-2C-alcoxi, y

R7 es 1-4C-alcoxi, particularmente 1-2C-alcoxi.

Adicionalmente, como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, o pirazin-2-ilo, cada uno de los cuales es no sustituido.

Aún como radicales Har adecuados más detallados de ejemplo de acuerdo con el detalle 3b se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, pirimidin-5-ilo, que es no sustituido.

Het1 es opcionalmente sustituido por R611 y represente un radical de anillo heterocíclico completamente saturado o insaturado (heteroaromático) de 3 a 7 miembros que comprenden el átomo de

nitrógeno, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En una primer faceta (faceta 1) de acuerdo con esta invención, Het1 es opcionalmente sustituido por R611 sobre un átomo de nitrógeno del anillo y representa un radical de anillo heterocíclico completamente saturado de 3 a 7 miembros monocíclico estable que comprenden el átomo de nitrógeno, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente uno heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En una segunda faceta (faceta 2) de acuerdo con esta invención, Het1 representa un radical de anillo insaturado (heteroaromático) de 5 miembros monocíclico estable que comprende el átomo de nitrógeno, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente uno a tres átomos de nitrógenos adicionales.

Het1 pueden incluir de acuerdo con la faceta 1, sin estar restringido a esta, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo o homopiperazinilo. Het1 pueden también incluir de acuerdo con la faceta 2, sin estar restringido a esta, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo.

Como ejemplos adicionales para Het1 de acuerdo con esta invención se pueden mencionar, sin estar restringidos a estos, derivados R611 sustituidos de los radicales Het1 de ejemplo anteriormente mencionado de acuerdo con la faceta 1, tal como por ejemplo 4-N-(R611)-piperazinilo o 4-N-(R611)-homopiperazinilo.

Ilustrativamente, como radicales Het1 adecuados de ejemplo de acuerdo con la faceta 1 se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, morfoli-4-ilo, o piperidin-1-ilo.

Ilustrativamente, como radicales Het1 adecuados de ejemplo de acuerdo con la faceta 2 se pueden mencionar, por ejemplo, sin estar restringidos a estos, pirazol-1-ilo, o imidazol-1-ilo.

En general, a menos que se mencione otra cosa, los grupos heterocíclicos mencionados aquí se refieren a todas las formas isoméricas posibles de estos.

Los grupos heterocíclicos mencionados aquí se refieren, a menos que se anote otra cosa, en particular a todos los posibles isómeros posicionales de estos.

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

Los grupos heterocíclicos mencionados aquí se refieren, a menos que se anote otra cosa, aún en particular a todos los tautómeros posibles, por ejemplo, los tautómeros ceto/enol, de estos, en forma pura así como también a cualquier mezcla de estos. Así, por

ejemplo, los compuestos piridino que son sustituidos por un grupo hidroxilo o un oxo en la posición 2 o 4 del anillo de piridina pueden existir en diferentes formas tautoméricas, es decir, la forma enol y la ceto, están ambas contempladas por la presente invención en forma pura así como también en cualquiera mezclas de estos.

Los constituyentes que son opcionalmente sustituidos como se estableció aquí, se pueden sustituir, a menos que se anote otra cosa, en cualquier posición posible.

Los grupos heterocíclicos, solos o como parte de otros grupos, mencionados aquí se pueden sustituir por sus sustituyentes dados, a menos que se anote otra cosa, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo en cualquier anillo de carbono sustituible o átomo de nitrógeno del anillo.

A menos que se anote otra cosa, los anillos que contienen átomo de nitrógeno de anillo tipo imino quaternarinizables (-N=) pueden ser preferiblemente no quaternarizados sobre los átomos de nitrógeno del anillo tipo imino por los sustituyentes mencionados; esto puede no aplicar a los compuestos de acuerdo con esta invención que puede escapar de esta cuaternalización por tautomerismo ceto/enol.

A menos que se anote otra cosa, cualquier heteroátomo de un anillo heterocíclico con valencias no llenas mencionados aquí se asume que tienen los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando ocurre cualquier variable más de un tiempo en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Como es conocido por la persona experta en la técnica, los compuestos que comprenden los átomos de nitrógenos pueden formar N-óxidos. Particularmente, el nitrógeno de la imina, especialmente el nitrógeno de la imina heterocíclica o heteroaromática, o los átomos de nitrógeno tipo piridina (=N-), pueden ser N-oxidados para formar N-óxidos que comprenden el grupo $=N^{+}(O^{-})-$. Así, como los compuestos de acuerdo con la presente invención que comprenden el átomo de nitrógeno imina en la posición 5 de la estructura de la fenilfenantridina y, opcionalmente (dependiendo del significado de los sustituyentes), uno o más átomos de nitrógeno adicionales adecuados para existir en el estado de N-oxido ($=N^{+}(O^{-})-$) pueden ser capaces de formar (dependiendo del número de átomos de nitrógeno adecuado para formar N-óxidos estables) mono-N-óxidos, bes-N-óxidos o multi-N-óxidos, o mezclas de estos.

El término N-oxido(s) como se utiliza en esta invención comprende por lo tanto todas las formas posibles, y en particular todas las formas de N-oxido estables, tal como mono-N-óxidos, bes-N-óxidos o multi-N-óxidos, o mezclas de estos en cualquier proporción de mezcla.

Las sales posibles para los compuestos de fórmula I dependiendo de la sustitución, son todas sales de adición de ácido o todas sales con bases. Se puede hacer mención particular de las sales farmacológicamente tolerable de los ácidos y bases inorgánicas y

54

52

orgánicas usualmente utilizadas en farmacia. Aquellas adecuados son, de una parte, las insolubles en agua y, particularmente, las sales de adición de ácido solubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, acido de D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, laurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfonico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, siendo posible emplear los ácidos en la preparación de sal dependiendo de si el ácido mono-o polibásico es de interés y dependiendo de cual sal se desea -en una proporción cuantitativa equimolar o una diferente de esta.

En el contexto de lo anterior, como ácidos adicionales, que se pueden utilizar en la preparación de sales posibles de los compuestos de fórmula 1, se pueden mencionar el ácido adipico, el ácido L-ascórbico, el ácido L-aspártico, el ácido benzenosulfónico, el ácido 4-acetamido-benzoico, el ácido (+)-canfórico, el ácido (+)-camfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanoico), ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido formanico, ácido galactarico, ácido gentisico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucuronico, ácido glutámico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido malónico, ácido mandelico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmitico, ácido pamoico (ácido embonico), y ácido piroglutámico.

De otra parte, las sales con bases también son adecuadas. 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, donde aquí también las bases se emplean en preparación de sal en una proporción cuantitativa equimolar o en una que difiere de esta.

Las sales farmacológicamente intolerables que se pueden obtener inicialmente, por ejemplo, como productos de procesos en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o en una escala industrial son convertidas en sales farmacológicamente tolerables por procesos conocidos por los expertos en la técnica.

Es conocido para el experto en la técnica que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales, cuando ellas son aisladas, por ejemplo, en forma cristalina, pueden contener varias cantidades de solventes. La invención por lo tanto también comprende todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de la fórmula 1, y también todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales del compuesto de la fórmula 1.

Adicionalmente, la invención incluye todas las formas tautoméricas concebibles de los compuestos de la presente invención en forma pura así como también cualquiera mezclas de estos. A este respecto, la persona experta en la técnica sabrá que los grupos ceto enolizables pueden existir, dependiendo de los alrededores químicos individuales, en sus formas enol

tautoméricas, y viceversa. Como esto es conocido en la técnica, las funciones ceto y enol pueden intercambiarse mutuamente en equilibrio. La invención incluye en este contexto tanto los isómeros ceto estables como los isómeros enol estables y los compuestos de acuerdo con la invención en forma pura, así como también las mezclas de estos, en cualquiera proporción de mezcla.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto A más valiosos para ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A1) son aquellos, en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilometoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por fluo,

R2 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por fluo,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

o, en una primer modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o, en una segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno, y

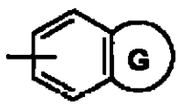
R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno o 1-4C-alquilocarbonilo;

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 es un grupo de fórmula Z



(Z)

en el cual

G es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc1 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono sustituible del anillo de benceno,

en el cual

R6 es 1-2C-alquilo o halógeno, tal como por ejemplo flúor,

R7 es halógeno, tal como por ejemplo fluor;

o, en otro detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un sistema de anillo completamente aromático bicíclico fusionado de 9 o 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 Cyc2 es hecho de

un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno, o un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros que comprenden uno o dos átomos de nitrógeno,

y fusionado a hecho el primer constituyente m,

un segundo constituyente (constituyente n) que es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprenden uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc2 está unidos al grupo molecular padre por vía de cualquiera átomo de carbono de anillo sustituible del constituyente m,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi;

o, en otro detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

o

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo monocíclico insaturado de 5 miembros que comprenden uno a cuatro heteroátomos seleccionados

independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

en los cuales

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-etoxi, ciano, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, -A-N(R61)R62, o piridilo, en los cuales

A es una unión o 1-2C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-2C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-2C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

en uno faceta,

Het1 es opcionalmente sustituido por R611 o un átomo de nitrógeno del anillo, y es un radical de anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, en los cuales

R611 es 1-2C-alquilo,

o, en otra faceta,

Het1 es un radical heteroarilo monocíclico insaturado de 5 miembros que comprenden el átomo de nitrógeno, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente uno a tres átomos de nitrógeno adicionales,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-etoxi o 1-4C-alcoxi,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto A en particular valiosos para ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A2) son aquellos en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por fluo,

R2 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por fluo,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual

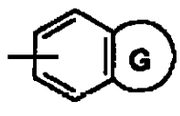
R41 es 1-4C-alquilcarbonil o hidrógeno,

R5 es hidrógeno;

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 es un grupo de fórmula Z



(Z)

en el cual

G es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos

independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc1 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono sustituible del anillo de benceno,

en el cual

R6 es halógeno, tal como por ejemplo flúor,

R7 es halógeno, tal como por ejemplo fluor;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un sistema de anillo completamente aromático bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros contienen uno a cuatro heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre, y cuyo sistema de anillo Cyc2 es hecho de

un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno o piridino,

y fusionado a dicho primer constituyente m,

un segunda constituyente (constituyente n) que es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprenden uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc2 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono del anillo sustituible del constituyente m,

en el cual

60

R6 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alquilo;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

tal como por ejemplo piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, ciano, 1-4C-alcoxicarbonil, carboxil, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión,

R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, formah un anillo heterocíclico Het1, en el cual

en una faceta,

Het1 es opcionalmente sustituido por R611 sobre un átomo de nitrógeno del anillo, y es un radical de anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, tal como por ejemplo piperidin-1-ilo o morfoli-4-ilo, en los cuales

R611 es 1-2C-alquilo,

o, en otra faceta,

Het1 es un radical heteroarilo monocíclico insaturado de 5 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al cual R61 y

R62 están unidos, y opcionalmente uno a tres átomos de nitrógeno adicionales, tal como por ejemplo imidazol-1-ilo o pirazol-1-ilo

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es halógeno o 1-4C-alcoxi;

o

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo monocíclico insaturado de 5 miembros que comprenden uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

tal como por ejemplo isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo o tiazolilo,

en los cuales

R6 es 1-4C-alquilo o piridilo

R7 es 1-4C-alquilo;

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto A más particularmente valiosos de ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A3) son aquellos en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o completa o 1-2C-alcoxi predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

62

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es 1-4C-alquilcarbonilo tal como por ejemplo acetilo, o, particularmente, hidrógeno,

R5 es hidrógeno;

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 es dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxolilo;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es quinolinilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, 1-(1-4C-alquil)-1H-benzotriazolilo o 1-(1-4C-alquil)-1H-pirazol[3,4-b]piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6, y es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, 1-(1-4C-alquilo)-1H-imidazolilo o tiazolilo, en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o piridilo,

o

Har es sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es pirimidinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alcoxi,

o

Har es sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi o 1-4C-alcoxicarbonilo,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alcoxi o halógeno,

o

Har es sustituido por R6, y es piridinilo, en el cual

R6 es morfoli-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 fórmula I de acuerdo con el aspecto A más particular valiosos para ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A4) son aquellos en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno;

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cycl, en el cual

Cyc1 es dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3] dioxolilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo,

tal como por ejemplo 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 modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 es quinolinilo, benzofurazanilo o benzotiazolilo,

tal como por ejemplo quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo o benzotiazol-6-ilo,

o

Cyc2 es 1-(1-4C-alquilo)-1H-benzotriazolilo o 1-(1-4C-alquil)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo,

tal como por ejemplo 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilo;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, 1-(1-4C-alquilo)-1H-imidazolilo, metil-pirazinilo o piridilo-tiazolilo,

tal como por ejemplo piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo o 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo,

o

Har es sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es pirimidinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alcoxi,

tal como por ejemplo 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 es sustituido por R6, y es piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxicarbonil,

tal como por ejemplo 6-(metoxicarbonil)-piridin-3-ilo o 5-(metoxicarbonil)-piridin-2-ilo,

o

Har es sustituido por R6, y es piridinilo, en el cual

R6 es morfoli-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

tal como por ejemplo 6-(morfoli-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 es sustituido por R6 y/o R7, y es piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

tal como por ejemplo 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo o 2-metoxi-piridin-3-ilo,

o

Har es sustituido por R6 y R7 y R8, y es piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es cloro,

tal como por ejemplo 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo;

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

Aún los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto A más valiosos a ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A1') son aquellos, en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

en una primera modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o, en un segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno o 1-4C-alquilocarbonil;

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico fusionado de 9 o

10 miembros que comprenden un anillo de benceno libre de heteroátomos el otro anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo de Har está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono sustituible del anillo de benceno,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o halógeno,

R7 es halógeno;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un sistema de anillo completamente aromático bicíclico fusionado de 9 o 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 Cyc2 es hecho de

un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno o piridina,

y fusionado a dicho primer constituyente m,

un segunda constituyente (constituyente n) que es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprenden uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc2 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono del anillo sustituible del constituyente m,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alquilo;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

o

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

en el cual

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, ciano, 1- 4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, -A-N(R61)R62, o piridilo, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

en uno faceta,

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

R611 es 1-4C-alquilo,

o, en otra faceta,

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

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino, o mono-o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi, y los enantiómeros, así como también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros.

Aún los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto A en particular valiosos de ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A2') son aquellos, en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

en una primera modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o, en un segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno o 1-4C-alquilocarbonilo;

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 es opcionalmente sustituido por halógeno o su anillo de benceno, y es indolinilo isoindolinilo tetrahidroquinolinilo tetrahidroisoquinolinilo 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo 1-metil-indolinilo 2-metil-isoindolinilo 1-metil-tetrahidroquinolinilo 2-metil-tetrahidroisoquinolinilo, 4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinil, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo, o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc1 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono sustituible del anillo de benceno;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un sistema de anillo completamente aromático bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre, y cuyo sistema de anillo Cyc2 es hecho de

un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno o piridina,

y fusionado a dicho primer constituyente m,

un segundo constituyente (constituyente n) que es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc2 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono del anillo sustituible del constituyente m,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alquilo;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfoli-4-ilo, tiomorfoli-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,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, oxo, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo, o piridilo,

R7 es 1-4C-alquilo,

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

Aún los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto A más particularmente valiosos de ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A3') son aquellos, en los cuales

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonilo, y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 es opcionalmente sustituido por cloro o su anillo de benceno, y es indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, 1-metil-indolinilo, 2-metil-isoindolinilo, 1-metil- tetrahidroquinolinilo, 2-metil-tetrahidroisoquinolinilo, o 4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo,
2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo, o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc1 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono sustituible del anillo de benceno;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es

pirazolopiridinilo o 1-metil-pirazolopiridinilo,

por medio del cual dichos radicales se pueden unir con al grupo molecular padre por vía del anillo de piridina, o

benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, 1-metil-benzimidazolilo, 1-metil-indazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, 1H-metil-benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o cinnolinilo,

por medio del cual dichos radicales se pueden unir con al grupo molecular padre por vía del anillo de benceno,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, oxo, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi;

o, en aún otro detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo, o piridilo,

R7 es 1-4C-alquilo,

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

Aún los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto A aún más particular valiosos de ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A4') son aquellos, en los cuales

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 el cual

R41 es hidrógeno o acetilo, y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 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 modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 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;

o, en aún otro detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

R6 es cloro, metilo, metoxi, etoxi, metiltio, metoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o etileno,

R61 es metilo,

R62 es metilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

o

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

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

R8 es cloro o metoxi

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

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

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

Los compuestos particulares de fórmula I de acuerdo con el aspecto A para ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A5) son aquellos, en el cual

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o acetilo, y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 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 modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 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;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con 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-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, 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;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con 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 también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros.

Los compuestos más particulares de fórmula I de acuerdo con el aspecto A para ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto A6) son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno, y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

92
80

Cyc1 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 modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 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;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con 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-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, 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;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con 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 también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto B más valioso de ser mencionado en un sub-aspecto (sub-aspecto B1) son aquellos en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilometoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

en una primera modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilocarbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o, en una segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno o 1-4C-alquilocarbonilo,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico bezofusionado de 9 o 10 miembros que comprenden 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

o

un radical heteroarilo insaturado bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprenden 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

o

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

en el cual

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, ciano, 1-4C- alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo, o 1-4C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

en uno faceta,

Het1 es opcionalmente sustituido por R611 sobre un átomo de nitrógeno del anillo, y es un radical de anillo heterocíclico saturado monocíclico de 3 o 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, con los cuales R61 y R62 están unidos, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R611 es 1-4C-alquilo,

o, en otra faceta,

Het1 es un anillo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 miembros que comprenden el átomo de nitrógeno, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente uno a tres átomos de nitrógeno adicionales,

R7 es 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, amino o mono-o di-1-4C- alquilamino,

R8 es halógeno, y las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con aspecto B particularmente valiosos a ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto B2) son aquellos en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilometoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilometoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es 1-4C-alquilocarbonilo o, en particular, en una modalidad individual de acuerdo con esta invención,

hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico benzofusionado de 9 o 10 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R6 es 1-2C-alquilo o halógeno,

R7 es halógeno;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

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

R6 es 1-4C-alquilo;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-etoxi, 1-2C-alquiltio, ciano, 1-2C- alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo,-A-N(R61)R62, piridilo, o 1-2C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, en el cual

A es una unión o 1-2C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-2C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-2C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

o, en una faceta,

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

R611 es 1-2C-alquilo,

o, en otra faceta,

Het1 es un radical de anillo heterocíclico monocíclico insaturado de 5 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, con al

cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales,

R7 es 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-etoxi, 1-2C-alquiltio, hidroxilo, amino, o mono-o di-1-2C- alquilamino,

R8 es halógeno;

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto B más particularmente valiosos de ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto B3) son aquellos en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilometoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico benzofusionado de 9 o 10 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R6 es 1-2C-alquilo o halógeno,

R7 es halógeno;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

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

R6 es 1-4C-alquilo;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

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

R6 es 1-4C-alquilo o piridilo,

o

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

R6 es 1-4C-alcoxi, 1-2C-alcoxi-etoxi o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión,

R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

en una faceta,

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

R611 es 1-2C-alquilo,

o, en otra faceta,

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

R7 es 1-4C-alcoxi o 1-2C-alcoxi-etoxi;

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto B aún más particularmente valiosos a ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto B4) son aquellos en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es benzo[1,4]dioxanil o benzo[1,3]dioxolilo, en el cual

R6 es flúor,

R7 es fluor;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es quinolinilo, benzofurazanilo o benzotiazolilo;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi, -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión,

R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es morfolinilo, tiomorfolinilo, N-(R611)-piperazinilo o 4-N-(R611)-homopiperazinilo, en el cual

R611 es 1-2C-alquilo,

R7 es 1-4C-alcoxi,

o

Har es opcionalmente sustituido por R6, y es isoxazolilo, imidazolilo o tiazolilo, en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o piridilo;

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto C más valiosos de ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto C1) son aquellos, en el cual

R1 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilometoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

en una primera modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o, en un segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno o 1-4C-alquilocarbonil,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, ciano, 1- 4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

o

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

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto C son particularmente valiosos a ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto C2) son aquellos, en los cuales

R1 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

94
92

R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonil,

R5 es hidrógeno,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, oxo, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

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

Compuestos de fórmula I de acuerdo con aspecto C más particularmente valiosos de ser mencionados en un sub-aspecto (sub-aspecto C3) son aquellos, en los cuales

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, los cuales

A es una unión o 1-2C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos y con la inclusión de un átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

o

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

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, oxo, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno o 1-4C-alcoxi,

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto C aún más particularmente valiosos para ser mencionados en un subaspecto (subaspecto C4) son aquellos, en los cuales

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 el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6, y es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el cual

R6 es metilo, metoxi, etoxi, metiltio, metoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, o -A-N(R61)R62, en los cuales

A es una unión, metileno o etileno,

R61 es metilo,

R62 es metilo,

R61 y R62 juntos con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

Los compuestos particulares de fórmula I de acuerdo con el subaspecto C4 de esta invención son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6, y es piridinilo, en el cual

R6 es metoxi, etoxi, metiltio, metoxicarbonilo, hidroxilo, carboxilo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión, o etileno,

R61 es metilo,

R62 es metilo,

o R61 y R62 junto con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

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

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

Otros compuestos particulares de la fórmula I de acuerdo con un subaspecto C4 de esta invención son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6, y es pirimidinilo, en el cual

R6 es metoxi, etoxi, metiltio, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión,

R61 es metilo,

R62 es metilo,

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

Los compuestos más particulares de la fórmula I de acuerdo con un subaspecto C4 de esta invención son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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-metoxipiridin-3-il, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-carboxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-

piridin-5-ilo, 2-dimetilamino-piridin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, o 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo,

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con un subaspecto C4 de esta invención para ser enfatizados son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es metoxi-pirimidinilo, metiltio-pirimidinilo, dimetilamino-pirimidinilo, o imidazol-1-il-piridinilo,

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

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el aspecto 4 de esta invención para ser más enfatizados son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógenos,

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,

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

Los compuestos adicionales de la fórmula I de acuerdo con el aspecto C aún más particularmente valiosos para ser mencionados en un subaspecto (subaspecto C5) son aquellos, en los cuales

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 el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7, y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los cuales

R6 es cloro, metoxi, etoxi, metiltio, oxo, o -A-N(R61)R62, en los cuales

A es una unión,

R61 es metilo,

R62 es metilo, y

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

o

Har es sustituido por R6 y R8 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los cuales

R6 es-A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión, R61 es metilo,

R62 es metilo, y

R8 es cloro,

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

Los compuestos particulares de la fórmula I de acuerdo con un subaspecto C5 de esta invención san aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, en el cual

R6 es metoxi o etoxi, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

R6 es oxo, y

R7 es metilo,

o

R6 es metiltio, y

R7 es metilo,

o

R6 es cloro, y

R7 es metiltio,

o

R6 es dimetilamino, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

R6 es dimetilamino, y

R7 es dimetilamino,

o

Har es sustituido por R6 y R8, y es un radical piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, en los cuales

R6 es dimetilamino, y

R8 es cloro,

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

Los compuestos más particulares de la fórmula I de acuerdo con el subaspecto C5 de esta invención son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7, y es piridinilo, el cual

R6 es metoxi o etoxi, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

R6 es oxo, y

R7 es metilo,

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

Otros compuestos más particulares de la fórmula I de acuerdo con el subaspecto C5 de la invención son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7, y es pirimidinilo, en el cual

R6 es metoxi o etoxi, y

R7 es metoxi o etoxi, o

R6 es oxo, y

R7 es metilo,

o

R6 es metiltio, y

R7 es metilo,

o

R6 es cloro, y

R7 es metiltio

o

R6 es dimetilamino, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

Har es sustituido por R6 y R8 y es pirimidinilo, en el cual

R6 es dimetilamino, y

R8 es cloro,

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

Otros compuestos más particulares de fórmula I de acuerdo con el subaspecto C5 de esta invención son aquellos en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7, y es piridazinilo, en el cual

R6 es metoxi o etoxi, y

R7 es metoxi o etoxi,

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

Los compuestos aún más particulares de la fórmula I de acuerdo con el subaspecto C5 de esta invención son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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-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, ó 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo,

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto C5 de la invención para ser enfatizados en aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el subaspecto C5 de esta invención para ser más enfatizados en aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

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, ó 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo,

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

Los compuestos adicionales de la fórmula I de acuerdo con el aspecto C aún más particularmente valiosos para ser mencionados en un subaspecto (subaspecto C6) son aquellos, en los cuales

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 el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7, y R8 es un radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en los cuales

R6 es metoxi o dimetilamino,

R7 es metoxi o dimetilamino,

R8 es cloro o metoxi,

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

Los compuestos particulares de fórmula I de acuerdo con el subaspecto C6 de esta invención son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7 y R8, y es piridinilo, en el cual

R6 es metoxi,

R7 es metoxi,

R8 es cloro,

o

Har es sustituido por R6 y R7 y R8, y es pirimidinilo, en el cual

R6 es metoxi,

R7 es metoxi,

R8 es metoxi,

o

Har es sustituido por R6 y R7 y R8 y es pirimidinilo en el cual

R6 es dimetilamino,

R7 es dimetilamino,

R8 es cloro,

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

Los compuestos más particulares de fórmula I de acuerdo con el subaspecto C6 de esta invención son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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 también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros,

Los compuestos adicionales de la fórmula I de acuerdo con el aspecto C aún más particularmente valiosos para ser mencionados en un subaspecto (subaspecto C7) son aquellos, en los cuales

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 el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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

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

Compuestos particulares de fórmula I de acuerdo con el subaspecto C7 de esta invención son aquellos, en los cuales

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 el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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

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

Los compuestos más particulares de fórmula I de acuerdo al subaspecto C7 de esta invención son aquellos, en los cuales

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 el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el aspecto C a ser enfatizados en un subaspecto (subaspecto C8) son aquellos, en los cuales

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 el cual

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-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,

pirimidín-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-piridin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-piridin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-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,
y los enantiómeros, así como también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo al aspecto C para ser más enfatizados en un subaspecto (subaspecto C9) son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo al aspecto C para ser en particular enfatizados en un subaspecto (subaspecto C10) son aquellos, en los cuales

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo al aspecto C para ser más en particular enfatizados en un subaspecto (subaspecto C11) son aquellos, en los cuales

112 44

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es uno cualquiera seleccionado de

6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, pirimidín-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- 1H-piridin-2-ona-5-ilo,

2,4-dimetoxi-pirimidin-4-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 también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros.

Un interés especial en los compuestos de acuerdo con esta invención se relaciona con aquellos compuestos que están incluidos, dentro del significado de esta invención -por uno o, cuando es posible, por más de las siguientes modalidades:

Una modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye estos compuestos de la fórmula I en el cual R1 y R2 son independientemente 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la fórmula I en el cual R1 y R2 son independientemente 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor, y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula I en el cual 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 modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I de los cuales R1 es etoxi o, particularmente, metoxi y R2 es metoxi, particularmente, etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi, y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

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

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

Otro aspecto especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I en los cuales 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 modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I en la cual R1 es etoxi o, particularmente, metoxi, y R2 es 2,2-difluoroetoxi, y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

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

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula I en los cuales R1 es metoxi, y R2 es etoxi, y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I de los cuales R1 es metoxi, y R2 es difluorometoxi, y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales R5 o, particularmente, R4 es el radical (1-4C-alquilcarbonil)-O- tal como por ejemplo acetoxi, o hidroxilo, y todos los otros sustituyentes son como se definió en cualquiera

de los compuestos que se mencionaron anteriormente en el aspecto A o B o C, o en uno cualquiera de los subaspectos de estos.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I en el cual R5 o, particularmente, R4 es hidroxilo.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye estos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es

Una radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprende un anillo de benceno y 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, o

Un radical heteroarilo insaturado bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprenda 1 a 4, particularmente 1, 2 o 3, heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, o

Un radical heteroarilo insaturado monocíclico de 6 miembros que comprende 1 a 3, particularmente 1 o 2, átomos de nitrógeno, o

Un radical heteroarilo insaturado monocíclico de 5 miembros que comprende 1 a 4, particularmente 1,2 o 3, heteroátomos independientemente seleccionados el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno o azufre,

En los cuales.

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

R7 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es

benzo[1,4]dioxanil, 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-pirazolo[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 modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales 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-1H-benzotriazol-5-ilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[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 modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, en los cuales R6, R7, R8 y todos los otros sustituyentes son como se definió en cualquier compuesto que se describa aquí, tal como por ejemplo cualquier compuesto que dice ser mencionado anteriormente en los aspectos A o B o C, en uno cualquiera de los subaspectos de estos.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8 y es piridinilo, en el cual R6, R7, R8 y todos los otros sustituyentes son como se definió en cualquier compuesto que se describa aquí.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales
Har es sustituido por R6 y R7 y R8, o
Har es sustituido por R6 y R7, o
Har es sustituido por R6 y R8, o
Har es sustituido por R7 y R8 y es piridinilo, en el cual R6, R7, R8 y todos lo otros sustituyentes son como se definió en cualquier compuesto que se describa aquí.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en la cual
Har es sustituido por R6 y R7 y es piridinilo, en el cual R6 y R7 y todos los otros sustituyentes son como se definió en cualquier compuesto que se describa aquí.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en la cual
Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es pirimidinilo, en el cual R6, R7, R8 y todos los otros sustituyentes son como se definió en cualquier compuesto que se describa aquí.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I, es la cual
Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y es pirimidinilo o

piridazinilo, en el cual R6 y R7 y todos los otros sustituyentes son como definió en cualquier compuesto que se describa aquí.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales R6 y/o R7 es un grupo oxo.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales Har es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, en los cuales
R6 o R7 es un grupo oxo, y uno de los otros sustituyentes es 1-4C-alquilo, por ejemplo metilo, unido a un átomo de nitrógeno del anillo para formar una estructura amida cíclica.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales R6 y/o R7 es un 1-4C-alquiltio, tal como por ejemplo un grupo metiltio.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales R6 es -A-N(R61)R62, en los cuales

A es una unión, y R61 y R62 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, particularmente Het1 de acuerdo con la faceta

2, tal como por ejemplo pirrol-1-ilo, triazol-1-ilo o, especialmente, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales A es una unión.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es sustituido por R6 y/o R7 y es piridinilo, en el cual,

R6 es 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo o carboxilo,

R7 es 1-4C-alcoxi.

Otra, modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuesto de fórmula I, en la cual

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

o

Har es sustituido por R6, y es piridinilo o pirimidinilo, en los cuales

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

o

Har es sustituido por R6 y R7, y es piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo, en los cuales

R6 es metoxi, etoxi o dimetilamino, y

R7 es metoxi o etoxi.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales

Har es 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 es sustituido por R6 y R7 y es piridinilo, en el cual
R6 es metoxi o etoxi, y
R7 es metoxi o etoxi,

o

Har es sustituido por R6 y R7, y es pirimidinilo o piridazinilo, en los cuales
R6 es metoxi, etoxi o dimetilamino, y
R7 es metoxi o etoxi.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es piridinilo bisustituido por 1-4C-alcoxi, tal como, por ejemplo 2,6-dimetoxipiridinilo (por ejemplo 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo)

Una modalidad preferida de acuerdo con la presente invención es la modalidad a.

Una modalidad preferida adicional de los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de acuerdo con la modalidad a, en la cual R5 y R41 son ambos hidrógeno y en la cual R1 y R2 son independientemente 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor, y R3 y R31 son hidrógeno.

Una modalidad adicional aún preferida de los compuestos de la presente invención incluye los compuestos de acuerdo con la modalidad a, en la cual R5 es hidrógeno, y en la cual R1 es metoxi, y R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi, y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Una modalidad aún adicional preferida de los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de acuerdo con la modalidad a, en la cual R5 y R41 son ambos hidrógeno, y en la cual R1 es metoxi, y R2 es etoxi, difluorometoxi o 2,2-difluoroetoxi, y R3 y R31 son ambos hidrógeno.

Otra modalidad preferida de acuerdo con la presente invención en es el aspecto C.

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

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

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

Tal como por ejemplo, dimetoxi-piridinilo o etoxi-(metoxi-)piridinilo, por ejemplo, dimetoxi-piridin-3-ilo o dimetoxi-piridin-4-ilo o etoxi-(metoxi-)piridina-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.

Una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es pirimidinilo monosustituido por 1-4C-alcoxi, particularmente metoxi o etoxi, tal como, por ejemplo, metoxi-pirimidinilo, por ejemplo metoxi-pirimidin-5-ilo, como 2-metoxi-pirimidin-5-ilo.

Una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es pirimidinilo monosustituido por di-1-4C-alquilamino, particularmente di-1-2C-alquilamino, tal como, por ejemplo, dimetilamino-pirimidinilo, por ejemplo dimetilamino-pirimidin-5-ilo, como 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo.

Una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es pirimidinilo sustituido por R6 y R7, en los cuales

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

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

Tal como, por ejemplo dimetoxi-pirimidinilo, por ejemplo, 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 modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es piridazinilo sustituido por R6 y R7, en los cuales

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

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

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

Una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es pirimidinilo sustituido por R6 y R7, en los cuales

R6 es 1-2C-alcoxi, particularmente metoxi,

R7 es di-1-2C-alquilamino, particularmente dimetilamino,

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

Una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es N-(1-4C-alquil)-piridonilo, tal como, por ejemplo, N-metil-piridonilo, por ejemplo, 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 modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es N-(1-4C-alquil)-pirimidonilo, tal como, por ejemplo, N-metil-pirimidonilo, por ejemplo 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).

Una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es piridinilo sustituido por dos radicales metoxi, tal como, por ejemplo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

Otra modalidad especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es pirimidinil sustituido por dos radicales metoxi, tal como, por ejemplo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo.

Una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales Har es pirimidinil monosustituido por metoxi, tal como, por ejemplo, 2-metoxi- pirimidin-5-ilo.

Una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en los cuales Har es piridazinil sustitutito por dos radicales metoxi, tal como, por ejemplo, 3,6- dimetoxi-piridazin-4-ilo.

Una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales 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-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.

En una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención se incluyen aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales 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, 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, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

Aún una modalidad especial adicional de los compuestos de la presente invención se incluyen aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales 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, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-1H-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.

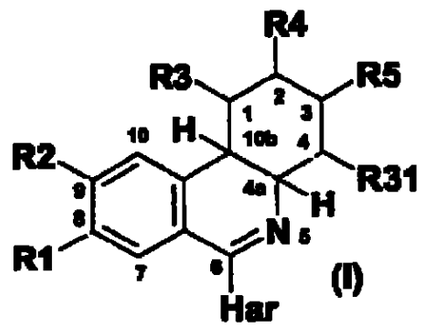
Los compuestos adecuados de acuerdo con la presente invención, más valiosos para ser mencionados incluyen aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales R5 o, particularmente, R4 es hidroxilo.

Los compuestos de ejemplo de acuerdo con la presente invención pueden incluir, sin estar restringidos a estos, los compuestos seleccionados del grupo que consiste de aquellos compuestos mencionados en los siguientes ejemplos como compuestos finales, particularmente aquellos ejemplos de modalidades que son de la fórmula I, de acuerdo con la modalidad a, en la cual R3, R31, R41 y R5 son todos hidrógeno, y/o aquellos compuestos listados en la Tabla A en el anexo "Investigaciones Biológicas", los enantiómeros, así como también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de esos compuestos y enantiómeros.

Preferiblemente, cualquiera de todos aquellos compuestos de fórmula I de acuerdo con la modalidad a, en la cual R3, R31, R41 y R5 son todos hidrógeno, que son descritos por vía de ejemplo como compuestos finales en los ejemplos siguientes y,

particularmente, los enantiómeros de estos, particularmente aquellos que tienen la fórmula Ia*****, así como también las sales de estos compuestos y los enantiómeros, van a ser mencionados como un aspecto de interesante particular de la presente invención.

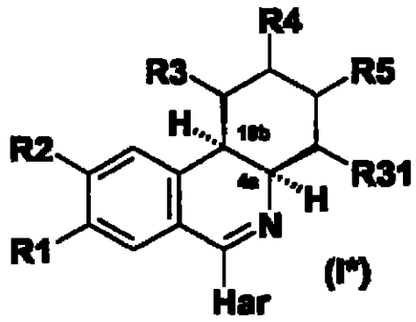
Los compuestos de fórmula I son compuestos quirales que tienen centros quirales al menos en las posiciones 4a y 10b y dependiendo de los significados de R3, R31, R4 y R5 los centros quirales adicionales en las posiciones 1,2, 3 y 4.



Numeración

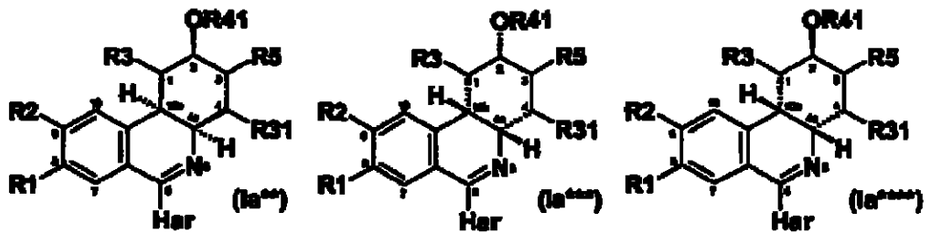
La invención incluye todos los esteroisómeros concebibles en formas puras así como también en cualquier proporción de mezcla. Se le da preferencia a los compuestos de fórmula I en los cuales loa tomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 10b están en las posiciones cis con relación uno al otro. Los enantiómeros cis puros y sus mezclas en cualquier proporción de mezcla y que incluye los recematos son más preferidos en este contexto.

Particularmente preferidos en este contexto son aquellos compuestos de fórmula I, los cuales tienen con respecto a las posiciones 4a y 10b la configuración mostrada en la fórmula (I*):



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

Los compuestos adicionales preferidos de Fórmula I de acuerdo con la modalidad a son aquellos que tiene, con respecto a las posiciones 2,4a y 10b, la misma configuración que se muestra en la Tabla Ia** y Ia*** y Ia****:



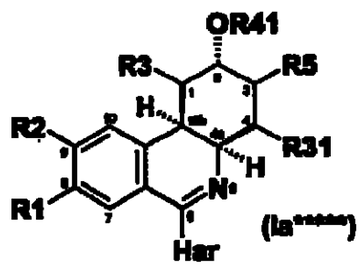
Si, por ejemplo en los compuestos de fórmula Ia** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, entonces la configuración -de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog- es S en la posición 2, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

Si, por ejemplo en los compuestos de fórmula Ia*** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, entonces la configuración -de

acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog- es R en la posición 2, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

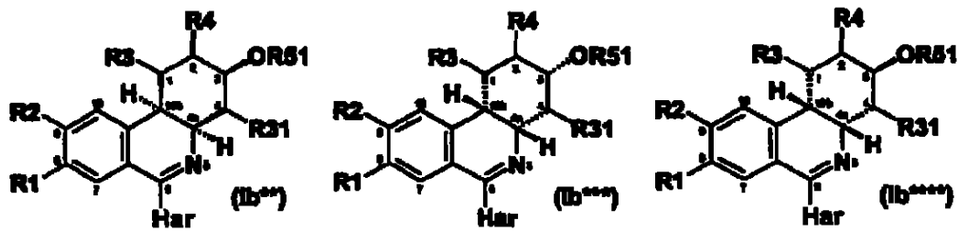
Si, por ejemplo en los compuestos de fórmula Ia**** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, entonces la configuración -de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog- es S en la posición 2, S en la posición 4a y S en la posición 10b.

En un compuesto más particular preferido de la fórmula I de acuerdo con la modalidad a son aquellos que tienen, con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b, lamisca configuración que se muestra en la fórmula Ia*****:



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

Los compuestos preferidos de fórmula I de acuerdo con la modalidad b son aquellos que tienen, con respecto a las posiciones 3, 4a y 10b, la misma configuración mostrada en las fórmulas Ib** y Ib*** y Ib****:

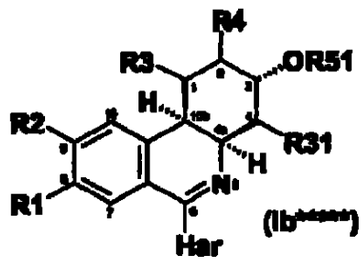


Si, por ejemplo en los compuestos de fórmula Ib** R3, R31 y R5 tienen el significado hidrógeno, entonces la configuración -de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog- es R en la posición 3, R en la posición 4a y R en la posición 10b.

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

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

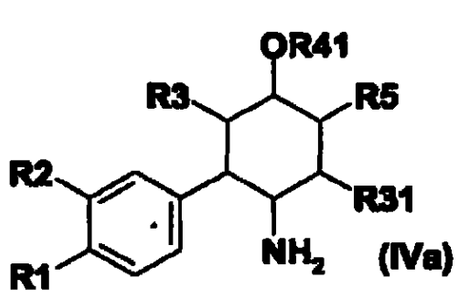
Los compuestos más preferidos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad b son aquellos que tienen, con respecto a las posiciones 3, 4a y 10b, la misma configuración mostrada en la fórmula Ib*****:



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

Dentro del significado de las modalidades a y b de acuerdo con esta invención, los compuestos de fórmula Ia***** deben ser en particular enfatizados.

Los enantiómeros se pueden separar de una manera conocida per se (por ejemplo mediante la preparación y separación de los compuestos diastereoisoméricos apropiados). Así, por ejemplo, una separación de enantiómero se puede llevar a cabo en los compuestos de partida que tiene un grupo amino libre tales como los compuestos de partida de las fórmulas IVa o VIIb como se define adelante.



La separación de los enantiómeros se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de la formación de sal de los compuestos racemicos de las fórmulas IVa o VIIb con ácidos opticamente activos, preferiblemente ácidos carboxílicos, la resolución subsecuente de las sales y la liberación del compuesto deseado de la sal. Ejemplos de ácidos carboxílicos opticamente activos que se pueden mencionar a este respecto son las formas enantioméricas del ácido mandelico, ácido tartárico, ácido O,O'-dibenzoilotartarico, ácido canfórico, ácido quínico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido malico, ácido camforsulfonico, 3-bromocamforsulfonico, ácido α-metoxifenilacetic, ácido α-metoxi-α-trifluorometilfenil acético y ácido 2-fenilpropionico. Alternativamente, los compuestos de partida enantioméricamente puros de las fórmulas IVa o VIIb se pueden preparar por vía de síntesis asimétrica. Los compuestos de partida enantioméricamente puros así como también los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula I se pueden obtener mediante separación cromatográfica sobre las columnas de separación quiral; mediante derivación con los reactivos auxiliares quirales, la separación de diastereómero y la remoción del grupo auxiliar quiral; o mediante cristalización (fraccional) de un solvente adecuado.

Los compuestos de acuerdo con la invención, se pueden preparar, por ejemplo, como se muestra en los esquemas de reacción de adelante y de acuerdo con las siguientes etapas de reacción especificadas, o, particularmente, de la manera como se describió por vía de ejemplo en los siguientes ejemplos, o análogamente o

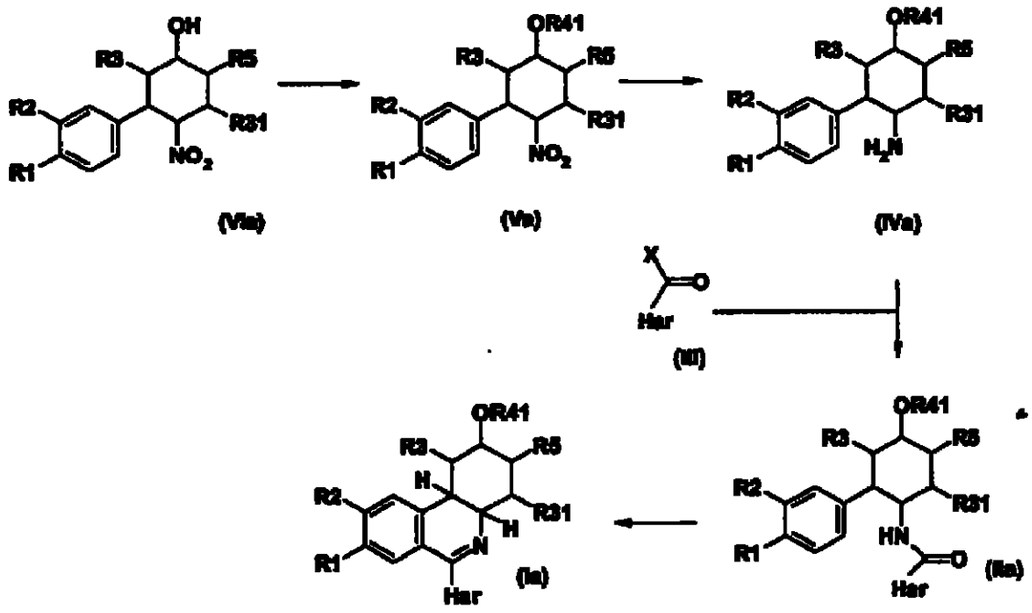
similarmente a estos de acuerdo con los procedimientos de preparación o las estrategias de síntesis conocidas por la persona experta en la técnica.

Los compuestos de fórmula I, en los que R1, R2, R3, R31, R4, R5 y Har tiene los significados mencionados anteriormente, de acuerdo con la modalidad a o b (es decir, los compuestos de fórmula Ia o Ib, respectivamente) se pueden obtener como sigue.

Los compuestos de fórmula Ia de acuerdo con la modalidad a, en la cual R1, R2, R3, R31, R41, R5 y Har tienen los significados mencionados anteriormente en la modalidad a por medio de la cual R41 es diferente de hidrógeno, se pueden preparar como se describió y se mostró en el esquema de reacción 1 de adelante.

En la primer etapa de reacción de la ruta de síntesis mostrada en el esquema 1, los compuestos de la fórmula Va, en los cuales R1, R2, R3, R31, R41 y R5 tienen los significados mencionados anteriormente en la modalidad y por medio de la cual R41 es diferente de hidrógeno, son preparados de los compuestos correspondientes de fórmula VIa mediante la introducción del grupo R41 por medio del cual R41 es diferente de hidrógeno. La reacción de introducción es llevada a cabo de manera habitual per se para una reacción de eterificación o esterificación, o como se describió por vía de 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 nitro de los compuestos de fórmula Va, en los cuales R1, R2, R3, R31, R41 y R5 tienen los significados anteriormente en la modalidad y por medio de la cual R41 es diferente de hidrógeno, se reduce el grupo amino de los compuestos correspondientes de fórmula IVa. Dicha reducción es llevada a cabo de manera conocida por la persona experta en la técnica, por ejemplo como se describió en J. Org. Chem. 1962,27, 4426 o como se describió en los siguientes ejemplos. Con más detalle, la reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, p. e. en la presencia de níquel Raney o un catalizador de metal noble tal como paladio o carbón activo, en un solvente adecuado tal como metanol o etanol a temperatura ambiente y bajo presión normal o elevada. Opcionalmente, una cantidad catalítica de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, se puede agregar al solvente. Preferiblemente, sin embargo, la reducción se lleva a cabo utilizando una mezcla que produce hidrógeno, por ejemplo, metales

tales como zinc, pareja de zinc-cobre o hierro con ácidos orgánicos tales como ácido acético o ácidos minerales tales como ácido clorhídrico. Más preferiblemente, la reducción es llevada a cabo utilizando un pareja zinc-cobre en la presencia de un ácido orgánico o inorgánico. Tal pareja zinc-cobre es accesible de una manera conocida por la persona experta en la técnica.

Los componentes de la fórmula IVa, en los cuales R1, R2, R3, R31, R41 y R5 tienen los significados indicados anteriormente en la modalidad a por medio de la cual R41 es diferente de hidrógeno y en la cual son sensibles contra hidrogenación catalítica, se pueden preparar de los compuestos correspondientes de la fórmula Va mediante reducción selectiva del grupo nitro de manera conocida por la persona experta en la técnica, por ejemplo mediante reacción de transferencia de hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal, por ejemplo paladio o, preferiblemente, níquel Raney, en un alcohol inferior como solvente utilizando, por ejemplo, formiato de amonio o, preferiblemente, hidrato de hidracina o donador de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula IIa en los cuales R1, R2, R3, R31, R41, R5 y Har tienen los significados indicados anteriormente en la modalidad a por medio de la cual R41 es diferente de hidrógeno, son accesibles desde los compuestos correspondientes de fórmula IVa mediante la reacción con los compuestos correspondientes de fórmula III, en los cuales X representa un grupo saliente adecuado, preferiblemente un átomo de cloro.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula IIa también se pueden preparar de los compuestos correspondientes de formula IVa y los compuestos correspondientes de fórmula III, los en los cuales X es hidroxilo, mediante la reacción con reactivos de enlace de unión amida conocidos por la persona experta en la técnica. Los reactivos de enlace de unión de amida de ejemplo conocidos por la persona experta en la técnica que se pueden mencionar son, por ejemplo, carbodiimidas (p.e., diciclohexilcarbodiimida o, preferiblemente, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimide), derivados de ácido azodicarboxílico (p.e., dietil azodicarboxilato), sales de uronio [p.e., tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1il)-N,N,N',N'-tetramtil-uronio] y N,N'-carbonildiimidazol. En el alcance de esta invención los reactivos de enlace de unión de amida preferidos son las sales de uronio y, particularmente, carbodiimidas, preferiblemente, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida.

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

Los compuestos de fórmula Ia, en los cuales R1, R2, R3, R31, R41, R5 y Har tienen los significados mencionados en la modalidad a, por medio de la cual R41 es diferente de hidrógeno, se pueden obtener mediante ciclocondensación de los correspondientes compuestos de formula IIa.

Dicha reacción de ciclocondensación es llevada a cabo de manera conocida per se por el experto en la técnica o como se describió por vía de ejemplo en los siguientes ejemplos, de acuerdo con Bischler-Napieralski (p.e., como se describió en J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282) en la presencia de un agente de condensación adecuado, tal como, por ejemplo, ácido polifosfórico, pentacloruro de fósforo, pentoxido de fósforo o oxicloruro de fósforo, en un solvente inerte adecuado, p.e., en un hidrocarburo clorinado tal como cloroformo, o en un hidrocarburo cíclico tal como tolueno oxileno, u otro solvente inerte tal como isopropil acetato o acetonitrilo, o sin solvente adicional utilizando un exceso de agente de condensación, a temperatura reducida, o a temperatura ambiente, o a temperatura elevada o a temperatura de ebullición del solvente o agente de condensación utilizado. Si es necesario, dicha reacción de ciclocondensación se puede llevar a cabo en la presencia de uno o más Ácidos Lewis adecuados tal como, por ejemplo, halogenuros de metal adecuado (p. e. cloruros) o sulfonatos (p. e. triflatos), que incluyen sales metálicas de tierras raras, tales como p. e. tricloruro de aluminio anhidro, tribromuro de aluminio, cloruro de zinc, etearato trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio o, en particular, tetracloruro de estaño, y similares.

Paralelo con la ciclización en la presencia de un agente de condensación que contiene cloro (tal como por ejemplo pentacloruro de fósforo), una sustitución nucleofílica o electrofílica de la porción Har que da la correspondiente porción Har sustituida por cloro puede tener lugar, especialmente en le caso de grupos Har ricos en electrones, tales como por

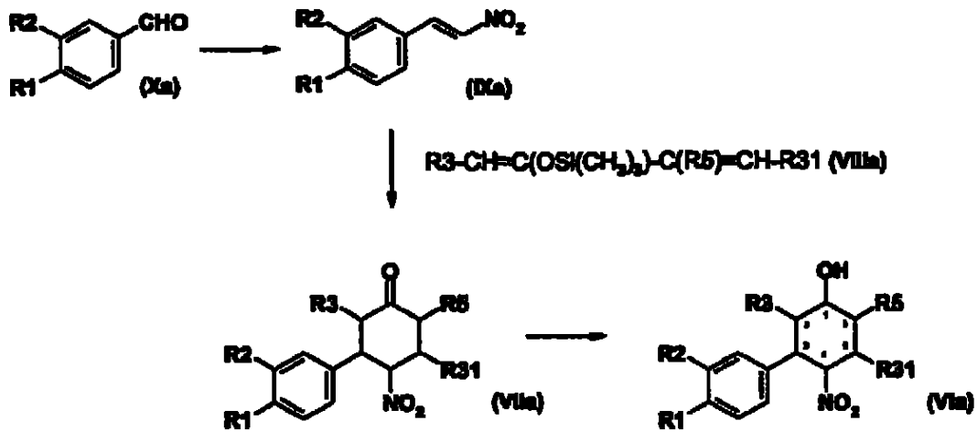
ejemplo el radical dimetoxipiridinilo, como el 2,6-dimetoxipiridin-4-ilo o el radical 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, una sustitución electrofílica puede tener lugar, y especialmente en el caso de los radicales Har que incorporan estructuras de amidas cíclicas (p. e. NH-piridonas o NH-pirimidonas) una sustitución nucleofílica de el grupo oxo puede tener lugar.

La reacción de adelante del esquema 2 muestra la síntesis de los compuestos de la formula VIa, en los cuales R1, R2, R3, R31 y R5 tienen los significados indicados anteriormente en la modalidad a, desde lo compuestos correspondientes de la fórmula VIIa por vía de reacción de reducción del grupo carbonilo. Los agentes de reducción adecuados para la reacción de reducción mencionada anteriormente pueden incluir, por ejemplo, compuestos de hidruro metálico tal como, por ejemplo, hidruro de diisopropilaluminio, borano, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de zinc, tri-sec-butilborohidruro de potasio, tri-sec-butilborohidruro de sodio, tri-sec-butiloborohidruro de litio, (β-isopinocanfeil-9-borabiciclo[3.3.1]nonano y similares. Los ejemplos preferidos de dichos agentes de reducción son cianoborohidruro de sodio, β-isopinocanfeil-9-borabiciclo [3.3.1]nonano y tri-sec-butilborohidruro de potasio. Los ejemplos más preferidos de los agentes reductores anteriormente mencionados son β-isopinocanfeil-9-borabiciclo [3.3.1]nonano y tri-sec-butilborohidruro de potasio, los cuales ambos permiten preparar compuestos de fórmula VIa estereoselectivamente."Estereoselectivamente" a este respecto

significa que aquellos compuestos de la fórmula VIa, de los cuales los átomos de hidrógeno en las posiciones 1 y 3 están localizados en el lado opuesto del plano definido por el anillo de ciclohexano, son obtenidos preferencialmente.

Los compuestos de fórmula VIIa, en los cuales R1, R2, R3, R31 y R5 tienen los significados mencionados en la modalidad a, son conocidos o se pueden obtener mediante la reacción de los compuestos de fórmula IXa, en los cuales R1 y R2 tienen los significados mencionados anteriormente, con los compuestos de fórmula VIIIa, en los cuales R3, R31 y R5 tienen los significados mencionados anteriormente en la modalidad a. la reacción de cicloadición es llevada a cabo de una manera conocida por la persona experta en la técnica de acuerdo a Diels-Alder, por ejemplo, como se describió en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 o en J. Org. Chem. 1952, 17, 581 o como se describió en los siguientes ejemplos.

Esquema de reacción 2:



Los compuestos de la formula VIa o Va, en los cuales el anillo fenilo y el grupo nitro son trans uno co el otro se pueden convertir de manera conocida por la persona experta en la técnica en los correspondientes compuestos cis, por ejemplo, como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 o como se describen en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de fórmulas VIIa y IXa son conocidos o se pueden preparar de una manera conocida. Los compuestos de la formula IXa se pueden preparar, por ejemplo de manera conocida por la persona experta en la técnica de los correspondientes compuestos de fórmulas Xa como se describió, por ejemplo, en J. Chem. Soc. 1951, 2524 o en J. Org. Chem. 1944, 9, 170 o como se describe en los siguientes ejemplos.

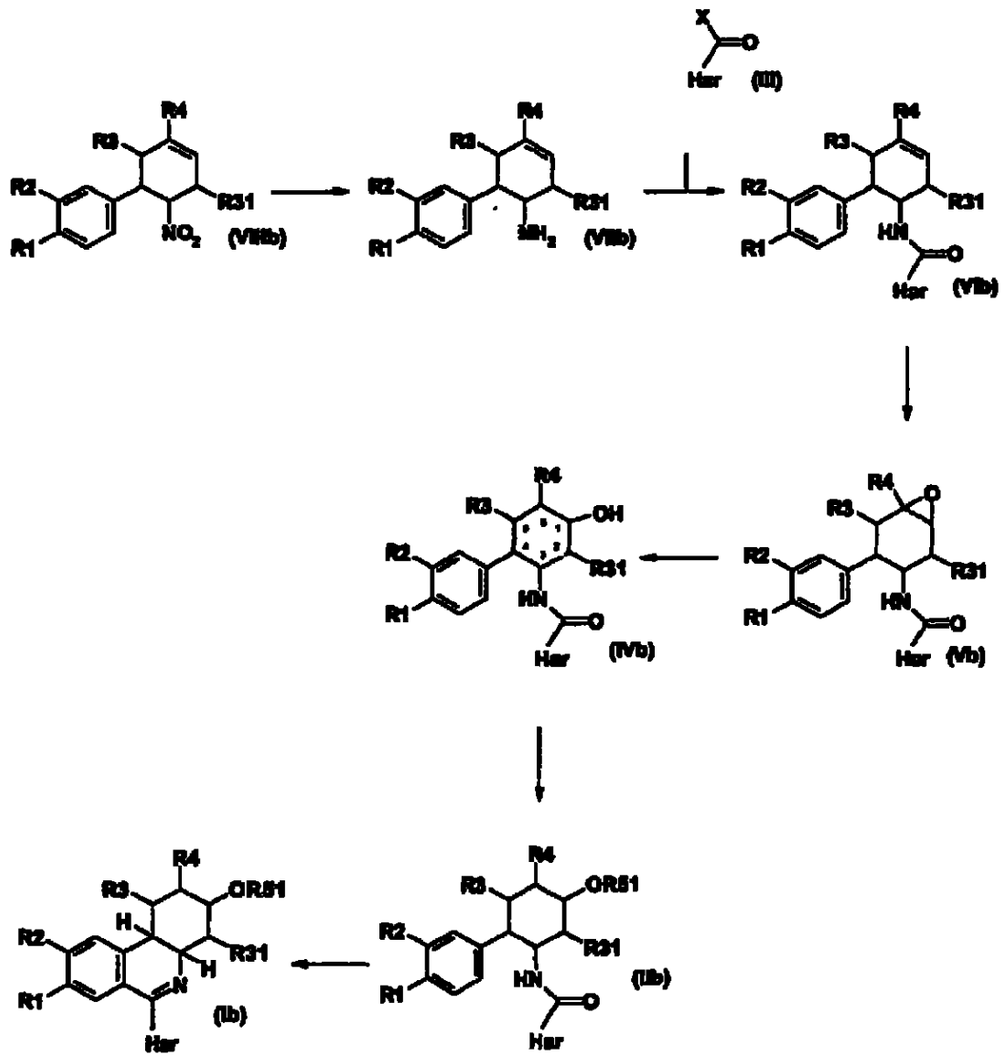
Los compuestos de fórmula Xa, en los cuales R1 y R2 tienen los significados indicados anteriormente en la modalidad a, son conocidos o se pueden preparar de manera conocida por la persona experta en la técnica, como se describió, por ejemplo, en Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203.

Los compuestos de fórmula Ib de acuerdo con modalidad b, en los cuales R1, R2, R3, R31, R4, R51 y Har tienen los significados indicados anteriormente en la modalidad en donde R51 es diferente de hidrógeno, se pueden preparar como se describe y muestra en el esquema de reacción 3 adelante.

En la primer etapa de reacción en el esquema de reacción 3, el grupo nitro de compuestos de la fórmula VIIIb, en el cual R1, R2,

R3, R31 y R4 tienen los significados indicados en la modalidad b anterior, se reduce para obtener los correspondientes compuestos de la fórmula VIIb, dicha reacción de reducción se lleva a cabo de manera conocida para la persona experta en la técnica, por ejemplo como se describió en J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 o como se describe en los siguientes ejemplos. Más específicamente, la reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, al poner en contacto los compuestos de fórmula VIIIb con una mezcla productora de hidrógeno tal como, preferiblemente, zinc metálico en un medio medianamente ácido tal como ácido acético en un alcohol bajo tal como metanol o etanol a temperatura ambiente o a temperatura elevada, o preferiblemente, a temperatura de ebullición de la mezcla de solvente. Alternativamente, la reducción se puede llevar a cabo mediante reducción selectiva del grupo nitro de manera conocida para la persona experta en la técnica, por ejemplo mediante reacción de transferencia de hidrógeno en la presencia de un metal catalizador, por ejemplo paladio o preferiblemente níquel Raney, en un solvente adecuado, preferiblemente un alcohol bajo, utilizando, por ejemplo forniato de amonio o preferiblemente hidrato de hidracina como un drenador de hidrógeno.

Esquema de reacción 3:



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

Alternativamente, los compuestos de la fórmula VIb, en los cuales R1, R2, R3, R31, R4 y Har tienen los significados dados anteriormente en la modalidad b, también se pueden preparar, por

ejemplo, de los compuestos correspondientes de fórmula VIIb y los compuestos correspondientes de fórmula III en los cuales X es hidroxilo mediante la reacción con reactivos de enlace de unión de amina conocidos para la persona experta en la técnica. Los reactivos de enlace de unión de amida de ejemplo conocidos para la persona experta en la técnica se que se pueden mencionar son, por ejemplo, las carbodiimidas (p.e., diciclohexilcarbodiimida o, preferiblemente, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácido azodicarboxílico (p.e., dietil azodicarboxilato), sales de uronio [p.e., O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronium tetrafluoroborato o O-(benzotriazol-1il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluorofosfato] y N,N'-carbonil-diimidazol. En el alcance de esta invención los reactivos de enlace de unión de amida preferidos son sales de uronio y, particularmente, carbodihimidas, preferiblemente, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimide.

En los compuestos de la siguiente etapa de la fórmula VIb son convertidos en los compuestos correspondientes de la fórmula Vb mediante reacción de epoxidación, la cual se puede llevar a cabo como se describió en los siguientes ejemplos ó de manera conocida por un experto en la técnica que emplea, por ejemplo, métodos de epoxidación adecuados o reactivos de epoxidación adecuados tales como, por ejemplo, perácidos (p.e., ácido m-cloroperbenzoico) o peróxidos orgánicos o inorgánicos (p.e., dimetildioxirano, peróxido de hidrógeno o persulfatos).

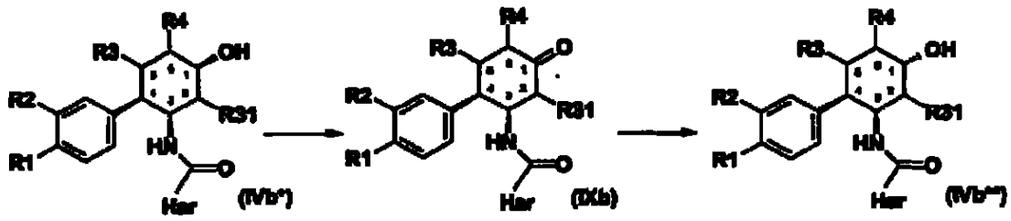
Los compuestos de fórmula Vb obtenidos se pueden reducir mediante métodos conocidos en la técnica a los compuestos correspondientes de fórmula IVb. Más específicamente, dicha reacción de reducción se puede desarrollar empleando, por ejemplo, como se describió por vía de ejemplo en los siguientes ejemplos borohidruro de sodio como reductor. Alternativamente, dicha reacción de reducción también se puede llevar a cabo utilizando, por ejemplo, hidruro de litio aluminio o una mezcla reductiva que comprende metales nobles tal 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 pueden convertir notoriamente regio y diastereoselectivamente en compuestos de fórmula IVb, en donde el radical hidroxilo de la posición 1 y el radical amido de la posición 3 están localizados en el mismo lado del plano definido por el anillo de ciclohexano.

Es más aún conocido por un experto en la técnica, que la configuración absoluta del átomo de carbón quiral preferiblemente, al cual un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno están unidos, puede ser invertida.

Así la configuración del átomo de carbono en la posición 1 de los compuestos de fórmula IVb puede ser opcionalmente invertida. Dicha inversión de la configuración de la posición 1 de los compuestos de fórmula IVb se puede lograra de manera familiar para la persona experta en la técnica, por ejemplo mediante derivación de la posición 1 con un grupo saliente adecuado y el subsecuente reemplazo de dicho grupo saliente mediante un nucleofilo adecuado en una reacción de sustitución nucleofílica

de acuerdo al mecanismo SN2. Alternativamente, dicha inversión de configuración de posición 1 de los compuestos de fórmula IVb también se puede obtener, por ejemplo, como se describe por vía de ejemplo los siguientes ejemplos de acuerdo con el procedimiento de dos etapas subsecuentemente especificado en el esquema de reacción 4 de adelante. Con mayor detalle, en la primer etapa de dicho procedimiento mostrado en el esquema de reacción 4, los compuestos de ejemplo de la fórmula IVb*, en los cuales R1, R2 y Har tienen los significados indicados anteriormente en la modalidad b, y R3, R31 y R4 son hidrógeno y la posición 1 tiene la configuración R, son convertidos mediante reacción de oxidación en los compuestos correspondientes de la fórmula IXb. Dicha oxidación es similarmente llevada a cabo bajo condiciones de costumbre per se utilizando, por ejemplo, cloranil, oxígeno atmosférico, dióxido de manganeso o, preferiblemente óxidos de cromo como un oxidante. Luego en la segunda etapa, los compuestos de fórmula IXb obtenidos son convertidos mediante reacción de reducción conocida en la técnica del grupo ceto, preferiblemente con compuestos de hidruro metálico o, más específicamente borohidruros metálicos tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio, en los compuestos correspondientes de fórmula IVb**, en la cual la posición 1 tiene ahora configuración S y así la configuración del átomo de carbono en la posición 1 es ahora invertida con relación a dichos compuestos de la formula IVb*.

Esquema de reacción 4:



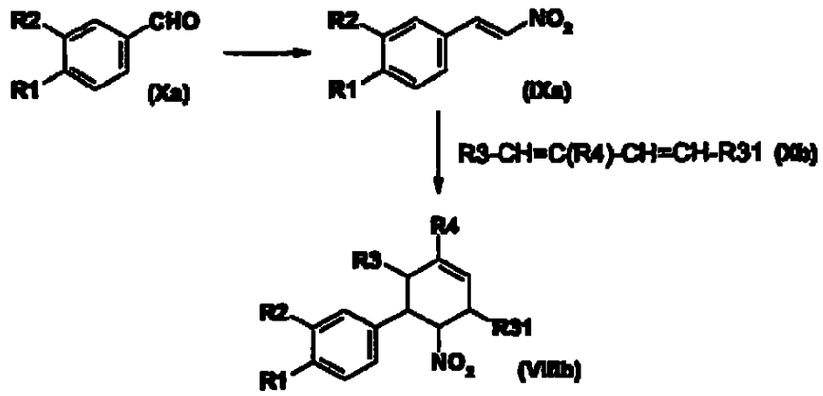
En la siguiente etapa de reacción de la ruta de síntesis mostrada en el esquema de reacción 3 mostrado anteriormente, los compuestos de fórmula IVb son convertidos en los compuestos correspondientes de formula IIb mediante la introducción del grupo R51 en donde R51 es diferente de hidrógeno. La reacción de introducción es llevada a cabo de manera habitual per se (p.e., por vía de alquilación o reacción de acilación) o como se describe por vía de ejemplo en los siguientes ejemplos.

La reacción de ciclización que conduce a los compuestos de fórmula Ib, en los cuales R1, R2, R3, R31, R4, R51 y Har tienen los significados dados anteriormente en la modalidad b, en donde R51 es diferente de hidrógeno, puede ser llevada a cabo, por ejemplo, como se describe por vía de ejemplo en los siguientes ejemplos o análogamente o similarmente a esta o como se mencionó anteriormente para los compuestos de acuerdo con la modalidad a.

Los compuestos de la fórmula VIIIb, en los cuales, R1, R2, R3, R31 y R4 tienen los significados mencionados anteriormente en la modalidad b, son conocidos o pueden ser obtenidos, por ejemplo como se muestra en el esquema de reacción 5, mediante la reacción de los compuestos de fórmula IXa, en los cuales R1 y R2 tienen los significados anteriormente mencionados, con los compuestos de

fórmula Xb, en los cuales R3, R31 y R4 tienen los significados indicados anteriormente en la modalidad b.

Esquema de reacción 5:



La cicloadición es en este caso llevada a cabo de manera conocida para la persona experta en la técnica de acuerdo con Diels-Alder, p.e., como se describió en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 o en J. Org. Chem. 1952, 17, 581 o como se describió en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de fórmula VIIIb, en los cuales el anillo de fenilo y el grupo nitro son trans uno con el otro, se pueden convertir tal como es conocido para la persona experta en la técnica en los correspondientes compuestos cis, por ejemplo como se describió en J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 o como se describió en los siguientes ejemplos.

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

En una alternativa, los compuestos de formula IIb, en los cuales R1, R2, R3, R31, R4, R51 y Har tienen los significados dados anteriormente en la modalidad b en donde R51 es diferente de hidrógeno (particularmente los compuestos de fórmula IIb, en los cuales R1, R2 y R51 tienen los significados dados anteriormente en la modalidad b en donde R51 es diferente de hidrógeno, y R3, R31 y R4 todos son hidrógeno) también se pueden obtener como se muestra en el esquema de reacción 6 y como se describe por vía de ejemplo en los siguientes ejemplos.

En la primera etapa de reacción de la ruta subrayada en el esquema de reacción 6, el grupo amino de los compuestos de fórmula VIIb esta protegido con un grupo PG1 protector conocido de la técnica, tal como por ejemplo el grupo tert-butoxicarbonil. Los compuestos protegidos son sometidos a reacción de hidroboración para obtener compuestos de dos etapas de fórmula XIb. Dicha reacción de hidroboración es llevada a cabo como se describe en los siguientes ejemplos utilizando un agente (hidro) borante, tal como por ejemplo 9-BBN, isopinocanfenil-borano o similar, o, particularmente, borano-tetrahidrofurano (H_3B-THF), ventajosamente a temperatura ambiente.

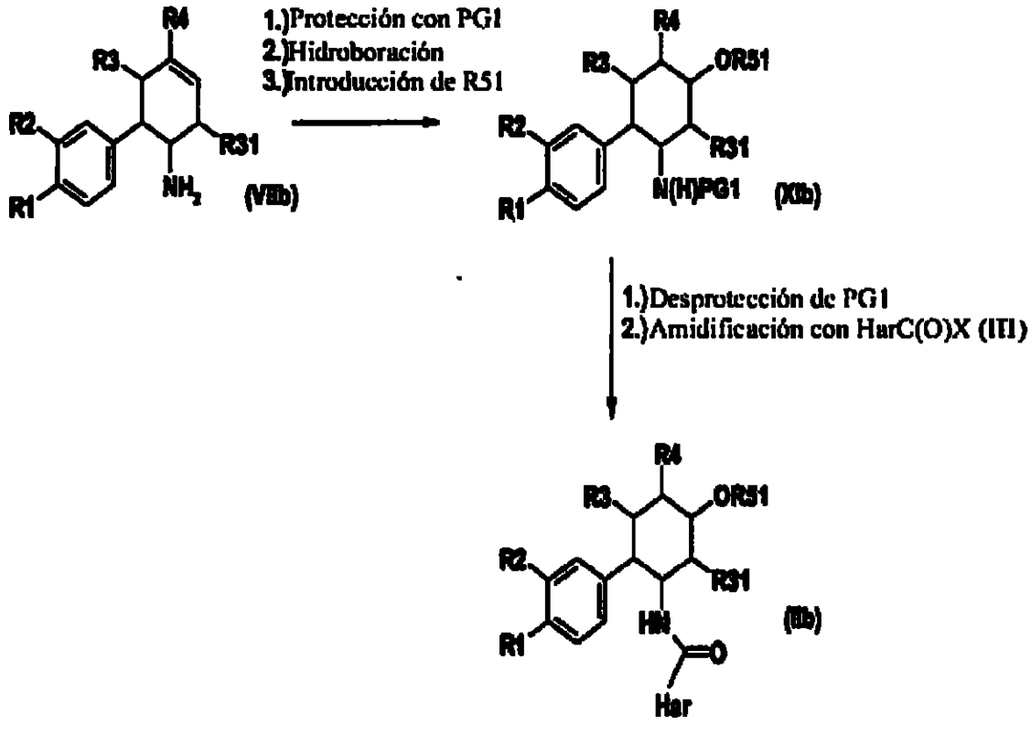
Los compuestos obtenidos son entonces convertidos en compuestos de formula XIb mediante la introducción de el grupo R51 en donde R51 es diferente de hidrógeno de una manera análoga a como se describió anteriormente.

En la siguiente etapa de reacción de la ruta de síntesis mostrada en el esquema de reacción 6, los compuestos de formula XIb son

convertidos en los compuestos correspondientes de formula IIb mediante la desprotección del grupo protector PG1 y la acidificación de los compuestos de fórmula III. Dichas reacciones son llevadas a cabo de manera habitual per se o como se describe en la especificación de esta invención o en los siguientes ejemplos.

Si es necesario, el producto obtenido por vía de dicha reacción de hidroboración o, adecuadamente, el derivado R51-substituido de estos es purificado de los productos colaterales estéreo y/o regioisoméricos mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica, tal como por ejemplo, mediante técnicas de separación cromatográfica.

Esquema de reacción 6:



Opcionalmente, los compuestos de fórmula I se pueden también convertir en compuestos adicionales de la fórmula I mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Más específicamente, por ejemplo, de los compuestos de fórmula I en los cuales

a) R41 o R51 es hidrógeno, los compuestos éster correspondientes se pueden obtener mediante reacciones de esterificación;
b) R41 o R51 es hidrógeno, los compuestos éter correspondientes se pueden obtener mediante reacciones de éterificación;

c) R41 o R51 es un grupo acilo, tal como por ejemplo, acetilo, los compuestos hidroxilos correspondientes se pueden obtener mediante reacciones de deesterificación (por ejemplo saponificación);

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

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

f) R6 es un grupo ciano, los correspondientes compuestos éster se pueden obtener por vía de alcoholisis y luego de hidrólisis, por ejemplo en medio ácido de los ésteres imino intermedio resultantes.

g) R6 es un grupo ciano, los correspondientes compuestos ácidos se pueden obtener por vía de alcoholisis y luego de hidrólisis, por ejemplo en un medio de base de los estéreos imino intermedio resultantes.

Los métodos mencionados bajo a), b), c), d), e), f) y g) son expeditamente llevados a cabo de manera análoga a los métodos conocidos por la persona experta en la técnica o como se describe por vía de ejemplo en los siguientes ejemplos.

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

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

Es más aún conocido para la persona experta en la técnica que si existe un número de centros reactivos sobre un compuesto de partida o intermedio puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores con el fin de permitir que la reacción tenga lugar específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso. Una descripción detallada para el uso de un numero grande de

grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.) or in "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" by P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Las sustancias de acuerdo con la invención son aisladas y purificadas de manera conocida per se, por ejemplo al destilar el solvente bajo presión reducida y recristalizar el residuo obtenido de un solvente adecuado o someterlo a uno de los métodos de purificación de costumbre tal como, por ejemplo, cromatografía de columna en un material de soporte adecuado.

Las sales se obtienen al disolver el compuesto libre en un solvente adecuado (por ejemplo, una cetona, tal como una acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, un éter, tal como dietil éter, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorinado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de peso molecular bajo, tal como etanol o isopropanol que contiene el ácido o base deseada, o al cual el ácido o base deseada son luego agregados. Las sales son obtenidas al filtrar, reprecipitar, precipitar con un no solvente la sal de adición o al evaporar el solvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que pueden a su vez ser convertidos en sales, mediante alcalización o mediante acidificación. De esta manera, las sales farmacológicamente inaceptables se pueden convertir en sales farmacológicamente aceptables.

Los solvatos o particularmente los hidratos de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar de manera conocida per se, por ejemplo, en la presencia del solvente apropiado. Los hidratos se pueden obtener de agua o de mezclas de agua con solventes orgánicos polares (por ejemplo alcoholes, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, o cetonas, por ejemplo acetona).

Adecuadamente, las conversiones mencionadas en esta invención se pueden llevar acabo análogamente o de manera similar a los métodos que son familiares per se para la persona experta en la técnica.

La persona experta en la técnica conoce sobre la base de su conocimiento y sobre la base de aquellas rutas de síntesis, que son mostradas y descritas dentro de la descripción de esta invención, como encontrar otras posibles rutas de síntesis para los compuestos de fórmula I. Todas estas rutas posibles de síntesis son también parte de esta invención.

Habiendo descrito la invención en detalle, el alcance de la presente invención esta limitado solamente a aquellas características o modalidades descritas. Será evidente para aquellas personas expertas en la técnica, modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologaciones y adaptaciones de la invención descrita que pueden ser hechos sobre la base de conocimiento conocido en la técnica y/o, particularmente, sobre la base de la descripción (por ejemplo la descripción explicita, 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 finales.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención adicionalmente sin restringirla. De manera similar, los compuestos adicionales de fórmula I, cuya preparación no esta explícitamente descrita, se pueden preparar de una manera análoga o similar o de manera similar familiar per se para la persona experta en la técnica utilizando técnicas de proceso de costumbre.

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

En los ejemplos, p.f. representa el punto de fusión, h representa hora(s), min representa minutos, R_f representa factor de retención en cromatografía de capa delgada, p.s. representa punto de sinteresis, FE representa fórmula empírica, PM representa peso molecular, EM representa espectro de masa, M representa ion molecular, fnc. Representa encontrado, calc. Representa calculado, otras abreviaturas tienen los significados de costumbre per se para la persona experta.

De acuerdo con la práctica común en estereoquímico los símbolos RS y SR son utilizados para denotar 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 racemica) que comprende un enantiómero que tiene la configuración (2R, 4aR, 10bR) y el otro enantiómero que tiene 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

423 mg de éster de (2RS, 4aRS, 10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético (Ejemplo 18) disuelto en 1 ml de diclorometano y 9 ml de metanol se agrega a 152 mg de carbonato de cesio y la solución se agita durante 19 h. la mezcla de reacción se adsorbe con gel de sílice y se purifica por cromatografía flash para dar 229 mg del compuesto del título como una espuma incolora.

EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; PM: calc.: 412.49

EM: Enc.: 413.3 (MH^+)

Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos 18 a 34), o que se pueden preparar en una forma conocida por la persona experta en la técnica o análogamente o de forma similar a los ejemplos descritos aquí, los siguientes compuestos 2 a 17, y también compuestos adicionales importantes, compuestos similares no descritos explícitamente se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 1.

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

EF: $C_{20}H_{25}N_3O_3$; PM : calc.: 355.44

EM: Enc.: 356.3 (MH^+)

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

EF: $C_{24}H_{25}N_3O_3S$; PM: calc.: 435.55

EM: Enc.: 436.2 (MH^+)

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

EF: $C_{19}H_{22}N_2O_4$; PM: calc.: 342.4

EM: Enc.: 343.2 (MH^+)

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

EF: $C_{20}H_{22}N_2O_3$; PM: calc.: 338.41

EM: 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

EM: Enc.: 339.3 (MH^+)

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

EF: $C_{24}H_{29}N_3O_4$; PM: calc.: 423.52

EM: Enc.: 424.4 (MH^+)

160
158

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: $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$; PM: calc.: 415.4

EM: Enc.: 416.2 (MH^+)

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: $C_{22}H_{21}F_2N_3O_4$; PM: calc.: 429.43

EM: Enc.: 430.3 (MH^+)

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: $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$; PM: calc.: 415.4

EM: 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 : $C_{24}H_{27}NO_5$; PM: calc.: 409.49

EM: 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: $C_{23}H_{25}NO_5$; PM: calc.: 395.46

EM: Enc.: 396.2 (MH^+)

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

EF: $C_{23}H_{24}N_2O_3S$; PM: calc.: 408.52

EM: 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: $C_{24}H_{24}N_2O_3$; PM: calc.:.388.47

EM: Enc.: 389.4 (MH^+)

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: $C_{22}H_{21}F_2NO_5$; PM: calc.: 417.41

EM: 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: $C_{22}H_{23}N_3O_4$; PM: calc.: 393.45

EM: Enc.: 394.3 (MH^+)

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

1.67 g de pentacloruro de fósforo se suspenden en en 5 ml de diclorometano. 1.227 g de éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)metanoil]amino}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)

ciclohexil de ácido acético crudo (compuesto A1) disuelto en 15 ml de diclorometano se agrega y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfría con un baño de hielo y se agrega 20 ml de trietilamina, 10 ml de agua con agitación vigorosa y con precaución. La capa orgánica se separa, se concentra y el producto crudo purificado por cromatografía flash para dar 715 mg del compuesto del título.

EF: $C_{25}H_{30}N_2O_6$; PM: calc.: 454.53

EM: Enc.: 455.2 (MH^+)

Partiendo de los compuestos de inicio apropiados, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos A2 a A17), o que se pueden preparar en una forma conocida por la persona experta en la técnica o análoga o en forma similar a los ejemplos descritos aquí, los siguientes compuestos 19 a 34, y también compuestos adicionales importantes, compuestos similares no descritos explícitamente se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

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

EF: $C_{22}H_{27}N_3O_4$; PM: calc.: 397.48

EM: Enc.: 398.2 (MH^+)

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

EF: $C_{26}H_{27}N_3O_4S$; PM: calc.: 477.59

EM: Enc.: 478.2 (MH^+)

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

EF: $C_{21}H_{24}N_2O_5$; PM: calc.: 384.44

EM: Enc.: 385.2 (MH^+)

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

EF: $C_{22}H_{24}N_2O_4$; PM: calc.: 380.45

EM: Enc.: 381.3 (MH^+)

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

EF: $C_{22}H_{24}N_2O_4$; PM: calc.: 380.45

EM: Enc.: 381.3 (MH^+)

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

EF: $C_{26}H_{31}N_3O_5$; PM: calc.: 465.44

EM: Enc.: 466.4 (MH^+)

25. Éster de (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-fenantridin2-il de Ácido acético

EF: $C_{23}H_{21}F_2N_3O_5$; PM: calc.: 457.44

MS: Enc.: 458.2 (MH^+)

26. Éster de (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-ilo de Ácido acético

EF: $C_{24}H_{23}F_2N_3O_5$; PM: calc.: 471.46

EM: Enc.: 472.2 (MH^+)

27. Éster de (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-ilo de Ácido acético

EF: $C_{23}H_{21}F_2N_3O_5$; PM: calc.: 457.44

EM: Enc.: 458.2 (MH^+)

28. Éster de (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-ilo de Ácido acético

EF: $C_{26}H_{29}F_2NO_6$; PM: calc.: 451.52

EM: Enc.: 452.3 (MH^+)

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

EF: $C_{25}H_{27}NO_6$; PM: calc.: 437.5

EM: Enc.: 438.2 (MH^+)

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

EF: $C_{25}H_{26}N_2O_4S$; PM: calc.: 450.56

EM: Enc.: 451.2 (MH^+)

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

EF: $C_{26}H_{26}N_2O_4$; PM: calc.: 430.51

EM: Enc.: 431.3 (MH^+)

32. Éster de (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-ilo de Ácido acético

EF: $C_24H_{23}F_2NO_6$; PM: calc.: 459.48

EM: Enc.: 460.3 (MH^+)

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

EF: $C_{24}H_{25}N_3O_5$; PM: calc.: 435.48

EM: Enc.: 436. 3 (MH^+)

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

EF: $C_{22}H_{27}N_3O_4$; PM: calc.: 397.48

EM: Enc.: 398.2 (MH^+)

166

164

35. Metil éster de ácido 5-((2RS, 4aRS, 10bRS)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-piridino-2-carboxílico

532 mg de Éster de (2RS, 4aRS, 10bRS)-6-(6-ciano-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acético (compuesto 44) y 248 mg de carbonato de cesio se agitan en 10 ml de metanol (opcionalmente se puede agregar 2 ml de diclorometano) durante 19 h. El solvente s remueve y el residuo se purifica por cromatografía para dar 434 mg del imino éster correspondiente (masa calc. 409.49, encontrado MH^+ 410.3).

183 mg del imino éster se disuelven en 15 ml de 1 M HCl y se agita durante 5 h. Se agrega Na_2HPO_4 (pH = 10-11) y se extrae con diclorometano. Después se seca (Na_2SO_4) el solvente se remueve para dar 161 mg del compuesto del título como una espuma incolora.

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_5$; PM: calc.: 410,47

EM: 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 del compuesto 45 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{23}H_{26}F_2N_2$ Os; PM: calc.: 448,47

EM: Enc.: 449,3

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 del compuesto 46 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{22}H_{24}F_2N_2O_4$; PM: calc.: 418,44

EM: Enc.: 419,2

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 del compuesto 47 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{25}H_{29}F_2N_3O_4$; PM: calc.: 473,52

EM: 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 del compuesto 48 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{21}H_{22}F_2N_2O_3$; PM: calc.: 388,42

EM: 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 del compuesto 49 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{22}H_{25}F_2N_3O_5$; PM: calc.: 449,46

EM: 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

Partiendo del compuesto 50 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{23}H_{26}F_2N_2O_5$; PM: calc.: 448,47

EM: 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

Partiendo del compuesto 51 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{22}H_{26}N_2O_5$; PM: calc.: 398,46

EM: 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

Partiendo del compuesto 52 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; PM: calc.: 412.49

EM: Enc.: 413.2

Partiendo de los correspondienes compuestos de inicio, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos A18 to A26), se obtienen los siguientes compuestos 44 a 52 de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

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

EF: $C_{24}H_{25}N_3O_4$; PM: calc.: 419.48

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

EF: $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6$; PM: calc.: 490.51

EM: Enc.: 491.2

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

EF: $C_{24}H_{26}F_2N_2O_5$; PM: calc.: 460.48

EM: Enc.: 461.2

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

EF: $C_{27}H_{31}F_2N_3O_5$; PM: calc.: 516.56

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

EF: $C_{23}H_{24}F_2N_2O_4$; PM: calc.: 430.46

EM: Enc.: 431.3

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

EF: $C_{24}H_{27}F_2N_3O_6$; PM: calc.: 491.50

EM: Enc.: 492.2

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

EF: $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6$; PM: calc.: 490,51

EM: Enc.: 491,3

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

EF: $C_{24}H_{28}N_2O_6$; PM: calc.: 440,5

EM: Enc.: 441,3

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

EF: $C_{25}H_{30}N_2O_6$; PM: calc.: 454,53

EM: Enc.: 455,2

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 del compuesto 54 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_5$; PM: calc.: 482,92

EM: Enc.: 483.2/485.2

54. Éster de (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-ilo de Ácido acético

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

EF: $C_{25}H_{27}ClF_2N_2O_6$; PM: calc.: 524.95

EM: 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 del compuesto 68 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{20}H_{23}N_3O_3$; PM: calc.: 353,42

EM: Enc.: 354,3

56. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo del compuesto 69 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{24}H_{26}N_4O_3$; PM: calc.: 418,5

EM: Enc.: 419,4

$[\alpha]^{20}_D$ =-84°

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

Partiendo del compuesto 70 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{26}H_{33}N_3O_3$; PM: calc.: 435,57

EM: Enc.: 436,4

58. Metil éster de ácido 6-((2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-nicotínico

Partiendo del compuesto 71 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_5$; PM: calc.: 410,47

EM: Enc.: 411,3 $[\alpha]^{20}_D$ =-82°

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

Partiendo del compuesto 72 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{21}H_{25}N_3O_4$; PM: calc.: 383,45

EM: Enc.: 384,3

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 del compuesto 73 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{23}H_{29}N_3O_6$; PM: calc.: 443,5

EM: Enc.: 444,3

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 del compuesto 74 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF : $C_{22}H_{27}N_3O_5$; PM: calc.: 413,48

EM: Enc.: 414,3

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 del compuesto 75 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{21}H_{25}N_3O_3$; PM: calc.: 367,45

EM: Enc.: 368,3

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 del compuesto 76 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{22}H_{27}N_3O_5$; PM: calc.: 413,48

EM: Enc.: 414,3 $[\alpha]^{20}_D = -57°$

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 del compuesto 77 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{24}H_{26}N_4O_3$; PM: calc.: 418,5

EM: 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 del compuesto 78 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{20}H_{23}N_3O_3$; PM: calc.: 353,42

EM: Enc.: 354,3

66. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-H-benzotriazol-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

Partiendo del compuesto 79 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{23}H_{26}N_4O_3$; PM: calc.: 406,49

EM: Enc.: 407,2 $[\alpha]^{20}_D$ =-88°

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

Partiendo del compuesto 80 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{25}H_{30}N_4O_4$; PM: calc.: 450,54

EM: Enc.: 451,4

Partiendo de los correspondienes compuestos de inicio, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos A28 to A40), se obtienen los siguientes compuestos 68 a 80 de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

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

EF: $C_{22}H_{25}N_3O_4$; PM: calc.: 395,46

EM: Enc.: 396,3

69. Éster 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-ilo de Ácido acético

EF: $C_{26}H_{28}N_4O_4$; PM: calc.: 460,54

EM: Enc.: 461,3

70. Éster de (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-ilo de Ácido acético

EF: $C_{28}H_{35}N_3O_4$; PM: calc.: 477,61

EM: Enc.: 478,4

71. Metil éster de ácido 6-((2R, 4aR, 10bR)-2-Acetoxi-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-nicotínico

EF: $C_{25}H_{28}N_2O_6$; PM: calc.: 452,51

EM: Enc.: 453,3

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

EF: $C_{23}H_{27}N_3O_5$; PM: calc.: 425,49

EM: Enc.: 426,3

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

EF: $C_{25}H_{31}N_3O_7$; PM: calc.: 485,54

EM: Enc.: 486,3

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

EF: $C_{24}H_{29}N_3O_6$; PM: calc.: 455,52

EM: Enc.: 456,3

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

EF: $C_{23}H_{27}N_3O_4$; PM: calc.: 409,49

EM: Enc.: 410,3

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

EF: $C_{24}H_{29}N_3O_6$; PM: calc.: 455,52

EM: Enc.: 456,3

77. Éster 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-ilo de Ácido acético

EF: $C_{26}H_{28}N_4O_4$; PM: calc.: 460,55

EM: Enc.: 461,3

177

175

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

EF: $C_{22}H_{25}N_3O_4$; PM: calc.: 395,46

EM: Enc.: 396,3

79. Éster de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

EF: $C_{25}H_{28}N_4O_4$; PM: calc.: 448,53

EM: Enc.: 449,3

80. Éster de (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-ilo de Ácido acético

EF: $C_{27}H_{32}N_4O_5$; PM: calc.: 492,58

EM: 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 obtiene por separación cromatográfica del racemato correspondiente (Ejemplo 1) utilizando una columna como se describe adelante al final del capítulo "compuestos finales"

EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; PM: calc.: 412,49

EM: 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

Partiendo del compuesto 83 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

Alternativamente, el compuesto del título se obtiene por separación cromatográfica del racemato correspondiente (Ejemplo 1) utilizando una columna como se describe adelante al final del capítulo "compuestos finales".

EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; PM: calc.: 412,49

EM: Enc.: 413,3

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

Partiendo del compuesto A41 se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

EF: $C_{25}H_{30}N_2O_5$; PM: calc.: 454,53

EM: 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 del compuesto 85 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

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

EM: Enc.: 339,3

85. Éster de (3SR, 4aRS, 10bRS)-8,9-dimetoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-3-ilo de Ácido acético

Partiendo del compuesto A42 se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

EF: $C_{22}H_{24}N_2O_4$; PM: calc.: 380,45

EM: 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 del compuesto 87 se obtiene el compuesto del título en una forma análoga como se describe para el Ejemplo 1.

EF: $C_{23}H_{27}ClN_2O_5$; PM: calc.: 446,94

EM: Enc.: 447,3

87. Éster de (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-ilo de Ácido acético

Partiendo del compuesto A41 se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 83 as side product.

EF: $C_{25}H_{29}ClN_2O_6$; PM: calc.: 488,97

EM: Enc.: 489,2

Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos 96 a 103), o que se pueden preparar en una forma conocida por la persona experta

en la técnica o de forma análoga o similar a los ejemplos descritos aquí, los siguientes compuestos 88 a 95, y también compuestos adicionales importantes, compuestos similares no descritos explícitamente se obtienen de acuerdo con 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

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

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$

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

$C_{22}H_{26}N_2O_4$

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

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

$C_{22}H_{27}ClN_4O_3$

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

$C_{23}H_{30}N_4O_4$

Calc.: 426. 52

Encontrado (MH^+): 427.3

Partiendo de los correspondienes compuestos de inicio, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos A43 to A50), los siguientes compuestos 96 a 103 se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la

reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

96. Éster de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-il de Ácido acético

$C_{24}H_{28}N_2O_4S$

Calc.: 440.57

Encontrado (MH^+): 441.2

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

$C_{24}H_{29}N_3O_4S$

Calc.: 455.58

Encontrado (MH^+): 456.2

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

$C_{23}H_{26}ClN_3O_4S$

Calc.: 476.00

Encontrado (MH^+): 476.2 y 478.1

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

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424.50

Encontrado (MH^+): 425.3

100. Éster de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424.50

Encontrado (MH^+): 425.3

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

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424.50

Encontrado (MH^+): 425.2

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

Se obtiene el compuesto del título del compuesto A50 bajo condiciones de ciclización utilizadas.

$C_{24}H_{29}ClN_4O_4$

Calc.: 472.98

Encontrado (MH^+): 473.3 y 475.2

103. Éster 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-ilo de Ácido acético

$C_{25}H_{32}N_4O_5$

Calc.: 468.56

Encontrado (MH^+): 469.3 Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos 111 A 117), o que se pueden preparar en una forma conocida por la persona experta en la técnica o de forma análoga o similar a los ejemplos descritos aquí, los siguientes compuestos 104 A 110 se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 1.

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

$C_{25}H_{32}N_2O_5$

Calc.: 440,54

Encontrado (MH^+): 441.3

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

$C_{23}H_{28}N_2O_5$

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 $C_{22}H_{28}N_4O_3$ 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

$C_{23}H_{28}N_2O_5$

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

$C_{24}H_{30}N_2O_5$

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

$C_{21}H_{25}N_3O_3S$

Calc.: 399.52

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

$C_{21}H_{25}N_3O_4$

Calc.: 383.45

Partiendo de los correspondienes compuestos de inicio, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos A51 to A57), los siguientes compuestos 111 a 117 se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

111. Éster de (2R, 4aR, 10bR)-6-(4,6-dietoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

$C_{27}H_{34}N_2O_6$

Calc.: 482.58

Encontrado (MH^+): 483.3

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

$C_{25}H_{30}N_2O_6$

Calc.: 454.53

Encontrado (MH^+): 455.3

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

$C_{24}H_{30}N_4O_4$

Calc.: 438.53

Encontrado (MH^+): 439.3

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

$C_{25}H_{30}N_2O_6$

Calc.: 454.53

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

$C_{26}H_{32}N_2O_6$

Calc.: 468.55

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

$C_{23}H_{27}N_3O_4S$

Calc.: 441.55

117. Éster de (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-ilo de Ácido acético

$C_{23}H_{27}N_3O_5$

Calc.: 425.49

Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos 121 to 123), o que se pueden preparar en una forma conocida por la persona experta en la técnica o de forma análoga o similar a los ejemplos descritos aquí, los siguientes compuestos 118 to 120 se obtienen de acuerdo con 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

$C_{21}H_{24}N_2O_4$ Calc.: 368.44

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

$C_{22}H_{27}N_3O_5$

Calc.: 413.48

Encontrado (MH^+): 414.3

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

$C_{22}H_{27}N_3O_5$

Calc.: 413.48

Encontrado (MH^+): 414.3

Partiendo de los correspondienes compuestos de inicio, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos A58 a A60), los siguientes compuestos 121 a 123 se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

121. Éster de (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

$C_{23}H_{26}N_2O_5$

Calc.: 410.47

Encontrado (MH^+): 411.3

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

$C_{24}H_{29}N_3O_6$

Calc.: 455.52

Encontrado (MH^+): 456.3

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

$C_{24}H_{29}N_3O_6$

Calc.: 455.52

Encontrado (MH^+): 456.3

Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos 143 to 160), o que se pueden preparar en una forma conocida por la persona experta en la técnica o de forma análoga o similar a los ejemplos descritos aquí, los siguientes compuestos 124 to 142 se obtienen de acuerdo con 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

125. (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

190
188

$C_{21}H_{24}N_2O_3$ 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

$C_{25}H_{31}N_3O_4$

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

$C_{22}H_{24}F_2N_2O_5$

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

$C_{22}H_{24}F_2N_2O_5$

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

$C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$

Calc.: 415,4

Encontrado (MH^+): 416.3

194

189

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

$C_{22}H_{27}N_3O_5$

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

$C_{24}H_{32}ClN_5O_3$

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

$C_{20}H_{23}N_3O_3$

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

$C_{25}H_{29}ClN_2O_4$

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

$C_{24}H_{26}N_4O_3$

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

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

138. (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-ol

$C_{27}H_{35}N_3O_3$

Calc.: 449,6

Encontrado (MH^+): 450.2

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-8-metoxi-6-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

$C_{23}H_{26}N_4O_3$

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

$C_{24}H_{25}N_3O_3$

Calc.: 403,49

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

$C_{23}H_{27}ClN_2O_5$

Calc.: 446,94

Encontrado (MH^+): 447.3

Partiendo, a menos que se menciona otra cosa, de los compuestos de inicio correspondientes, que se puede preparar en una forma conocida por la persona experta en la técnica o análoga o similar a los compuestos de partida descritos aquí adelante, los siguientes compuestos 143 a 160 se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una

cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

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

$C_{23}H_{26}N_2O_4$

Calc.: 394,47

Encontrado (MH^+): 395.3

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

$C_{23}H_{26}N_2O_4$

Calc.: 394,47

Encontrado (MH^+): 395.3

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

$C_{27}H_{33}N_3O_5$

Calc.: 479,58

Encontrado (MH^+): 480.4

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

$C_{24}H_{26}F_2N_2O_6$

Calc.: 476,48

Encontrado (MH^+): 477.4

195
193

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

$C_{24}H_{26}F_2N_2O_6$

Calc.: 476,48

Encontrado (MH^+): 477.3

148. Éster de (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-ilo de Ácido acético

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

$C_{24}H_{29}N_3O_6$

Calc.: 455,52

Encontrado (MH^+): 456.2

150. Éster de (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-ilo de Ácido acético

El compuesto del título se obtiene a partir de éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-{[1-(bis-dimetilamino-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético bajo las condiciones de ciclización utilizadas.

$C_{26}H_{34}ClN_5O_4$

Calc.: 516,04

Encontrado (MH^+): 516.3/518.3

196

194

151. Éster de (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

$C_{22}H_{25}N_3O_4$

Calc.: 395,46

Encontrado (MH^+): 396.2

152. Éster de (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

$C_{22}H_{25}N_3O_4$

Calc.: 395,46

Encontrado (MH^+): 396.2

153. Éster de (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-ilo de Ácido acético

El compuesto del título se obtiene a partir de éster de (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}-ciclohexilo de ácido acético bajo las condiciones de cliclización utilizadas.

$C_{27}H_{31}ClN_2O_5$

Calc.: 499,01

Encontrado (MH^+): 499.2/501.2

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

$C_{26}H_{28}N_4O_4$

Calc.: 460,54

Encontrado (MH^+): 461.3

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

$C_{26}H_{28}N_4O_4$

Calc.: 460,54

Encontrado (MH^+): 461.3

156. Éster de (2RS, 4aRS, 10bRS)-6-benzo [1,2,3] tiadiazol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

$C_{24}H_{25}N_3O_4S$

Calc.: 451,55

Encontrado (MH^+): 452.1

157. Éster de (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-ilo de Ácido acético

$C_{29}H_{37}N_3O_4$

Calc.: 491,64

Encontrado (MH^+): 492.3

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

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424,5

Encontrado (MH^+): 425.2

198
196

159. Éster de (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-etoxi-6-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

$C_{25}H_{28}N_4O_4$

Calc.: 448,53

Encontrado (MH^+): 449.2

160. Éster de (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-quinoxalin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

$C_{26}H_{27}N_3O_4$

Calc.: 445,52

Encontrado (MH^+): 446.3

Partiendo de los compuestos de éster apropiados, que se mencionan o describen explícitamente adelante (compuestos 163 to 164), o que se pueden preparar en una forma conocida por la persona experta en la técnica o de forma análoga o similar a los ejemplos descritos aquí, los siguientes compuestos 161 a 162 se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 1.

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

Partiendo de los correspondienes compuestos de inicio , que se pueden preparar en una forma conocida por la persona experta en la técnica en análoga o similarmente a los compuestos de partida descritos aquí adelante, los siguientes compuestos 163 a 164 se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo 18. Si es necesario, la reacción de ciclización se puede llevar a cabo en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido Lewis tal como por ejemplo tetracloruro de estaño.

163. Éster de (2RS, 4aRS, 10bRS)-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

$C_{22}H_{22}F_2N_2O_4$

Calc.: 416,43

Encontrado (MH^+): 417.3

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

$C_{26}H_{29}F_2N_3O_5$

Calc.: 501,53

Encontrado (MH^+): 502.4

165. Ácido 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-piridino-2-carboxílico

Análogamente como se describe para el Ejemplo 35 éster de (2R, 4aR, 10bR)-6-(6-ciano-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de ácido acídico

(compuesto 172) se convierte en una primer etapa en el éster de metilo de ácido 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-piridino-2-carboximídico imino éster correspondiente. En una segunda etapa, 443 mg (1.08 mmol) de éster de metilo de ácido 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-piridino-2-carboximídico se disuelve en 3 ml de THF. Una solución de 51 mg (2.16 mmol) $LiOH \cdot H_2O$ se agrega y la solución se agita a 60 °C durante 18 hrs. El pH se ajusta 5 utilizando ácido fosfórico y Disodiohidrogenfosfato. El solvente se remueve y el residuo sólido se extrae con cloroformo/metanol. Después de filtrar y remover los volátiles se obtiene 350 mg (82 %) del compuesto del título.

$C_{22}H_{24}N_2O_5$

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

El compuesto del título se puede obtener por separación cromatográfica del racemato correspondiente (Ejemplo 42) utilizando una columna como se decribe adelante al final del capítulo "compuestos finales".

$C_{22}H_{26}N_2O_5$

Calc.: 398,46

Encontrado (MH^+): 399.3

167. (2R, 4aR, 10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

El compuesto del título se puede obtener por separación cromatográfica del racemato correspondiente (Ejemplo 42) utilizando una columna como se decribe adelante al final del capítulo "compuestos finales".

$C_{22}H_{26}N_2O_5$

Calc.: 398,46

Encontrado (MH^+): 399.2

168. Éster de (2R, 4aR, 10bR)-6-(6-ciano-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Acidic acid

Partiendo del compuesto A61 se puede obtener el compuesto del título de forma 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 del compuesto 170 se puede obtener el compuesto del título de forma análoga al Ejemplo 1.

170. Ácido acético (3SR, 4aRS, 10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-3-il éster

Partiendo de los compuestos de inicio apropiados mencionados adelante se puede obtener ventajosamente de forma análoga al Ejemplo 85.

Partiendo de los compuestos apropiados mencionados anteriormente y el ácido apropiado se pueden obtener sales correspondientes, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento general, o en forma análoga o similar a este: aproximadamente 1 g de base

libre se disuelve en aproximadamente 10 ml de un solvente adecuado a temperatura ambiente. A esta solución se agrega 1.1 eq. del ácido apropiado en una porción bajo agitación. La mezcla se agita durante la noche mientras se precipita la sal. La sal se filtra, se lava con aproximadamente 2 ml del solvene adecuado y se seca durante la noche a aproximadamente 50 °C in vacuo. Así, por ejemplo, en el caso del ácido clorhídrico un éter o un alcohol solvente (por ejemplo dioxano, THF, dietiléter, metanol, etanol, o similares), o en el caso de ácidos orgánicos, tal como por ejemplo ácido fumárico, ácido tartárico o ácido oxoglutárico, un solvente de cetona (por ejemplo acetona) puede ser adecuado.

Las siguienes sales se obtienen de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente o en forma análoga o similar a este:

Clorhidrato 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

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

Clorhidrato 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

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

Clorhidrato 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

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

Clorhidrato 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

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

Clorhidrato 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

Clorhidrato 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

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

Clorhidrato 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

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

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

Sulfato de (2R, 4aR, 10bR)-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-, 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

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

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

Metanosulfonato de (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirazin-1-il,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

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

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

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

Citrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(3,6-Dimetoxi-piridin-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

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

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

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

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.

D-tartrato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol; p. f.: Enc.: descomposición partiendo en 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mesotartrato de 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridinona

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

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

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

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

L-malato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-pirdin-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

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

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

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

Fumarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol; p. f.: Enc.: descomposición partiendo en 172°C

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-Etoxi8-methoxv-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

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

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

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

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

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

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

Oxoglutarato de (2R, 4aR, 10bR)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol; p. f.: Enc.: descomposición partiendo en 110°C

Oxoglutarato de (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

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

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

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

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

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-metoxil-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

217

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 anteriormente se pueden convertir en un solvente adecuado con la ayuda de una base

adecuada en los compuestos libres, que se pueden aislar en una forma conocida per se.

Separación Cromatográfica:

Altenativamente a los procedimientos de síntesis descritos anteriormente utilizan compuestos de partida enantioméricamente puros, compuestos finales enantioméricamente puros de la fórmula 1, en la que R41 or R51 es hidrógeno, se pueden obtener de los racematos correspondientes por separación cromatográfica, que se puede producir de los racematos correspondientes por separación cromatográfica, que se puede dar con uno o más de las siguientes columnas quirales:

CHIRALPAK® AD-H 5µm (250 x 20 mm), 25°C, heptano/2-propanol/dietilamina= 90/10/0.1; 20 ml/min, detección a 340 nm;

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

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

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

Materiales de Partida

A1. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-44 (2, 6-dimetoxi-piridin-3-il) metanoil] amino}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)ciclohexilo de Ácido acético

555 mg de ácido 2,6-dimetoxinicotínico y 581 mg de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se colocan en un frasco bajo nitrógeno. 778 mg de éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)ciclohexilo de ácido acético (compuesto B1) y 2 mg de 4-dimetilaminopiridino ambos como solución en diclorometano se agregan y la solución se agita durante 1 h a 40°C, durante 42 h a temperatura ambiente. La reacción se apaga con 5 ml de agua. Después de la fase de separación la capa orgánica se lava con 2.5 ml de solución de hidrogencarbonato de potasio. Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio se remueve el solvente para dar 1.227 g del compuesto del título crudo que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

PM: calc.: 472.54 MS: Enc.: 473.1

Partiendo de los ácidos heteroarilo carboxílicos apropiados disponibles comercialmente o conocidos en la técnica y el compuesto apropiado B1, B2, B3, B4 o B5 relevante adicional, describe no explícitamente compuestos de partida análogos al compuesto A1, que también se utiliza para dar por vía de la etapa de ciclización mencionada anteriormente los compuestos mencionados, se obtienen de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo A1.

Los siguientes compuestos se pueden preparar a partir de los compuestos de partida apropiados mencionados adelante y los ácidos heteroaril carboxílicos apropiados disponibles comercialmente o conocidos en la técnica en una forma de acuedo con el Ejemplo A1.

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

PM: calc.: 415.49

MS: Enc.: 416.1

A3. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM: calc.: 495.60

MS: Enc.: 496.0

A4. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-tf1-isoxazol-5-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM: calc.: 402.45

MS: Enc.: 402.8

A5. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-piridin-4-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM: calc.: 398.46

MS: Enc.: 399.2

223
222

A6. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-piridin-3-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 398.46

MS: Enc.: 399.2

A7. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{[1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 483.57

MS: Enc.: 484.4

A8. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-benzo [1,2,5] oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 475.45

MS: Enc.: 475.9

A9. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-benzo[1,2,5] oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 489.48

MS: Enc.: 489.9

A10. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-benzo [1,2,5]oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 475.45

MS: Enc.: 476.0

A11. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 469.54

MS: Enc.: 470.1

A12. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-benzo [1,3] dioxol-5-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 455.51

MS: Enc.: 456.1

A13. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-benzotiazol-6-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 468.58

MS: Enc.: 469.0

A14. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-quinolin-6-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 448.52

MS: Enc.: 449.3

A15. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-{[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanoil]-amino)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 477.47

MS: Enc.: 478.0

225
224

A16. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-benzo [1,2,5] oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 453.50

MS: Enc.: 454.0

A17. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 415.49

MS: Enc.: 416.1

A18. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-{[1-(6-ciano-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

A19. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 508.52

MS: Enc.: 509.1

A20. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-{[1-(2-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 478.50

MS: Enc.: 479.1

226
225

A21. Éster de (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ilo de Ácido acético

PM calc.: 533.58

MS: Enc.: 534.3

A22. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-piridin-3-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 448. 47

A23. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-{[1-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 509.51

A24. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-3-metoxi-fenil]-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoill-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 508.52

MS: Enc.: 509.2

A25. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{11-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclohexil Ácido acético

PM calc.: 458.52

MS: Enc.: 459.1

A26. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-metanoil]-amin }-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 472.54

MS: Enc.: 473.1

A27. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-amino-3-{5-(2,2-difluoro-etoxi)-2-[1-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-metanoil]-4-metoxi-fenil}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 508.52

A28. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirimidin-5-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 413.48

MS: Enc.: 414.1

A29. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{11-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 478.55

A30. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipiridinil-5'-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 495.62

MS: Enc.: 496.2

A31. Metil éster de 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}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 443.50

MS: Enc.: 444.2

A33. Éster de (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 503.65

MS: Enc.: 504.2

A34. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-methanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 473.53

MS: Enc.: 474.2

A35. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 427.50

MS: Enc.: 428.2

A36. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 473.53

MS: Enc.: 474.1

A37. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 478. 55

MS: Enc.: 479.3

A38. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirazin-2-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 413.48

MS: Enc.: 414.2

A39. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirazin-2-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 466.54

A40. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(40metoxi-1,3-dimetil-1H- pirazolo [3,4-b] piridin-5-il)-metanoil]-amino)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 510.60 MS: Enc.: 511.2

A41. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 472.54

MS: Enc.: 473.2

A42. Éster de (1SR, 3RS, 4RS)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[(1-piridin-3-il-metanoil)-amino]-ciclohexilo de Ácido acético

PM calc.: 398.46

MS: Enc.: 399.2

A43. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-metanoil]-amino)-ciclohexilo de Ácido acético

A44. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

A45. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

A46. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(2-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

A47. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

A48. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo 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)-ciclohexilo de Ácido acético

A50. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{11-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-metanoill-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

A51. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(4,6-dietoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

A52. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

A53. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

A54. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

A55. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

A56. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanoil]-aminp}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

A57. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-ciclohexil de Ácido acético

A58. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) 4-{11-(6-hidroxi-piridin-3-il)-metanoil]amino)-ciclohexilo de Ácido acético

A59. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

A60. Éster de (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-ciclohexilo de Ácido acético

A61. Éster de (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(6-ciano-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de Ácido acético

Compuestos de partida relevantes adicionales para los ejemplos finales mencionados anteriormente se pueden preparar a partir de los compuestos de inicio apropiados mencionados adelante y ácidos heteroarilos carboxílicos apropiados disponibles comercialmente o conocidos en la técnica en una forma de acuerdo con el Ejemplo A1.

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

Partiendo de los compuestos C1 mencionado adelante, se obtiene el compuesto del título de forma análoga al procedimiento como en el Ejemplo B2.

EF: $C_{17}H_{25}NO_4$; MW: 307.39

MS: 308.0 (MH^+)

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

24.0 g (55.0 mmol) del piroglutamato de los compuestos del título (compuesto B1b) se suspenden en 150 ml de agua, 100 ml de diclorometano se agrega, luego se satura con solución $KHCO_3$ hasta que cesa la evolución del gas. Después de la fase de separación, reextracción de la capa del agua y secado de las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se remueve el solvente para dar 16.9 g de los compuestos del título libre de sal.

Cromatografía de Columna Analítica (CHIRALPAK AD-H 250 x 4.6 mm 5 µ No. ADH0CE-DB030, Eluyente: n-Hexan/iPrOH = 80/20 (v/v) + 0.1 % Dietilamina): Tiempo de Retención: 6.54 min

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

Solución A: 55.2 g (180 mmol) de éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético racémico (compuesto B1) se disuelve en 540 ml de acetato de isopropilo.

Solución B: 18.6 g (144 mmol) de ácido L-piroglutámico se disuelve en 260 ml de isopropanol bajo calor, luego 290 ml de acetato de isopropilo se agrega cuidadosamente.

La Solución B se agrega a la Solución A y se deja durante 48 horas. El sólido se filtra y se lava con un poco de acetato de isopropilo para dar después del secado 32.48 g cristales incoloros con una proporción de enantiómeros de 97: 3 en favor de los compuestos del título.

P. f.: 165-167° C

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

Una solución de 10.37 g de éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexilo de ácido acético (compuesto C2) en 240 ml de etanol se agrega a un par de zinc-cobre, preparado de 16.8 g de polvo de zinc y 920 mg de monohidrato acetato de cobre (II) en ácido acético, la suspensión resultante se refluye y se trata con 26 ml de ácido acético, 3.2 ml de agua y 26 ml de etanol. La mezcla resultante se refluye durante 15 minutos adicionales. El precipitado se filtra con succión y se remueve el solvente. Purificación cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla de éter petróleo/acetato de etilo/trietilamina en proporción 2/7/1 y la concentración de las

fracciones del eluyente correspondiente producen 5.13 g (55 % de teoría) de los compuestos del título como un aceite café pálido.

R_f = 0.35 (éter de petróleo/acetato de etilo/trietilamina = 2/7/1)

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

Partiendo de los compuestos C3 mencionado adelante, se obtiene el compuesto del título de forma análoga al procedimiento como en el Ejemplo B2.

EF: $C_{16}H_{21}F_2NO_4$; MW: 329.35

MS: 330.0 (MH^+)

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

Partiendo de los compuestos C4 mencionado adelante, se obtiene el compuesto del título de forma análoga al procedimiento como en el Ejemplo B2.

EF: $C_{16}H_{21}F_2NO_4$; MW: 329.35

MS: 330.0 (MH^+)

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

Partiendo de los compuestos C5 mencionado adelante, se obtiene el compuesto del título de forma análoga al procedimiento como en el Ejemplo B2.

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

Se obtiene el compuesto del título a partir de su sal de piroglutamato (compuesto B5b) de forma análoga como se describe para el compuesto B1a utilizando solución de hidrogencarbonato de sodio.

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

343 mg (1.00 mmol) de éster de (1RS, 3RS, 4RS)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclohexilo de ácido acético (compuesto B5) se disuelve en 3 ml de isopropanol. Una solución de 103 mg (0.80 mmol) de ácido L-piroglutámico en 2 ml de isopropanol se agrega. Después de filtrar y secar 162 mg del piroglutamato se aísla con una proporción enantiomérica de 97: 3 en favor de los compuestos del título.

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

3.0 g (7.36 mmol) de éster de (1SR, 3RS, 4RS)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexilo de ácido acético (compuesto C6) se disuelve en 6 ml de 4 M HCl en dioxano y se agita durante 30 minutos. Después de remoción del solvente el residuo se disuelve en diclorometano y 25 ml de solución Na-HCO3 saturada se agrega cuidadosamente. Después de la fase de separación, reextracción de la capa del agua y secado de las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) se remueve el solvente para dar 2.25 g de los compuestos del título.

EF: C17 H25 N O4; MW: 307.39

MS: 308.1 (MH^+)

237
236

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

El compuesto del título se puede obtener a partir de los compuestos C7 de forma análoga como se describe para el compuesto B6.

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

Partiendo de los compuestos D1 mencionado adelante, se obtiene el compuesto del título de acuerdo al procedimiento como en el Ejemplo C2.

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

10.18 g de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol (compuesto D2) se disuelve en 100 ml de anhidrido acético y la solución se calienta a 100°C durante 1-2 h. Después de remoción del solvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de éter petróleo/acetato de etilo en proporción 2/1. La concentración de las fracciones de eluato correspondientes presentan 10.37 g (89 % de teoría) de los compuestos del título como un aceite.

R_f = 0.32 (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1)

Partiendo de los compuestos de inicio mencionados adelante, se obtienen lo siguiente de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo C2:

237

C3. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-[4-(1,1-difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexilo de acido acético

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

C5. Éster de (1RS, 3RS, 4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclohexilo de ácido acético

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

22.64 g (65 mmol) terc-butiléster de ácido[(1RS, 6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enil]-carbámico (compuesto D6) se disuelve en 180 ml de THF y 50 ml de BH_3 (solución 1 M en THF) se agrega gota a gota (30 min). Después de agitar durante 2 h la mezcla se enfría utilizando un baño de hielo y una mezcla de 30 ml de H_2O_2 (30%) y 60 ml de NaOH acuoso (3 M) se agrega. La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se agrega 400 ml de agua y 200 ml de diclorometano. Después de la fase de separación, reextracción de la capa de agua y secado de las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) se remueve el solvente y el producto crudo (23.42 g, mezcla de los dos regioisómeros mencionados ~2:1 en favor de los compuestos del título) se utiliza directamente sin purificación adicional.

El material crudo de la etapa anterior se disuelve luego en 50 ml de piridina. 50 mg de 4-dimetilaminopiridina y 60 ml de anhídrido acético se agregan y la mezcla se agita durante 90 min a 100°C. Los solventes y el anhídrido acético se remueven (solución $NaHCO_3$

saturada). La purificación por medio de cromatografía produce 9.4 g de los compuestos del título como espuma incolora.

EF: C22 H33 N 06; MW: 407.51

MS: 308.1 (MH+-Boc), 407. 8 (MH^+), 430.1 (Mna+)

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

El compuesto del título se puede obtener de los compuestos D7 de forma análoga como se describe para el compuesto C6.

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

Partiendo de los compuestos E1 mencionado adelante, se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo D2.

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

10 g de (1RS, 3RS, 4SR)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanol (compuesto E2) se disuelve en 170 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto. 14.3 ml de una solución 30 % de metanolato de sodio en metanol se agrega gota a gota. Después que se completa la adición, se continúa la agitación durante 10 min y se agrega una mezcla consiste de 85 % ácido fosfórico y metanol a pH 1. Al agregar solución de hidrogencarbonato de potasio saturado se neutraliza la suspensión resultante. La mezcla se diluye con agua y diclorometano, la capa orgánica se separa y se extrae con diclorometano. El solventes se remueve bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido, que cristaliza.

El compuesto del título se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

R_f = 0.29 (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1)

P. f.: 126-127°C

Partiendo de los compuestos de inicio apropiados mencionados adelante, se obtienen lo siguiente de acuerdo con 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

D6. Éster de ter-butilo de ácido [(1RS, 6RS)-6-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enil]-carbámico

Partiendo de (1RS, 6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enilamina (compuesto E6) se obtiene el compuesto del título de forma análoga como describe para el compuesto D7.

EF: C20 H29 N 04; MW: 347.46,

MS: 370.1 (Mna+)

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

15.18 g (65.06 mmol) de (±)-cis-6-(3,4-dimetoxifenil)-ciclohex-3-enilamina (compuesto E7) y 14.21 g (65.11 mmol) de Boc_2O se agita en diclorometano durante 2.5 h, luego se remueve el solvente y el residuo se cristaliza de etil acetato/n-heptano para dar 19.1 g de los compuestos del título.

EF: C19 H27 N 04; MW: 333.43,

MS: 334.2 (MH^+)

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

Partiendo de los compuestos F1 mencionado adelante, se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo E2.

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

Bajo atmósfera de nitrógeno se disuelve 16.76 g de (3RS, 4SR)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclohexanona (compuesto F2) en 300 ml de tetrahidrofurano, la solución se enfría a -78°C, y 75 ml de 1 M solución de tri-sec-butilborohidruro de potasio en tetrahidrofurano se agrega gota a gota. Después de agitar durante 1 h adicional, una mezcla que consiste de 30% de solución de hidrogenperoxido y solución de amortiguador de fosfato se agrega. La agitación se continúa durante 10 min adicionales, la mezcla de reacción se diluye con 400 ml de acetato de etilo y la capa acuoso se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se concentran para dar una espuma, que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de éter petróleo/acetato de etilo en una proporción 1/1 para dar 10.18 g (60 % de teoría) de los compuestos del título.

EF: $C_{14}H_{19}NO_5$; MW: 281.31

MS: 299.1 (MNH_4^+)

R_f = 0.29 (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1)

P. f.: 139-141°C

Partiendo de los compuestos de inicio apropiados mencionados adelante, se obtienen lo siguiente de acuerdo con 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

Partiendo de 2-etoxi-1-metoxi-4-((1RS, 6RS)-6-nitro-ciclohex-3-enil)-benceno (compuesto F6) se obtiene el compuesto del título de forma análoga como se describe para el compuesto E7.

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

40 g de (±)-cis-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil) benceno (compuesto F7) se disuelve en 400 ml de etanol y 40 g de polvo de zinc se agrega. Después de calentar a temperatura de ebullición, 65 ml de ácido acético glacial se agrega gota a gota. Después es

esto, la mezcla de reacción se filtra y se concentra. El residuo se redisuelve en ácido clorhídrico diluido y extraído con tolueno. La capa acuosa se alcaliza utilizando una solución 6 N de hidróxido de sodio y se extrae varias veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas de la extracción alcálica se secan utilizando sulfato de sodio y se concentran. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtiene 11.5 g de los compuestos del título.

F1. (3RS, 4SR)-3-(3-Etoxi4-metoxi-fenil)-4-nitrociclohexanona

Partiendo de los compuestos G1 mencionado adelante, se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo F2.

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

90.0 g de 3,4-dimetoxi-ω-nitroestireno (compuesto G2), 90 ml de 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y 180 ml de tolueno absoluto se colocan en un autoclave, en donde la mezcla se agita a 140°C durante 2 días y luego se enfría. Después de adición de 1000 ml de acetato de etilo, 300 ml de una solución 2 N de ácido clorhídrico se agrega gota a gota bajo agitación. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicas combinados se lavan con solución de hidrogencarbonato de sodio saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y el solvente se remueve bajo presión reducida para dar 150 g de los compuestos del título crudo. Se lleva a cabo purificación adicional por cromatografía sobre gel de sílice utilizando éter de petróleo/acetato de etilo en la proporción 1/1

como eluyente para dar 81.5 g (67 % de teoría) de los compuestos del título puro.

EF: $C_{14}H_{17}NO_5$; MW: 279.30

MS: 279 (M^+), 297.1 (MNH_4^+)

R_f = 0.47 (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1)

P. f.: 147-148°C

Partiendo de los compuestos de inicio apropiados mencionados adelante, se obtienen lo siguiente de acuerdo con 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

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 forma análoga como se describe para el compuesto F7.

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

10.0 g de (±)-trans-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil) benceno (compuesto G7) y 20.0 g de hidróxido de potasio se disuelven en 150 ml de etanol y 35 ml de dimetilformamida. Una solución de 17.5 ml de ácido sulfúrico concentrado en 60 ml de etanol se agrega luego gota a gota de tal forma que la temperatura interna no exceda 4°C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se agrega a 1 l de agua helada, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca, y el producto crudo se recristaliza en etanol. Se obtiene 8.6 g de los compuestos del título de p. f. 82.5-84°C.

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

Partiendo de los compuestos de inicio conocidos en la técnica, se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo G2:

G2. 3, 4-Dimetoxi-e3-nitroestireno

207.0 g de 3,4-dimetoxibenzaldehido, 100.0 g de acetato de amonio y 125 ml de nitrometano se calientan hasta ebullición durante 3-4 h en 1.0 l de ácido acético glacial. Después de enfría en baño de hielo, el precipitado se filtra con succión, se enjuaga con ácido acético glacial y éter petróleo y se seca. P. f.: 140-141°C. Rendimiento: 179.0 g.

Partiendo de los compuestos de inicio, que se conocen en la técnica o que se pueden obtener de forma análoga a los compuestos conocidos en la técnica o de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica (tal como por ejemplo como describe en WO 95/01338

o de forma análoga o similar a esta) los siguientes compuestos se obtienen de acuerdo con 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

Se obtiene el compuesto del título partiendo de 3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehído (compuesto H1) de acuerdo con el procedimiento como en el Ejemplo G2.

P. f.: 164-165°C

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

Partiendo de 3-etoxi-4-metoxi-nitroestireno (compuesto G1) se obtiene el compuesto del título de forma análoga como se describe para el compuesto G7.

G7. (±)-trans-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrociclohex-4-enil)benceno

50.0 g de 3, 4-dimetoxi-nitroestireno (compuesto G2), y 1.0 g (9.1 mmol) de hidroquinona se suspenden en 200 ml de tolueno absoluto y se tratan a -70°C con 55.0 g (1.02 mol) de 1,3-butadieno líquido. La mezcla se agita a 160°C durante 6 días en un autoclave y luego se enfría. Algo del solvente se remueve en un evaporador giratorio, y el precipitado resultante se filtra con succión y se recristaliza en etanol. P. f.: 113. 5-115. 5°C.

246

E1. 3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldehido

10.04 g de isovanilina y 15.5 g de carbonato de potasio se colocan en un autoclave. 50 ml de DMF se agregan así como también 12.44 g de 2-bromo-1,1-difluoroetano. El autoclave se cierra y se caliente a 60°C durante 20 h. Luego los sólidos se filtran y se lavan con 120 ml de DMF. Aproximadamente 120 ml del solvente se destila y el residuo se vierte sobre 200 ml de hielo/agua, donde el producto precipita. Después de agitar la suspensión durante 30 minutes el producto se filtra y se seca para dar 13.69 g del producto deseado.

P. f.: 66-68°C

Utilidad comercial

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas útiles que los hacen utilizables industrialmente. Como inhibidores de fosfodiesterasa de nucleótido cíclico selectivo (PDE) (específicamente del tipo 4), ellos son adecuados de una parte como terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucción de la vía aérea por cuenta de su acción dilitante pero también por cuenta de su frecuencia respiratoria-acción que incrementa el control respiratorio) y para la remoción de disfunción eréctil por cuenta de su acción vascular dilatante, pero de otra parte especialmente para el tratamiento de desórdenes, en particular de una naturaleza inflamatoria, por ejemplo de las vía aéreas (profilaxis asma), de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y las articulaciones, que se median por mediadores tales como histamina, PAF (factor que activa plaquetas), derivados de ácido araquidónico tales como

leucotrinas y prostaglandinas, citoquinas, interleuquinas, quimiquinas, alfa-, beta- y gama-interferón, factor de necrosis de tumor (TNF) o radicales libres de oxígeno y proteasas. En este contexto, los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen por una baja toxicidad, una buena absorción enteral (alta biodisponibilidad), un amplio espectro terapéutico y la ausencia de efectos colaterales significativos.

Por cuenta de sus propiedades de inhibición de PDE, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear en medicina veterinaria y humana como terapéuticos, en donde ellos se pueden utilizar, por ejemplo, para el tratamiento y profilaxis del siguientes enfermedades: desórdenes de las vías aéreas agudas y crónicas (en particular inflamatorias e inducidas por alergenos) de varios origines (bronquitis, bronquitis alérgica, asmas bronquiales, enfisema, COPD); dermatosis (especialmente del tipo proliferativo, inflamatorio y alérgico) tales como soriasis (vulgaris), y eczema de contacto alérgico y tóxico, eczema atópico, eczema seborreico, Lichen simplex, quemaduras por el sol, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias folicular y generalizadas, acné endógeno y exógeno, acné rosácea y otros desórdenes de la piel alérgicos e inflamatorios proliferativos; desórdenes que se basan en liberación excesiva de TNF y leucotrinas, por ejemplo desórdenes del tipo de artritis (artritis reumatoides, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras condiciones artríticas), desórdenes del sistema inmune (SIDA, esclerosis múltiple), reacción huésped versus injerto, rechazos de aloinjerto, tipos de choques (choque séptico, choque

de endotoxina, sepsis gram-negativa, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome de distensión respiratoria de adultos)) y también inflamaciones generalizadas en la región gastrointestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); desórdenes que se basan en reacciones falsas inmunológicas alérgicas y/o crónicas, en la región de las vías aéreas superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como rinitis alérgica/sinusitis, rinitis crónica/sinusitis, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; pero también desórdenes del corazón que se pueden tratar mediante inhibidores PDE, tales como insuficiencia cardiaca, o desórdenes que se pueden tratar por cuenta de la acción relajante del tejido de los inhibidores PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólicos del riñón y los uréteres en relación con cálculos del riñón. Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de diabetes insípida y condiciones asociadas con inhibición metabólica cerebral, tales como senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzaimer), deficiencia de la memoria asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia multi-infarto; y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como depresiones o demencia arteriosclerótica; así como también para el mejoramiento de la cognición. Aún en adición, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de diabetes melitus, leucemia y osteoporosis.

La invención se relaciona adicionalmente con un método para el tratamiento de mamíferos, que incluye humanos, que sufren de una de las enfermedades mencionados anteriormente. El método se caracteriza en que una cantidad tolerable y farmacológicamente

efectiva y terapéuticamente activa de uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención se administran al mamífero enfermo.

La invención se relaciona adicionalmente a los compuestos de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas.

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

La invención también se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar desórdenes que se median por fosfodiesterasas, en particular desórdenes Mediados por PDE4, tal como, por ejemplo, aquellos mencionados en la especificación de esta invención o aquellos que son evidentes o conocidos por la persona experta.

La invención también se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que tienen actividad inhibidora PDE4.

La invención se relaciona adicionalmente con composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención.

La invención aún adicionalmente con composiciones que comprenden uno o más compuestos de acuerdo con esta invención y un vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones se pueden utilizar en terapias, tales como por ejemplo para tratar, prevenir o mejorar una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención todavía se relaciona adicionalmente con composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención que tienen actividad inhibidora PDE, particularmente PDE4.

Adicionalmente, la invención se relaciona con un artículo de fabricación, que comprende material de empaque y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de empaque, en donde el agente farmacéutico es terapéuticamente efectivo para antagonizar los efectos de la fosfodiesterasa de nucleótido cíclico del tipo 4 (PDE4), mejorar los síntomas del desorden mediado por PDE4, y en donde el material de empaque comprende una etiqueta o inserto de empaque que indica que el agente farmacéutico es útil para prevenir o tratar desórdenes mediados por PDE4, y en donde dicho agente farmacéutico comprende uno o más compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la invención. El material de empaque, etiqueta e inserto de empaque paralelo o que semeja lo que se relaciona generalmente como material de empaque estándar, etiquetas e insertos de empaque para farmacéuticas que tienen utilidades relacionadas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan por procesos que se conocen per se y familiarizados por las personas expertas en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con la invención (= compuestos activos) se emplean como tal, o preferiblemente en combinación con auxiliares farmacéuticos adecuados y/o excipientes, por ejemplo en la forma de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, capsuletas, supositorios, parches (por ejemplo como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o soluciones, el contenido del compuestos activo ventajosamente está entre 0.1 y 95% y en donde, por selección apropiada de la forma de administración farmacéutica de los auxiliares y/o excipientes, (por ejemplo una forma de deliberación retardada o forma entérica) ubicada exactamente para activar el compuesto y/o alcanzar el inicio de acción deseada.

La persona experta en la técnica se familiariza con auxiliares, excipientes, portadores, vehículos, diluyentes o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones farmacéuticas deseadas por cuenta de su conocimiento. Adicionalmente los solventes, geles, bases de ungüento y otros excipientes de compuesto activo, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsificadores, preservativos, solubilizadores, colorantes, agentes formadores de complejo o promotores de permeación, se pueden utilizar.

La administración de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede ser desarrollada en cualquiera de los modos generalmente aceptados de administración disponible en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos adecuados de administración incluyen intravenosa, oral, nasal, parenteral,

tópica, transdérmica y administración rectal. Se prefiere la administración oral.

Para el tratamiento de desórdenes del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención también se prefiere administrar por inhalación en la forma de un aerosol; las partículas de aerosol de composición sólida, líquida o composición mezclada preferiblemente tienen un diámetro de 0.5 a 10 µm, ventajosamente de 2 a 6 µm.

La generación de aerosol se puede llevar a cabo, por ejemplo, por atomizadores de chorros controlados por presión o atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente por aerosoles controlados por propulsor o administración libre de propulsor de compuestos activos micronizados de cápsulas de inhalación.

Dependiendo del sistema de inhalación utilizo, en adición a los compuestos activos las formas de administración adicionalmente contienen los excipientes requeridos, tales como, por ejemplo, propulsores (por ejemplo Frigen en el caso de aerosoles medidos), substancias de superficie activa, emulsificadores, estabilizadores, preservativos, savorizantes, llenadores (por ejemplo lactosa en el caso de inhaladores en polvo) o, si es apropiado, compuestos activos adicionales.

Para los propósitos de inhalación, a gran número de aparatos están disponibles con los cuales se puede generar y administrar aerosoles de tamaño de partícula optima, que utilizan una técnica de inhalación que es apropiada para el paciente. Adicionalmente

al uso de los adaptadores (espaseadores, expandidores) y contenedores preformados (por ejemplo Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un rociado (Autohaler®), para aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores de polvo, un número de soluciones técnicas están disponibles (por ejemplo Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o el inhalador descrito en la solicitud de Patente Europea EP 0 505 321), que utiliza una administración óptima de compuesto activo que se puede alcanzar.

Para el tratamiento de la dermatosis, los compuestos de acuerdo con la invención se administran particularmente en la forma de composiciones farmacéuticas que son adecuadas para aplicación tópica.

Para la producción de composiciones farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con la invención (= compuesto activo) se mezclan preferiblemente con auxiliares farmacéuticos adecuados y se procesan adicionalmente para dar formulaciones farmacéuticas adecuadas. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o soluciones.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan por procesos conocidos per se. Las dosis de los compuestos activos se llevan a cabo en el orden de magnitud acostumbrado para los inhibidores PDE. Las formas de aplicación tópica (tales como ungüentos) para el tratamiento de dermatosis contienen así los compuestos activos en una concentración de, por ejemplo, 0.1-99%. La dosis de administración por inhalación se

acostumbra entre 0.01 y 3 mg por día. La dosis acostumbrada en el caso de terapias sistémica (p.o. o i.v.) está entre 0.003 y 3 mg/kg por día. En otra modalidad, la dosis para administración por inhalación está entre 0.1 y 3 mg por día, y la dosis en el caso de la terapia sistémica (p.o. o i.v.) está entre 0.03 y 3 mg/kg por día.

Investigaciones biológicas

El segundo mensajero cíclico AMP (cAMP) es bien conocido por inhibir las células inmunocompetentes e inflamatorias. La isoenzima PDE4 se expresa ampliamente en células involucradas en la iniciación y propagación de enfermedades inflamatorias (H Tenor y C Schudt, en "Phosfodiesterase Inhibitors", 21-40,"The Handbook of Immunofarmacology", Academic Press, 1996), y esta inhibición conduce a un incremento de la concentración cAMP y así a la inhibición de la activación celular, (JE Souness et al., Immunofarmacology 47: 127-162,2000).

El potencial anti-inflamatorio de los inhibidores PDE4 in vivo en varios modelos animales se ha descrito (MM Teixeira, TiPS 18: 164-170,1997). Para la investigación de inhibición PDE4 sobre el nivel celular (in vitro), una gran variedad de respuestas proinflamatorias se pueden medir. Ejemplos son la producción de superóxido de neutrofílicos (C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682-690,1991) o eosinofilicos (A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821-831,1995) granulositos, que se pueden medir como quimioluminisencia de luminol mejorado, o la síntesis de factor-α en necrosis de tumor en monocitos, macrófagos o células

dendríticas (Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221-231,1997, y Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386,1999). Adicionalmente, el potencial immunomodulador de los inhibidores PDE4 es evidente de la inhibición de respuesta de células T como síntesis de citoquina o proliferación (DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973,1999). Substancias que inhiben la secreción de los mediadores proinflamatorios mencionados anteriormente son aquellos que inhiben el PDE4. La inhibición del PDE4 mediante los compuestos de acuerdo con la invención es así un indicador central para la supresión de los procesos inflamatorios.

Métodos para medir la inhibición de actividad PDE4

El PDE4B2 (GB no. M97515) fue un obsequio del Profesor M. Conti (Stanford University, USA). Este se amplificó a partir del plasmado original (pCMV5) por vía de PCR con iniciadores de Rb9 (5'-GCCAGCGTGCAAATAAT-GAAGG-3') y Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3') y se clona en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

El baculovirus recombinante se prepara por medio de recombinación homologa en células de insecto SF9. El plasmido de expresión se contransfecta con azul Bac-N (Invitrogen, Groningen, NL) o ADN Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburg) utilizando un protocolo estándar (Pharmingen, Hamburg). El súpernadante de virus recombinante libre de virus WT se selecciona utilizando métodos de ensayo de placa. Después de eso, el súpernadante de virus se prepara al amplificarlo 3 veces. El PDE se expresa en células SF21 al infectar $2x10^6$ células/ml con un MOI (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en medio SF900 libre de suero (Life

Technologies, Paisley, UK). Las células se cultivan a 28°C durante 48-72 horas, después de lo cual ellos se granulan durante 5-10 min a 1000 g y 4°C.

Las células de insecto SF21 se resuspenden, en una concentración de aproximadamente 10^7 células/ml, en amortiguador de homogenización enfriado con hielo (4°C) (20 mM Tris, pH 8.2, que contiene las siguientes adiciones: 140 mM NaCl, 3.8 mM KCl, 1 mM EGTA, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM β-mercaptoetanol, 2 mM benzamidina, 0.4 mM Pefablock, 10 µM leupeptina, 10 µM pepstatina A, 5, µM inhibidor de tripsina) y eliminado por ultrasonicación. El homogenato luego se centrifuga durante 10 min a 1000xg y el súpernadante se almacena a -80°C hasta uso posterior (ver adelante). El contenido de proteína se determina mediante el método Bradford (BioRad, Munich) utilizando BSA como el estándar.

La actividad PDE4B2 se inhibe mediante dichos compuestos en un SPA modificado (ensayo de proximidad de centelleo) ensayo, suministrado por Amersham Biosciences (ver instrucciones de procedimiento "ensayo de enzima [3H] cAMP fosfodiesterasa, código TRKQ 7090"), llevada a cabo en placas de microtítulo de 96 pozos (MTP). El volumen de ensayo es de 100 µl y contiene 20 mM de amortiguador Tris (pH 7.4), 0.1 mg de BSA (albúmina de suero bovino)/ml, 5 mM Mg^{2+}, 0.5 µM de cAMP (que incluye aproximadamente 50,000 cpm de [3H] cAMP), 1 µl de dilución de la sustancia respectiva en DMSO y PDE recombinante suficiente (súpernadante 1000xg, ver anterior) para asegurar que 10-20% del cAMP se convierte bajo dichas condiciones experimentales. La

concentración final del DMSO en the ensayo (1% v/v) no afecta substancialmente la actividad del PDE investigado. Después de una preincubación de 5 min a 37°C, la reacción se inicia al agregar el sustrato (cAMP) y el ensayo se incuba durante 15 min adicionales; después de eso, este se detiene al agregar gotas SPA (50, µl). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las gotas SPA se han resuspendido previamente en agua, pero se diluyen luego 1:3 (v/v) en agua; la solución diluida también contiene 3 mM IBMX para asegurar una detención de la actividad PDE completa. Después que las gotas se han sedimentado (> 30 min), el MTP se analiza en dispositivos de detección de luminiscencia disponibles comercialmente. Los valores IC_{50} que correspondientes de los compuestos para la inhibición de la actividad PDE se determinan a partir de las curvas de efecto de concentración por medio de regresión no lineal.

Valores inhibidores representativos determinados para los compuestos de acuerdo con la invención luego de la siguiente tabla A, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los Ejemplos.

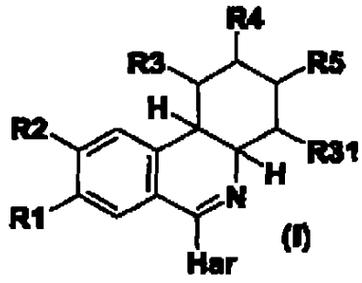
259
258

Tabla A Inhibición de actividad PDE4

Compuestos	-log IC_{50} (mol/l)
1	Los valores inhibidores de estos compuestos listados 1 a 16 están en el rango 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 inhibidores de estos compuestos listados 35 a 40, 52, 53, 55 a 67, 70 a 72, y 82 están en el rango 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 inhibidores de estos compuestos listados 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 rango de 7.02 a 9.4

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula I,



en los cuales

R1 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, ó 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, ó 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en los cuales

R1 y R2 juntos son un grupo 1-2C-alquenodioxi,

R3 es hidrógeno ó 1-4C-alquilo,

R31 es hidrógeno ó 1-4C-alquilo,

cualquiera, en una primera modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

261
260

R41 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonil, o completa o predominantemente sustituido con flúor 1-4C-alquilo, y

R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o, en una segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonil, o completa o predominantemente sustituido con flúor 1-4C-alquilo,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un radical heteroarilo insaturado o parcialmente saturado monocíclico o bicíclico fusionado de 5 10 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxigeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, ciano, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, -A-N(R61)R62, piridilo, o 1-4C- alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, en el cual

A es un enlace o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrogeno o 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 junto con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es 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, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste de oxigeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R611 es 1-4C-alquilo,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino o mono- o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

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

2. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7-cicloalquilmetoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-4C-alcoxi completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en el cual

R1 y R2 juntos son un grupo 1-2C-alquilenodioxi,

R3 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R31 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o, en una primer modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonilo, o 1-4C-alquilo completa o predominantemente sustituido por flúor, y

R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o, en una segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxi-2-4C-alquilo, 1-7C-alquilcarbonilo, o 1-4C-alquilo completa o predominantemente sustituido por flúor,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y /o R8, y es un radical heteroarilo insaturado o parcialmente saturado monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxigeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, -ciano, 1-4C-alcoxicarbonilo, carbonilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo, o 1-4C-alquilo completa o parcialmente sustituido por flúor, en el cual

A es un enlace o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es opcionalmente sustituido por R611 y un radical de anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al cual R61 y R62 están unidos, y opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste de oxigeno, nitrógeno y azufre, en el cual

R611 es 1-4C-alquilo,

R7 es 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, amino o mono- o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno,

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

3. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2, 2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquilmetoxi, 2, 2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

en una primera modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o, en un segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno o 1-4C-alquilocarbonil;

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que comprenden un anillo de benceno libre de heteroátomos el otro anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo de Har está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono sustituible del anillo de benceno,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o halógeno,

R7 es halógeno;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un sistema de anillo completamente aromático bicíclico fusionado de 9 o 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 Cyc2 es hecho de

un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno o piridina,

y fusionado a dicho primer constituyente m,

un segundo constituyente (constituyente n) que es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprenden uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc2 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono del anillo sustituible del constituyente m,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alquilo;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

o

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

en el cual

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, ciano, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, -A-N(R61)R62, o piridilo, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R62 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

en una faceta,

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

R611 es 1-4C-alquilo,

o, en otra faceta,

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

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-2-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino, o mono-o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

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

4. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

en una primera modalidad (modalidad a) de acuerdo con la presente invención,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonilo, y

R5 es hidrógeno,

o, en un segunda modalidad (modalidad b) de acuerdo con la presente invención,

R4 es hidrógeno, y

R5 es -O-R51, en el cual

R51 es hidrógeno o 1-4C-alquilocarbonilo;

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 es opcionalmente sustituido por halógeno o su anillo de benceno, y es indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, 1-metil-indolinilo 2-metil-isoindolinilo 1-metil-tetrahidroquinolinilo 2-metil-tetrahidroisoquinolinilo, 4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinil, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo,

dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo, o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc1 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono sustituible del anillo de benceno;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención, Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es un sistema de anillo completamente aromático bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos cada uno de los cuales se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre, y cuyo sistema de anillo Cyc2 es hecho de

un primer constituyente (constituyente m) que es un anillo de benceno o piridina,

y fusionado a dicho primer constituyente m,

un segundo constituyente (constituyente n) que es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc2 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono del anillo sustituible del constituyente m,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alquilo;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfoli-4-ilo, tiomorfoli-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,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, oxo, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo monocíclico insaturado de 5 miembros que comprende uno a cuatro heteroátomos seleccionados

independientemente del grupo consiste de oxigeno, nitrógeno y azufre,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo, o piridilo,

R7 es 1-4C-alquilo,

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

5. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonilo, y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cycl, en el cual

Cycl es opcionalmente sustituido por cloro o su anillo de benceno, y es indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, 1-metil-indolinilo, 2-metil-isoindolinilo, 1-metil-tetrahidroquinolinilo, 2-metil-tetrahidroisoquinolinilo, o 4-metil-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-

dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo, o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo,

por medio del cual dicho sistema de anillo Cyc1 está unido al grupo molecular padre por vía de cualquier átomo de carbono sustituible del anillo de benceno;

o, en otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es

pirazolopiridinilo o 1-metil-pirazolopiridinilo,

por medio del cual dichos radicales se pueden unir con al grupo molecular padre por vía del anillo de piridina, o

benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, 1-metil-benzimidazolilo, 1-metil-indazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, 1H-metil-benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o cinnolinilo,

por medio del cual dichos radicales se pueden unir con al grupo molecular padre por vía del anillo de benceno,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,

274
273

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, oxo, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi;

o, en aún otro detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es un radical heteroarilo monocíclico insaturado de 5 miembros que comprende uno a cuatro heteroátomos seleccionados

independientemente del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

en el cual

R6 es 1-4C-alquilo, o piridilo,

R7 es 1-4C-alquilo,

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

6. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

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 el cual

R41 es hidrógeno o acetilo, y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 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 modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 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;

o, en aún otro detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,

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

R6 es cloro, metilo, metoxi, etoxi, metiltio, metoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o etileno,

R61 es metilo,

R62 es metilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

o

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

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

R8 es cloro o metoxi .

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

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

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

7. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o acetilo, y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 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 modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 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;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con 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-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, 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;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con 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 también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros.

8. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno, y

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc1, en el cual

Cyc1 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 modalidad de acuerdo con esta invención,

Har es Cyc2, en el cual

Cyc2 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;

280
279

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con 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-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, 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;

o, en aún otro detalle de la modalidad de acuerdo con 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 también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros.

9. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en donde

R1 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

en un detalle de la modalidad (detalle 1) de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es benzo[1,4]dioxanil o benzo[1,3]dioxolilo, en el cual

R6 es flúor,

R7 es fluor;

o, en otro detalle de la modalidad (detalle 2) de acuerdo con esta invención,

Har es quinolinilo, benzofurazanilo o benzotiazolilo;

o, en aún otro detalle de la modalidad (detalle 3) de acuerdo con esta invención,

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi, -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión,

R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es morfolinilo, tiomorfolinilo, N-(R611)-piperazinilo o 4-N-(R611)-homopiperazinilo, en el cual

R611 es 1-2C-alquilo,

R7 es 1-4C-alcoxi,

o

Har es opcionalmente sustituido por R6, y es isoxazolilo, imidazolilo o tiazolilo, en el cual

R6 es 1-4C-alquilo o piridilo;

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

10. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual
R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonil,
R5 es hidrógeno;

en un detalle de modalidad de acuerdo con esta invención,
Har es Cyc1, en el cual
Cyc1 es dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3] dioxolilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo,
tal como por ejemplo 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 modalidad de acuerdo con esta invención,
Har es Cyc2, en el cual
Cyc2 es quinolinilo, benzofurazanilo o benzotiazolilo,
tal como por ejemplo quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo o benzotiazol-6-ilo,
o
Cyc2 es 1-(1-4C-alquilo)-1H-benzotriazolilo o 1-(1-4C-alquil)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo,
tal como por ejemplo 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo o 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilo;

o, en aún otro de modalidad de acuerdo con esta invención,
Har es piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, 1-(1-4C-alquilo)-1H-imidazolilo, metil-pirazinilo o piridilo-tiazolilo,

tal como por ejemplo piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo o 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo,

o

Har es sustituido por R6 y/o R7 y/o R8, y es pirimidinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es 1-4C-alcoxi,

tal como por ejemplo 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 es sustituido por R6, y es piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxicarbonilo,

tal como por ejemplo 6-(metoxicarbonil)-piridin-3-ilo o 5-(metoxicarbonil)-piridin-2-ilo,

o

Har es sustituido por R6, y es piridinilo, en el cual

R6 es morfoli-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

tal como por ejemplo 6-(morfoli-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 es sustituido por R6 y/o R7, y es piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

tal como por ejemplo 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo o 2-metoxi-piridin-3-ilo,

o

Har es sustituido por R6 y R7 y R8, y es piridinilo, en el cual

R6 es 1-4C-alcoxi,

R7 es 1-4C-alcoxi,

R8 es cloro,

tal como por ejemplo 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo;

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

11. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R2 es 1-2C-alcoxi, 2,2-difluoroetoxi, o 1-2C-alcoxi completa o predominantemente sustituido por flúor,

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno o 1-4C-alquilcarbonilo,

R5 es hidrógeno,

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

R6 es halógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión o 1-4C-alquileno,

R61 es 1-4C-alquilo,

R62 es 1-4C-alquilo,

o R61 y R62 juntos e incluso con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

Het1 es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfoli-4-ilo, tiomorfoli-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,

R7 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquiltio, hidroxilo, oxo, o di-1-4C-alquilamino,

R8 es halógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi;

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

12. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6, y es piridinilo, en el cual

R6 es metoxi, etoxi, metiltio, metoxicarbonilo, hidroxilo, carboxilo, o -A-N(R61)R62, en el cual

A es una unión, o etileno,

R61 es metilo,

R62 es metilo,

o R61 y R62 junto con la inclusión del átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el cual

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

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

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

13. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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-metoxipiridin-3-il, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-carboxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-5-ilo, 2-dimetilamino-piridin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, o 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo,

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

14. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7 y es un radical piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, en el cual

R6 es metoxi o etoxi, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

R6 es oxo, y

R7 es metilo,

o

R6 es metiltio, y

R7 es metilo,

o

R6 es cloro, y

R7 es metiltio,

o

R6 es dimetilamino, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

R6 es dimetilamino, y

R7 es dimetilamino,

o

Har es sustituido por R6 y R8, y es un radical piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, en los cuales

R6 es dimetilamino, y

R8 es cloro,

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

15. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7, y es piridinilo, el cual

R6 es metoxi o etoxi, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

R6 es oxo, y

R7 es metilo,

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

16. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7, y es pirimidinilo, en el cual

R6 es metoxi o etoxi, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

R6 es oxo, y

R7 es metilo,

o

R6 es metiltio, y

R7 es metilo,

o

R6 es cloro, y

R7 es metiltio

o

R6 es dimetilamino, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

Har es sustituido por R6 y R8 y es pirimidinilo, en el cual

R6 es dimetilamino, y

R8 es cloro,

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

17. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

292
291

Har es sustituido por R6 y R7, y es piridazinilo, en el cual

R6 es metoxi o etoxi, y

R7 es metoxi o etoxi,

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

18. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

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-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, ó 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo,

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

293
292

19. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R1 es metoxi,

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

R3 es hidrógeno,

R31 es hidrógeno,

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es uno cualquiera seleccionado de 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, pirimidín-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, 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 también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros.

20. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenden uno o más de lo siguiente:

294
293

R1 es metoxi,

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

R3 y R31 son ambos hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

Har es sustituido por R6 y R7, y es piridinilo; y

Har es opcionalmente sustituido por R6 y/o R7, y es pirimidinilo o pirazinilo;

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

21. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenden uno o más de lo siguiente:

R1 es metoxi,

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

R3 y R31 son ambos hidrógeno;

R4 es -O-R41, en el cual

R41 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno; y

Har es N-metil-pirid-2-onilo o N-metil-pirimid-2-onilo, o imidazol-1-il-piridinilo o pirazol-1-il-piridinilo,

294

o metiltio-pirimidinilo, metoxi-pirimidinilo, dimetilamino-pirimidinilo o pirimidinilo,

o

Har es sustituido por R6 y R7 y es piridinilo, en el cual

R6 es metoxi o etoxi, y

R7 es metoxi o etoxi,

o

Har es sustituido por R6 y R7, y es pirimidinilo o piridazinilo, en los cuales

R6 es metoxi, etoxi o dimetilamino, y

R7 es metoxi o etoxi.

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

22. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se seleccionan de

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

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

(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

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

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

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

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

(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

(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

(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

(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

(2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

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

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

(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

(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

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

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

(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

(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

(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

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

(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

(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

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

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

(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

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

(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

(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

Éster de metilo de ácido 6-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-nicotínico

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

(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

297

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

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

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

(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

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

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

(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

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

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

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

(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

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

(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

(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

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

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

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

(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

(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

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

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

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

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

(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

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

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

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

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

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

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

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

(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

(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

(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

(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

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

(2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-Cloro-2,6-dimetilamino-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

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

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

(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

(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

(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

(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

(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-ol

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

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

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

(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

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

(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

Ácido 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-piridin-2-carboxílico

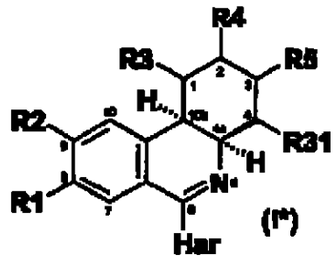
(2S,4aS,10bS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ol

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

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

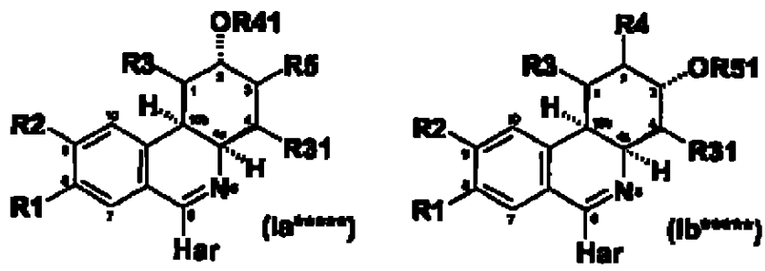
y los enantiómeros, así como también las sales, los N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos y los enantiómeros.

23. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tienen con respecto a las posiciones 4a y 10b la configuración mostrada en la fórmula I*:



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

24. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tienen con respecto a las posiciones 2, 4a y 10b la configuración mostrada en la fórmula Ia*****, o que tienen con respecto a las posiciones 3, 4a y 10b la configuración mostrada en la fórmula Ib*****:



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

25. Los compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de enfermedades.

301
302

26. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1 junto con los excipientes farmacéuticos acostumbrados y/o vehículos.

27. El uso de los compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1 para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de desórdenes respiratorios.

28. El uso de los compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1 para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de desórdenes mediados por PDE.

29. Un método para tratar enfermedades en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1.

30. Un método para tratar desórdenes de vía respiratoria en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1.

302

303

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.50 (Build 0001.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1256WOORD01
I	Title of invention	NOVEL HYDROXY-6-HETEROARYLPHENANTHRIDINES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	ALTANA PHARMA AG
II-5	Address:	Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	+49-(0)7531-84-5365
II-9	Facsimile No.	+49-(0)7531-84-5321
II-10	e-mail	DEKON.IPPA-DE@altanapharma.com

III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-3	Inventor for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
III-1-4	Name (LAST, First)	KAUTZ, Ulrich
III-1-5	Address:	Prof.-Schmider-Str. 12 78476 Allensbach Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE
III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	SCHMIDT, Beate
III-2-5	Address:	Allensbacher Str. 5 78476 Allensbach Germany
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	FLOCKERZI, Dieter
III-3-5	Address:	Ackerweg 26 78476 Allensbach Germany
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	HATZELMANN, Armin
III-4-5	Address:	Alter Wall 3 78467 Konstanz Germany

304

305

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	inventor only
III-5-4	Name (LAST, First)	ZITT, Christof
III-5-5	Address:	Mainaustr. 209 D 78464 Konstanz Germany
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	inventor only
III-6-4	Name (LAST, First)	BARSIG, Johannes
III-6-5	Address:	Bleichenweg 11 78467 Konstanz Germany
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	inventor only
III-7-4	Name (LAST, First)	MARX, Degenhard
III-7-5	Address:	Obere Reute 15 78345 Moos Germany
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	inventor only
III-8-4	Name (LAST, First)	KLEY, Hans-Peter
III-8-5	Address:	Im Weinberg 3b 78476 Allensbach Germany
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	KRATZER, Bernd
IV-1-2	Address:	c/o ALTANA Pharma AG, Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49(0)7531-84-5338
IV-1-4	Facsimile No.	+49(0)7531-84-5321
IV-1-5	e-mail	DEKON.IPPA-DE@altanapharma.com
IV-1-6	Agent's registration No.	0955419
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	WOLF,Ulrich; WILD,Robert(099982.1); RUPP,Herbert(00052372.0); MECHNICH,Oliver(0099430);

		KROEGER, Bernd (0081260)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier regional application		
VI-1-1	Filing date	03 March 2004 (03.03.2004)	
VI-1-2	Number	04004973.6	
VI-1-3	Regional Office	EP	
VI-2	Priority claim of earlier regional application		
VI-2-1	Filing date	07 December 2004 (07.12.2004)	
VI-2-2	Number	04106359.5	
VI-2-3	Regional Office	EP	
VI-3	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	17 May 2004 (17.05.2004)	
VII-2-2	Number	04004973.6	
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

306

307

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application ALTANA PHARMA AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(ii)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, SCHMIDT, Beate
VIII-2-1(ii)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, FLOCKERZI, Dieter
VIII-2-1(ii)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, HATZELMANN, Armin
VIII-2-1(ii)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, ZITT, Christof
VIII-2-1(ii)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, BARSIG, Johannes
VIII-2-1(ii)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, MARX, Degenhard
VIII-2-1(ii)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, KLEY, Hans-Peter
VIII-2-1(ii)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, KAUTZ, Ulrich
VIII-2-1(ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

307
308

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

308

309

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	KAUTZ, Ulrich
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Allensbach, Germany
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	Prof.-Schmider-Str. 12 D-78476 Allensbach Germany
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	/Ulrich KAUTZ/
VIII-4-1-1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	02 March 2005 (02.03.2005)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	8	✓
IX-2	Description	144	✓
IX-3	Claims	26	✓
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	✓
IX-7	TOTAL	179	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-11	Copy of general power of attorney	-	reference no. 026160.2
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Ulrich KAUTZ/	
X-1-1	Name (LAST, First)	KAUTZ, Ulrich	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	(PKCS7 Digital Signature)	
X-2-1	Name (LAST, First)	KRATZER, Bernd	
X-2-2	Name of signatory		
X-2-3	Capacity		

~~316~~
311

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

311
312

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Print Out (Original in Electronic Form)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet				
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.50 (Build 0001.162)			
0-9	Applicant's or agent's file reference	1256WOORD01			
2	Applicant	ALTANA PHARMA AG			
12	Calculation of prescribed fees		fee amount/multiplier	Total amounts (EUR)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	100	
12-2-1	Search fee	S	⇨	1550	
12-2-2	International search to be carried out by		EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	I1	902		
12-4	Remaining sheets		149		
12-5	Additional amount	(X)	10		
12-6	Total additional amount	I2	1490		
12-7	I1 + I2 =	I	2392		
12-12	Electronic Filing reduction (Full)	R	-129		
12-13	Total international filing fee (I-R)	I	⇨	2263	
12-14	Fee for priority document				
	Number of priority documents requested		2		
12-15	Fee per document	(X)	30		
12-16	Total priority document fee:	P	⇨	60	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)		⇨	3973	
12-19	Mode of payment		authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions				
	The receiving Office		European Patent Office (EPO) (RO/EP)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.		✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.		✓		
12-21	Deposit account No.		28000022		
12-22	Date		02 March 2005 (02.03.2005)		
12-23	Name and signature		ALTANA PHARMA AG, /Bernd KRATZER/		

312

313

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Print Out (Original In Electronic Form)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

REMARKS

13-1-1	Applicant Remarks	It seems to me that the Print out (Original in electronic form) does not reflect the data that have been entered into PCT online Filing Software Version 3.50 (Build 0001.162). The following was intended: KAUTZ, Ulrich is applicant and inventor. He is applicant for US only and inventor for all designated states. SCHMIDT, Beate; FLOCKERZI, Dieter; HATZELMANN, Armin; ZITT, Christof; BARSIG, Johannes; MARX, Degenhard; KLEY, Hans-Peter are inventors only. They are inventors for all designated states with the exception of US, CA and PH.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 September 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/085225 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/04, A61K 31/473, C07D 405/04, 413/04, 417/04, 417/14, 401/04, 401/14, 413/04, 417/04, 471/04

(21) International Application Number: PCT/EP2005/050931

(22) International Filing Date: 2 March 2005 (02.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04004973.6 3 March 2004 (03.03.2004) EP
04106359.5 7 December 2004 (07.12.2004) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: ALTANA PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

(72) Inventors *(for all designated States except CA, PH, US)*: SCHMIDT, Beate; Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, 78476 Allensbach (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, 78467 Konstanz (DE). ZITT, Christof; Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz (DE). BARSIG, Johannes; Bleichenweg 11, 78467 Konstanz (DE). MARX, Degenhard; Obere Reute 15, 78345 Moos (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, 78476 Allensbach (DE).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant *(for US only)*: KAUTZ, Ulrich [DE/DE]; Prof.-Schmider-Str. 12, 78476 Allensbach (DE).

(74) Agents: KRATZER, Bernd et al.; c/o ALTANA Pharma AG, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

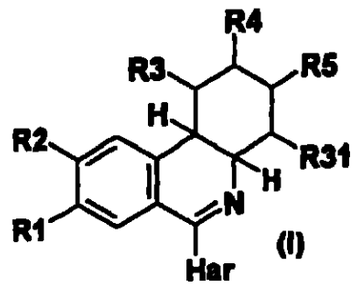
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,*

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL HYDROXY-6-HETEROARYLPHENANTHRIDINES AND THEIR USE AS PDE4 INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds of formula (I), in which R1 is hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy, 3-7C-cycloalkylmethoxy, 2,2-difluoroethoxy, or completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, R2 is hydroxyl, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy, 3-7C-cycloalkylmethoxy, 2,2-difluoroethoxy, or completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, or in which R1 and R2 together are a 1-2C-alkylenedioxy group, R3 is hydrogen or 1-4C-alkyl, R31 is hydrogen or 1-4C-alkyl, either, in a first embodiment (embodiment a) according to the present invention, R4 is -O-R41, in which R41 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, hydroxy-2-4C-alkyl, 1-7C-alkylcarbonyl, or completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkyl, and R5 is hydrogen or 1-4C-alkyl, or, in a second embodiment (embodiment b) according to the present invention, R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl, and R5 is -O-R51, in which R51 is hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkyl, hydroxy-2-4C-alkyl, 1-7C-alkylcarbonyl, or completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkyl, Har is optionally substituted by R6 and/or R7 and/or R8, and is a 5- to 10-membered monocylic or fused bicyclic unsaturated or partially saturated heteroaryl radical comprising 1 to 4 heteroatoms selected independently from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur, are novel effective PDE4 inhibitors.

WO 2005/085225 A1

314
313

HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/050931

315
316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/04 A61K31/473 C07D405/04 C07D413/04 C07D417/04
C07D417/14 C07D401/04 C07D401/14 C07D413/04 C07D417/04
C07D471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/06270 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H., GERMANY) 24 January 2002 (2002-01-24) cited in the application the whole document	1-30
Y	WO 97/35854 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H., GERMANY;GUTTERER, BEATE) 2 October 1997 (1997-10-02) cited in the application the whole document	1-30
Y	WO 00/42019 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H., GERMANY) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application the whole document	1-30

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 August 2005	24/08/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fink, D

International Application No
PCT/EP2005/050931

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2004/019944 A (ALTANA PHARMA AG; KAUTZ, ULRICH; SCHMIDT, BEATE) 11 March 2004 (2004-03-11) cited in the application the whole document	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/050931

317
318

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 29 and 30 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/050931

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0206270 A	24-01-2002	AT 288430 T	15-02-2005
		AU 8393501 A	30-01-2002
		CA 2415935 A1	24-01-2002
		DE 60108758 D1	10-03-2005
		DK 1303506 T3	30-05-2005
		WO 0206270 A1	24-01-2002
		EP 1303506 A1	23-04-2003
		ES 2236288 T3	16-07-2005
		JP 2004504316 T	12-02-2004
		SI 1303506 T1	30-06-2005
		US 2004038979 A1	26-02-2004
WO 9735854 A	02-10-1997	DE 19613091 A1	09-10-1997
		AT 224386 T	15-10-2002
		AU 718752 B2	20-04-2000
		AU 2291097 A	17-10-1997
		CA 2250569 A1	02-10-1997
		CY 2431 A	12-11-2004
		DE 59708265 D1	24-10-2002
		DK 889886 T3	20-01-2003
		WO 9735854 A1	02-10-1997
		EP 0889886 A1	13-01-1999
		ES 2184077 T3	01-04-2003
		JP 2000507256 T	13-06-2000
		PT 889886 T	28-02-2003
		SI 889886 T1	28-02-2003
		US 6127378 A	03-10-2000
WO 0042019 A	20-07-2000	AU 2289400 A	01-08-2000
		CA 2359416 A1	20-07-2000
		WO 0042019 A1	20-07-2000
		EP 1147088 A1	24-10-2001
		JP 2002534507 T	15-10-2002
		US 6479505 B1	12-11-2002
WO 2004019944 A	11-03-2004	AU 2003255493 A1	19-03-2004
		CA 2495827 A1	11-03-2004
		WO 2004019944 A1	11-03-2004
		EP 1539164 A1	15-06-2005

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

319
320

To:

see form PCT/ISA/220

EINGANG/RECEIVED
25. Aug. 2005
ALTANA Pharma AG

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet) **FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below
International application No. PCT/EP2005/050931	International filing date *(day/month/year)* 02.03.2005
Priority date *(day/month/year)* 03.03.2004	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/04, A61K31/473, C07D405/04, C07D413/04, C07D417/04, C07D417/14, C07D401/14, C07D471/04	
Applicant ALTANA PHARMA AG	

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fink, D Telephone No. +49 89 2399-8701

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ in written format

   ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in computer readable form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 29 and 30 (as regards industrial applicability)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 29 and 30 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-30
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-30
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-28
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

The present **claims 29** and **30** relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.
Consequently, no opinion will be formulated with respect to industrial applicability of the subject-matter of these claims.

[For the assessment of the aforesaid claims on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a (known) *compound for* first *use in medical treatment* and the *use* of such a compound *for the manufacture of a medicament* for a new medical treatment.]

Re Item V.

The following documents (D) are considered to be relevant:

D1: ..... WO-A-2002/006270 (24 January 2002);
D2: ..... WO-A-97/35854 (2 October 1997);
D3: ..... WO-A-2000/042019 (20 July 2000);
D4: ..... WO-A-2004/019944 (***11 March 2004***);

1. NOVELTY (Article 33(2) PCT):

The present application satisfies the criterion set forth in Article 33(2) PCT because the subject-matter of **claims 1-30** is new in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT):

The compounds of the present **claim 1** are novel over the prior art **D1 - D3** on account of the *oxy substituent* attached to either position 2 or 3 of the phenanthridine ring (cf., the definitions of the present substituent groups R4 and R5 according to which either R4 represents ***-O-R41*** (and R5 is hydrogen or 1-4C-alkyl) or R5 represents ***-O-R51*** (and R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl)).

They are furthermore novel over **D4** (published on ***11 March 2004***) on account of the present substituent group ***Har*** (the present compounds are 6-***heterocycyl***-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridine rather than 6-***phenyl***-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridine derivatives (cf., **D4**)).

2. INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT):

The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT because the subject-matter of **claims 1-30** does not appear to involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT):

It would appear that the present set of claims is **not entitled** to the presently claimed **first**

priority date of ***03.03.2004*** (the present claim 1 is only entitled to the second priority date of ***07.12.2004***).
The document **D4** which is published on ***11.03.2004*** is therefore considered to represent prior art in the sense of Article 33(3) PCT.

The compounds of the present **claims 1-24 differ** from the compounds of **D1 - D3** essentially in that they have an *oxy substituent* attached to either position 2 or 3 of the phenanthridine ring (cf., the definitions of the present substituent groups R4 and R5 according to which either R4 represents ***-O-R41*** (and R5 is hydrogen or 1-4C-alkyl) or R5 represents ***-O-R51*** (and R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl)).

In the light of this prior art the **problem** to be solved by the present application resides in the provision of <u>further</u> 6-heterocyclyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridine derivatives useful as *PDE4 inhibitors*.

The said problem has been **solved** by the compounds of the present **claim 1** (cf., the activity data (*PDE4 inhibition*) of table A on page 144 of the present description).

This solution cannot however be considered to involve an inventive step for the following reasons:

It is known from e.g. **D2** that 6-*phenyl*-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridine derivatives possess *PDE4 inhibitory* activity (see, for instance, the table A of **D2** according to which e.g.
(+/-)-8,9-Dimethoxy-6-(***3,4-dimethoxyphenyl***)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridine (compound 7) inhibits *PDE4*: -log IC_{50} = ***6.44*** , and
(+/-)-8,9-Dimethoxy-6-(***4-nitrophenyl***)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridine (compound 5) inhibits *PDE4*: -log IC_{50} = ***7.22***).

It is furthermore known from **D4** that the corresponding 6-*phenyl*-1,2,3,4,4a,10b-

hexahydro-phenanthridin-***2-ol*** derivatives likewise possess *PDE4 inhibitory* activity (see, for instance, the table A of **D4** according to which e.g.

(+/-)-8,9-Dimethoxy-6-(***3,4-dimethoxyphenyl***)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin-***2-ol*** (compound 10) inhibits *PDE4*: -log IC_{50} = ***8.71*** , and

(+/-)-8,9-Dimethoxy-6-(***4-nitrophenyl***)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin-***2-ol*** (compound 11) inhibits *PDE4*: -log IC_{50} = ***9.11***).

As the documents **D1** - **D3** already teach the *PDE4 inhibitory* activity of several 6-*heterocyclyl*-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridine derivatives, the person skilled in the art would have expected that the corresponding 6-*heterocyclyl*-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin-***2-ol*** derivatives would also display (some) *PDE4 inhibitory* activity.

It is therefore considered that - in the absence of any ***unexpected / surprising effect*** - the compounds of the present **claims 1-24** have to be regarded to be obvious in the light of the teaching of **D1** - **D3**, on the one hand, and **D4**, on the other hand.

3. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT):

The subject-matter of the present **claims 1-28** concerns chemical compounds, pharmaceutical compositions and the use of chemical compounds for the production of pharmaceutical compositions and is therefore considered to be industrial applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

328

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-074146- -00000-0000
Fec 2006-07-25 15:03:51 Dep 2020 NUECREACION1
Tra 11 PATENTEYS
Act 411 PRESENTACION
Exp 376 FASENACIONAL1
Folios 1

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesion de una patente [X]
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invencion [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotografica del Diseno Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Fdo B

Firma Responsable

Fecha 28-JUL 6

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic gov co
www sic gov co
Bogot a D C Colombia