

(22) Data de pedido: **2005.03.02**

(30) Prioridade(s): **2004.03.03 EP 04004973**
2004.12.07 EP 04106359

(43) Data de publicação do pedido: **2013.05.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.06.25**
167/2014

(73) Titular(es):

TAKEDA GMBH

BYK-GULDEN-STRASSE 2 78467 KONSTANZDE

(72) Inventor(es):

DIETER FLOCKERZI

BEATE SCHMIDT

ARMIN HATZELMANN

HANS-PETER KLEY

DEGENHARD MARX

DE

DE

DE

DE

DE

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO

RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA

PT

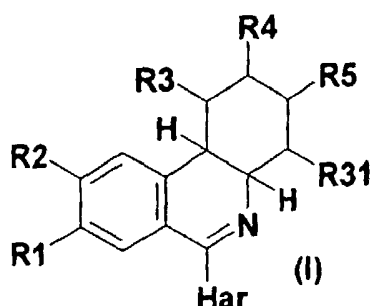
(54) Epígrafe: **NOVAS HIDROXI-6-HETEROARILFENANTRIDINAS E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE PDE4**

(57) Resumo:

OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I), NOS QUAIS R1 É HIDROXILO, ALCOXILO-C1-4, CICLOALCOXILO-C3-7, CICLOALQUIL-C3-7-METOXILO, 2,2-DIFLUOROETOXILO OU ALCOXILO-C1-4 COMPLETA OU PREDOMINANTEMENTE SUBSTITUÍDO COM FLÚOR, R2 É HIDROXILO, ALCOXILO-C1-4, CICLOALCOXILO-C3-7, CICLOALQUIL-C3-7-METOXILO, 2,2-DIFLUOROETOXILO OU ALCOXILO-C1-4 COMPLETA OU PREDOMINANTEMENTE SUBSTITUÍDO COM FLÚOR, OU NOS QUAIS R1 E R2 EM CONJUNTO SÃO UM GRUPO ALQUILENODIOXILO-C1-2, R3 É HIDROGÉNIO OU ALQUILO-C1-4, R31 É HIDROGÉNIO OU ALQUILO-C1-4, NUMA PRIMEIRA FORMA DE REALIZAÇÃO (FORMA DE REALIZAÇÃO A) DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO, R4 É -O-R41, NO QUAL R41 É HIDROGÉNIO, ALQUILO-C1-4, ALCOXI-C1-4-ALQUILO-C1-4, HIDROXI-ALQUILO-C2-4, ALQUILCARBONILO-C1-7 OU ALQUILO-C1-4 COMPLETA OU PREDOMINANTEMENTE SUBSTITUÍDO COM FLÚOR, E R5 É HIDROGÉNIO OU ALQUILO-C1-4, OU NUMA SEGUNDA FORMA DE REALIZAÇÃO (FORMA DE REALIZAÇÃO B) DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO, R4 É HIDROGÉNIO OU ALQUILO-C1-4, E R5 É -O-R51, NO QUAL R51 É HIDROGÉNIO, ALQUILO-C1-4, ALCOXI-C1-4-ALQUILO-C1-4, HIDROXI-ALQUILO-C2-4, ALQUILCARBONILO-C1-7 OU ALQUILO-C1-4 COMPLETA OU PREDOMINANTEMENTE SUBSTITUÍDO COM FLÚOR, HAR ESTÁ OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO COM R6 E/OU R7 E/OU R8 E É UM RADICAL HETEROARILO INSATURADO OU PARCIALMENTE SATURADO MONOCÍCLICO OU BICÍCLICO FUNDIDO DE 5 A 10 MEMBROS, COMPREENDENDO 1 A 4 HETEROÁTOMOS INDEPENDENTEMENTE SELECIONADOS DO GRUPO CONSISTINDO DE OXIGÉNIO, AZOTO E ENXOFRE, SÃO NOVOS INIBIDORES EFICAZES DE PDE4.

RESUMO

"NOVAS HIDROXI-6-HETEROARILFENANTRIDINAS E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE PDE4"



Os compostos de fórmula (I), nos quais R1 é hidroxilo, alcoxilo-C1-4, cicloalcoxilo-C3-7, cicloalquil-C3-7-metoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor, R2 é hidroxilo, alcoxilo-C1-4, cicloalcoxilo-C3-7, cicloalquil-C3-7-metoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor, ou nos quais R1 e R2 em conjunto são um grupo alquilenodioxilo-C1-2, R3 é hidrogénio ou alquilo-C1-4, R31 é hidrogénio ou alquilo-C1-4, numa primeira forma de realização (forma de realização a) de acordo com a presente invenção, R4 é -O-R41, no qual R41 é hidrogénio, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C1-4, hidroxí-alquilo-C2-4, alquilcarbonilo-C1-7 ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor, e R5 é hidrogénio ou alquilo-C1-4, ou numa segunda forma de realização (forma de realização b) de acordo com a presente invenção, R4 é hidrogénio ou alquilo-C1-4, e R5 é -O-R51, no qual R51 é hidrogénio, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C1-4, hidroxí-alquilo-C2-4,

alquilcarbonilo-C1-7 ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor, Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo insaturado ou parcialmente saturado monocíclico ou bicíclico fundido de 5 a 10 membros, compreendendo 1 a 4 heteroátomos independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, são novos inibidores eficazes de PDE4.

DESCRIÇÃO

"NOVAS HIDROXI-6-HETEROARILFENANTRIDINAS E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE PDE4"

Campo de aplicação da invenção

A invenção refere-se a novos derivados de hidroxí-6-heteroarilfenantridina, os quais são utilizados na indústria farmacêutica para a produção de composições farmacêuticas.

Antecedentes técnicos conhecidos

Os pedidos de Patente Internacionais W099/57118 e W002/05616 descrevem 6-fenilfenantridinas como inibidores de PDE4.

No pedido de Patente Internacional W099/05112 são descritas 6-alquilfenantridinas substituídas como agentes terapêuticos brônquicos.

No pedido de Patente Europeia EP 0490823 são descritos derivados de di-hidroisoquinolina que são referidos como sendo úteis no tratamento de asma.

O pedido de Patente Internacional W000/42019 divulga 6-arilfenantridinas como inibidores de PDE4. O pedido de Patente internacional W002/06270 divulga 6-heteroarilfenantridinas como inibidores de PDE4.

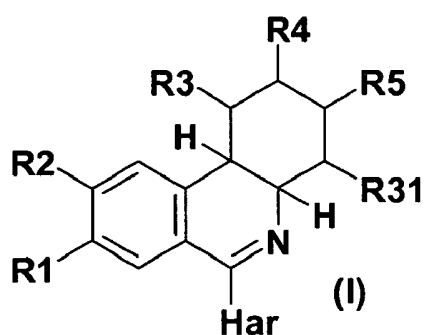
O pedido de patente Internacional W097/35854 divulga fenantridinas substituídas na posição 6 como inibidores de PDE4.

Os pedidos de Patente Internacionais W02004/019944 e W02004/019945 divulgam 6-fenilfenantridinas substituídas com hidroxilo como inibidores de PDE4.

Descrição da invenção

Verificou-se, agora, que as novas 2- ou 3-hidroxi-6-heteroarilfenantridinas, descritas em maior pormenor abaixo, diferem dos compostos anteriormente conhecidos por alterações estruturais imprevistas e sofisticadas e têm propriedades surpreendentes e particularmente vantajosas.

Por este motivo, a invenção refere-se, num primeiro aspecto (aspecto A), a compostos de fórmula I,



nos quais

R1 é hidroxilo, alcoxilo-C1-4, cicloalcoxilo-C3-7, cicloalquil-C3-7-metoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou

alcoxilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor,

R2 é hidroxilo, alcoxilo-C1-4, cicloalcoxilo-C3-7, cicloalquil-C3-7-metoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor,

ou nos quais,

R1 e R2 em conjunto são um grupo alquilenodioxilo-C1-2,

R3 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

R31 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

numa primeira forma de realização (forma de realização a), de acordo com a presente invenção,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C1-4, hidroxi-alquilo-C2-4, alquilcarbonilo-C1-7 ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor e

R5 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

ou, numa segunda forma de realização (forma de realização b), de acordo com a presente invenção,

R4 é hidrogénio ou alquilo-C1-4 e

R5 é -O-R51, no qual

R51 é hidrogénio, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C1-4, hidroxi-alquilo-C2-4, alquilcarbonilo-C1-7 ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo insaturado ou parcialmente saturado monocíclico ou bicíclico fundido de 5 a 10 membros, compreendendo 1 a 4 heteroátomos independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C2-4, alquiltio-C1-4, sulfanilo, ciano, alquilcarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, A-N(R61)R62, piridilo ou alquilo-C1-4 completa ou parcialmente substituído com flúor, no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-4,

R61 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

R62 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, formam um anel heterocíclico Het1, no qual

Het1 é opcionalmente substituído com R611 e é um radical de anel heterocíclico monocíclico insaturado ou saturado de 3 a 7 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais, independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual,

R611 é alquilo-C1-4

R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C2-4, alquiltio-C1-4, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino ou mono ou di-alquilamino-C1-4

R8 é halogéneo, alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

A invenção refere-se, ainda, num segundo aspecto (aspecto B), o qual é uma forma de realização do aspecto A, a compostos da fórmula I

na qual

R1 é hidroxilo, alcoxilo-C1-4, cicloalcoxilo-C3-7, cicloalquil-C3-7-metoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor,

R2 é hidroxilo, alcoxilo-C1-4, cicloalcoxilo-C3-7, cicloalquil-C3-7-metoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor,

ou nos quais,

R1 e R2 em conjunto são um grupo alquilenodioxilo-C1-2,

R3 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

R31 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

numa primeira forma de realização (forma de realização a), de acordo com a presente invenção,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C1-4, hidroxi-alquilo-C2-4, alquilcarbonilo-C1-7 ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor e

R5 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

ou, numa segunda forma de realização (forma de realização b), de acordo com a presente invenção,

R4 é hidrogénio ou alquilo-C1-4 e

R5 é -O-R51, no qual

R51 é hidrogénio, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C1-4, hidroxialquilo-C2-4, alquilcarbonilo-C1-7 ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo insaturado ou parcialmente saturado monocíclico ou bicíclico fundido de 5 a 10 membros, compreendendo 1 a 4 heteroátomos independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C2-4, alquiltio-C1-4, sulfanilo, ciano, alquilcarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, A-N(R61)R62, piridilo ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor, no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-4,

R61 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

R62 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

Het1 é opcionalmente substituído com R611 e é um radical de anel heterocíclico monocíclico

insaturado ou saturado de 3 a 7 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais, independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual

R611 é alquilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C2-4, alquiltio-C1-4, hidroxilo, amino ou mono ou di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo,

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

A invenção refere-se ainda, num terceiro aspecto (aspecto C), o qual é uma forma de realização do aspecto A, a compostos da fórmula I, nos quais

R1 é hidroxilo, alcoxilo-C1-4, cicloalcoxilo-C3-7, cicloalquil-C3-7-metoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor,

R2 é hidroxilo, alcoxilo-C1-4, cicloalcoxilo-C3-7, cicloalquil-C3-7-metoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor,

ou nos quais,

R1 e R2 em conjunto são um grupo alquilenodioxilo-C1-2,

R3 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

R31 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

numa primeira forma de realização (forma de realização a), de acordo com a presente invenção,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C1-4, hidroxi-alquilo-C2-4, alquilcarbonilo-C1-7 ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor e

R5 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

ou, numa segunda forma de realização (forma de realização b), de acordo com a presente invenção,

R4 é hidrogénio ou alquilo-C1-4 e

R5 é -O-R51, no qual

R51 é hidrogénio, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C1-4, hidroxi-alquilo-C2-4, alquilcarbonilo-C1-7 ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcóxilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C2-4, alquiltio-C1-4, sulfanilo, ciano, alquilcarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, A-N(R61)R62, piridilo ou alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor, no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-4,

R61 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

R62 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

Het1 é opcionalmente substituído com R611 e é um radical de anel heterocíclico monocíclico insaturado ou saturado de 3 a 7 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais, independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual

R611 é alquilo-C1-4,

R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alquilo-C2-4, alquiltio-C1-4, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino ou mono ou di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo, alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Alquilo-C1-4 representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificado possuindo 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos que podem ser mencionados são o butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo e, de um modo preferido, os radicais etilo e metilo.

Alquilo-C1-7 representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificado possuindo 1 a 7 átomos de carbono. Os exemplos que podem ser mencionados são os radicais heptilo, iso-heptilo, (4-metilpentilo), neo-hexilo (3,3-dimetilbutilo), pentilo, isopentilo (3-metilbutilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo),

butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo e metilo.

Alquilenos-C1-4 é um radical alquilenos de cadeia linear possuindo 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos que podem ser mencionados neste contexto são os radicais metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), trimetileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) e o tetrametileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

Alcoxilos-C1-4 representa radicais, os quais, além do átomo de oxigênio, contêm um radical alquilo de cadeia linear ou ramificado possuindo 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos que podem ser mencionados são o butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, propoxilo, isopropoxilo e, de um modo preferido, os radicais etoxilo e metoxilo.

Alcoxilos-C2-4 representa radicais os quais, além do átomo de oxigênio, contêm um radical alquilo de cadeia linear ou ramificado possuindo 2 a 4 átomos de carbono. Os exemplos que podem ser mencionados são o butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, propoxilo, isopropoxilo e, de um modo preferido, os radicais etoxilo.

Alcoxilos-C1-4-alcoxilos-C2-4 representa um dos radicais alcoxilos-C2-4 acima mencionados, que estão substituídos com um dos acima mencionados radicais alcoxilos-C1-4. Os exemplos que podem ser mencionados são os radicais 2-metoxietoxilo, o 2-etoxietoxilo e o 2-isopropoxietoxilo.

Cicloalcoxilos-C3-7 representa ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclo-hexiloxilo e

ciclo-heptiloxilo, dos quais são preferidos ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo.

Cicloalquil-C3-7-metoxilo representa ciclopropilmetoxilo, ciclobutilmetoxilo, ciclopentilmetoxilo, ciclo-hexilmetoxilo e ciclo-heptilmetoxilo, dos quais são preferidos ciclopropilmetoxilo, ciclobutilmetoxilo e ciclopentilmetoxilo.

Como alcoxilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor, pode ser mencionado, por exemplo, os radicais 2,2,3,3,3-pentafluoretoxilo, perfluoroetoxilo, 1,2,2-trifluoroetoxilo, em particular, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, trifluorometoxilo e, de um modo preferido, difluorometoxilo. "Predominantemente", a este respeito, significa que mais do que metade dos átomos de hidrogénio dos radicais alcoxilo-C1-4 estão substituídos com átomos de flúor.

Como alquilo-C1-4 completa ou predominantemente substituído com flúor pode ser mencionado, por exemplo, os radicais 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo, perfluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, em particular, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo e, de um modo preferido, difluorometilo. "Predominantemente", a este respeito, significa que mais do que metade dos átomos de hidrogénio dos radicais alquilo-C1-4 estão substituídos com átomos de flúor.

Como alquilo-C1-4 completa ou parcialmente substituído com flúor pode ser mencionado, por exemplo, os radicais 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo, perfluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo e, em particular, 2,2-difluoretilo.

Alquilenodioxilo-C1-2 representa, por exemplo, os radicais metilenodioxilo $[-O-CH_2-O-]$ e o etilenodioxilo $[O-CH_2-CH_2-O-]$.

Alcoxilo-C1-4-alquilo-C1-4 representa um dos acima mencionados radicais alquilo-C1-4, que estão substituídos com um dos acima mencionados radicais alcoxilo-C1-4. Os exemplos que podem ser mencionados são os radicais metoximetilo, metoxietilo e isopropoxietilo, em particular, 2-metoxietilo e 2-isopropoxietilo.

Alquilcarbonilo-C1-7 representa um radical o qual, além do grupo carbonilo, contém um dos acima mencionados radicais alquilo-C1-7. Os exemplos que podem ser mencionados são os radicais acetilo, propionilo, butanoilo e hexanoilo.

Hidroxi-alquilo-C2-4 representa radicais alquilo-C2-4, que estão substituídos com um grupo hidroxilo. Os exemplos que podem ser mencionados são os radicais 2-hidroxietilo e 3-hidroxipropilo.

Além do átomo de azoto, os radicais mono- ou di-alquiloamino-C2-4 contém um ou dois dos acima mencionados radicais alquilo-C1-4. Di-alquiloamino-C2-4 é preferido e aqui, em particular, dimetil-, dietil- ou diisopropilamino.

Halogéneo, no significado desta invenção, é bromo, cloro ou flúor.

Alcoxicarbonilo-C1-4 representa um radical o qual, além do grupo carbonilo, contém um dos acima mencionados radicais alcóxido-C1-4. Os exemplos que podem ser mencionados são os radicais metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e isopropoxycarbonilo.

Alquiltio-C1-4 representa radicais os quais, além do átomo de enxofre, contém um dos acima mencionados radicais alquilo-C1-4. Os exemplos que podem ser mencionados são os radicais butiltio, propiltio e, de um modo preferido, etiltio e metiltio.

Piridilo inclui 2-piridilo, 3-piridilo e 4-piridilo.

O termo "oxo", como aqui utilizado, refere-se a um átomo de oxigénio duplamente ligado a um carbono, o qual forma, em conjunto com o átomo de carbono ao qual está ligado, um grupo carbonilo ou ceto ($C=O$). Um grupo oxo que é um substituinte de um anel (hetero)aromático resulta numa troca de $=C(-H)-$ por $-C(=O)-$ na sua posição de ligação. Será aparente que a introdução de um substituinte oxo num anel (hetero)aromático destrói a (hetero)aromaticidade.

Quando A tem o significado "ligação", então a unidade $-N(R_{61})R_{62}$ está directamente ligada ao radical Har.

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical estável heteroarilo insaturado (heteroaromático) ou parcialmente saturado monocíclico ou bicíclico fundido de 5 a 10 membros, compreendendo 1 a 4 heteroátomos independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre.

Mais precisamente, Har está ligado à unidade fenantridina tricíclica por meio de um átomo de carbono endocíclico, pelo qual todos os isómeros posicionais estão contemplados.

Num detalhe de forma de realização (detalhe 1a), de acordo com esta invenção, Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico benzo-fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

em particular, no qual

R6 é alquilo-C1-4, alquilo-C1-4 completa ou parcialmente substituído com flúor, ou halogéneo, de um modo adequado, flúor.

R7 é halogéneo, de um modo adequado, flúor.

Num sub-detalhe do detalhe 1a de acordo com esta invenção, Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo um anel de benzeno livre de heteroátomos e 1 ou 2 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre no outro anel,

em particular, no qual

R6 é alquilo-C1-4, alquilo-C1-4 completa ou parcialmente substituído com flúor, ou halogéneo, de um modo adequado, flúor.

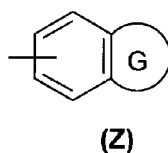
R7 é halogéneo, de um modo adequado, flúor.

Har pode incluir, de acordo com este detalhe 1a, sem estar restrito a ele, indolinilo, isoindolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, di-hidrobenzofuranilo, di-hidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzodioxanilo (*i. e.*, di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo), di-hidrobenzopiranilo ou di-hidrobenzo[1,4]oxazinilo, bem como os seus derivados substituídos com R6 e/ou R7.

Ilustrativamente, como radicais Har ilustrativos adequados de acordo com o detalhe 1a, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, benzo[1,4]dioxanilo (*i. e.*, di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo ou 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxolilo).

Como radicais Har ilustrativos adequados mais específicos de acordo com o detalhe 1a, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, benzo[1,4]dioxan-6-ilo (*i. e.*, di-hidrobenzo[1,4]dioxan-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo ou 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-ilo).

Noutro detalhe 1b de forma de realização (detalhe 1b) de acordo com esta invenção, Har é Cycl, no qual Cycl é um grupo parcialmente aromático de fórmula Z



no qual

G está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, pelos quais o referido sistema de anel Cycl está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do anel de benzeno.

no qual

R6 é alquilo-C1-4, alquilo-C1-4 completa ou parcialmente substituído com flúor, ou halogéneo tal como, e *g.*, flúor.

R7 é halogéneo tal como, e *g.*, flúor.

Como exemplos de Cycl de acordo com o detalhe 1b podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, indolinilo, isoindolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, 2,3-di-hidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo), cromanilo, cromenilo ou di-hidrobenzo[1,4]oxazinilo, ou 2,2-difluorbenzo[1,3]dioxililo ou 4-metil-3,4-di-hidrobenzo[1,4]oxazinilo.

Ainda noutro detalhe de forma de forma de realização (detalhe 1c), de acordo com esta invenção, Har é Cycl, no qual Cycl está opcionalmente substituído com halogéneo, em particular cloro no seu anel de benzeno e é indolinilo, isoindolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo ou 3,4-di-hidrobenzo[1,4]oxazinilo ou, em particular, 1-metil-indolinilo, 2-metil-isoindolinilo, 1-metil-tetra-hidroquinolinilo, 2-metil-tetra-hidroisoquinolinilo ou 4-metil-

3,4-di-hidrobenzo[1,4]oxazinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo,
2,3-di-hidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo,
di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo, ou
2,2-difluorbenzo[1,3]dioxililo, pelos quais o referido sistema
de anel Cycl está ligado ao grupo molecular parental por meio de
qualquer átomo de carbono substituível do anel de benzeno;
tal como, e. g., benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
di-hidrobenzo[1,4]dioxan-5-ilo, 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-
ilo) ou 5-cloro-4-metil-3,4-di-hidrobenzo[1,4]oxazin-7-ilo.

Num detalhe de forma de realização adicional
(detalhe 2a), de acordo com esta invenção, Har está
opcionalmente substituído com R6 e é um radical heteroarilo
(heteroaromático) insaturado bicíclico fundido de 9 ou 10
membros, compreendendo um anel de benzeno livre de heteroátomos
e 1 a 4 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo
consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

em particular no qual

R6 é alquilo-C1-4 ou alquilo-C1-4 completa ou parcialmente
substituído com flúor.

Num sub-detalhe do detalhe 2a de acordo com esta invenção,
Har está opcionalmente substituído com R6 e é um radical
heteroarilo (heteroaromático) insaturado bicíclico fundido de 9
ou 10 membros, compreendendo um anel de benzeno livre de
heteroátomos e 1 a 3 heteroátomos seleccionados
independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e
enxofre no outro anel,

em particular no qual

R6 é alquilo-C1-4 ou alquilo-C1-4 completa ou parcialmente substituído com flúor.

Har pode incluir, de acordo com este detalhe 2a, sem se limitar ao mesmo, os derivados benzo-fundidos estáveis dos radicais Har mencionados no detalhe 3a ou 3b abaixo, tais como, e g., benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzofurazanilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo ou cinolinilo; ou indolizínilo, purínilo, naftiridinilo ou pteridinilo; bem como seus derivados substituídos por R6.

Ilustrativamente, como radicais Har ilustrativos adequados de acordo com o detalhe 2a podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, quinolinilo, benzofurazanilo ou benzotiazolilo.

Como radicais Har ilustrativos adequados mais específicos de acordo com o detalhe 1a podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo ou benzotiazol-6-ilo.

Num detalhe de forma de forma de realização adicional (detalhe 2b) de acordo com esta invenção Har é Cyc2, no qual Cyc2 está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um sistema de anel aromático totalmente bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, contendo um a quatro heteroátomos, cada dos quais é seleccionado do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre e no qual o sistema de anel Cyc2 é constituído por

um primeiro constituinte (constituinte m) sendo um anel de benzeno, ou um anel heteroarilo monocíclico de 6 membros, compreendendo um ou dois átomos de azoto (tal como, e. g., piridina),

e fundido ao referido primeiro constituinte m,

um segundo constituinte (constituinte n) sendo um anel heteroarilo monocíclico de 5 ou 6 membros, compreendendo um a três heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre.

Numa forma de realização particular, o referido sistema de anel Cyc2 está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do constituinte m;

Noutra forma de realização, o referido sistema de anel Cyc2 pode estar ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do constituinte n;

Har pode incluir, de acordo com este detalhe 2b, sem se limitar ao mesmo, os derivados benzo ou pirido-fundidos estáveis dos radicais Har mencionados no detalhe 3a ou 3b abaixo, tais como, e. g., os radicais benzo-fundidos benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, cinolinilo, isoindolilo, isofuranilo ou is-obenzotiofenilo, ou os radicais pirido-fundidos pirazolopiridinilo (tais como, e. g., pirazolo[3,4-b]piridinilo), pirrolopiridinilo ou imidazopiridinilo; bem como

indolizininilo, purinilo, naftiridinilo ou pteridinilo; e os seus derivados substituídos por R6 e/ou R7 e/ou R8, nos quais R6, R7 ou R8 têm os significados como indicado na descrição desta invenção.

Num exemplo mais detalhado, Har pode incluir, de acordo com este detalhe 2b, sem se limitar ao mesmo, quinolinilo, benzofuranilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo ou pirazolopiridinilo (tais como, e. g., pirazolo[3,4-b]piridinilo; bem como os seus derivados substituídos por R6 e/ou R7 e/ou R8, tais como, e. g., 1-(alquilo-C1-4)-1H-benzotriazolilo ou 1-(alquilo-C1-4)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo.

Também num exemplo mais detalhado, Har pode incluir, de acordo com este detalhe 2b, sem se limitar ao mesmo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, 1H-metil-benzimidazolilo ou 1-metil-indazolilo, pelos quais estes radicais podem estar ligados ao grupo molecular parental por meio de anel de benzeno.

Também num exemplo mais detalhado, Har pode incluir de, acordo com este detalhe 2b, sem se limitar ao mesmo, benzoxadiazolilo (e. g., benzofurazanilo), benzotriazolilo, 1H-metil-benzotriazolilo ou benzotiadiazolilo (e. g., benzo[1,2,3]tiadiazolilo), pelos quais estes radicais podem estar ligados ao grupo molecular parental por meio do anel de benzeno.

Também num exemplo mais detalhado, Har pode incluir, de acordo com este detalhe 2b, sem se limitar ao mesmo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo ou

cinolinilo, pelos quais estes radicais podem estar ligados ao grupo molecular parental por meio do anel de benzeno.

Ilustrativamente, como radicais Har exemplares adequados de acordo com o detalhe 2b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, quinolinilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, 1-(alquilo-C1-4)-1H-benzotriazolilo, 1-(alquilo-C1-4)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, bem como benzo[1,2,3]tiadiazolilo) e quinoxalinilo.

Como radicais Har ilustrativos adequados mais específicos, de acordo com o detalhe 1a, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo ou 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridino-5-ilo, bem como benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo e quinoxalin-5-ilo.

Num detalhe de forma de realização adicional (detalhe 3a), de acordo com esta invenção, Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo (heteroaromático) insaturado monocíclico de 5 ou 6 membros, compreendendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual

R6	é halogéneo, alquilo-C1-4, alcóxilo-C1-4, alcóxi-C1-4-alquilo-C2-4, alquiltio-C1-4, ciano, alcóxicarbonilo-C1-4, carboxilo, hidróxilo, -A-N(R61)R62, piridilo ou alquilo-C1-4 completa ou parcialmente substituído com flúor, no qual
A	é uma ligação ou alquilenó-C1-4,
R61	é hidrogénio ou alquilo-C1-4,
R62	é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

ou R61 e R62	em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual
Het1	está opcionalmente substituído com R611 e é um radical de anel heterocíclico monocíclico insaturado ou saturado de 3 a 7 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais, independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual
R611	é alquilo-C1-4,
R7	é alcoxilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alcoxilo-C2-4, alquiltio-C1-4, hidroxilo, amino ou mono ou alquilamino-C1-4,
R8	é halogéneo,

Ainda noutro detalhe de forma de realização adicional, (detalhe 3b), de acordo com esta invenção, Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo (completamente aromático) insaturado monocíclico de 5 ou 6 membros, compreendendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre no outro anel, no qual R6, R7 e R8 têm os significados como indicado na descrição desta invenção.

Mais precisamente, numa forma de realização do detalhe 3a ou 3b, de acordo com esta invenção, Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo (heteroaromático) insaturado monocíclico de 6 membros, compreendendo 1 a 3, em particular, 1 ou 2 átomos de azoto.

Além disso, noutra forma de realização do detalhe 3a ou 3b, Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo (heteroaromático) insaturado monocíclico de 5 membros, compreendendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre.

Har pode incluir, de acordo com o detalhe 3a ou 3b, sem se limitar ao mesmo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (precisamente: 1,2,4-triazolilo ou 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (precisamente: 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo) ou tetrazolilo; ou piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo; bem como seus derivados substituídos por R6 e/ou R7 e/ou R8.

Num exemplo mais detalhado, os radicais Har de acordo com o detalhe 3a ou 3b podem incluir, sem se limitar ao mesmo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, bem como os seus derivados substituídos por R6 e/ou R7; ou piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, ou piridazinilo, bem como os seus derivados substituídos por R6 e/ou R7 e/ou R8.

Ainda num exemplo mais detalhado, os radicais Har de acordo com o detalhe 3a podem incluir, sem se limitar aos mesmos, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, bem como os seus derivados substituídos por R6 e/ou R7, em que

R6 é alquilo-C1-4, alcóxilo-C1-4, piridilo ou morfolin-4-ilo,
R7 é alcóxilo-C1-4.

Ainda num exemplo mais detalhado, os radicais Har, de acordo com o detalhe 3a, podem incluir, sem se limitar aos mesmos, isoxazolilo; N-(alquilo-C1-4)-imidazolilo; tiazolilo opcionalmente substituído com piridilo; ou piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 no qual

R6 é alquilo-C1-4, mono ou di-alquilamino-C1-4, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, triazol-1-ilo ou morfolin-4-ilo,

R7 é alcóxido-C1-4 ou mono ou di-alquilamino-C1-4,

tais como, por exemplo, 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-pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo ou 6-([1,2,4]triazol-1-il)-piridin-3-ilo.

Ilustrativamente, como radicais Har adequados de acordo com o detalhe 3a, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, isoxazolilo N-(alquil-C1-4)-imidazolilo; tiazolilo opcionalmente substituído com piridilo; ou piridinilo opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 no qual

R6 é alquilo-C1-4 ou morfolin-4-ilo,

R7 é alcóxido-C1-4.

Como radicais Har adequados exemplares mais específicos, de acordo com o detalhe 3a, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo,

piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo ou, em particular, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo ou, mais em particular, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

Ainda num exemplo mais detalhado, os radicais Har, de acordo com o detalhe 3b, podem incluir, sem se limitar aos mesmos, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, bem como os seus derivados substituídos por R6, e/ou R7 e/ou R8, em que

R6 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alcoxicarbonilo-C1-4, carboxilo, piridilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é halogéneo ou alcoxilo-C1-4.

Ainda num exemplo mais detalhado, os radicais Har, de acordo com o detalhe 3b podem incluir, sem se limitar aos mesmos,

isoxazolilo; N-(alquil-C1-4)-imidazolilo;

tiazolilo opcionalmente substituído com piridilo;

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 no qual

R6 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é alcoxilo-C1-4 ou halogéneo; ou

piridinilo, o qual está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, no qual

R6 é alcoxilo-C1-4, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, alcoxycarbonilo-C1-4 ou carboxilo,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é alcoxilo-C1-4 ou halogéneo.

Como radicais Har exemplares adequados mais adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com R6, nos quais

R6 é alquilo-C1-4 ou piridilo.

Ainda como radicais Har exemplares adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é alcoxilo-C1-4.

Ainda como radicais Har exemplares adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, piridinilo, que está substituído com R6 e/ou R7, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4.

Ainda como radicais Har exemplares adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, piridinilo, que está substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é alcoxilo-C1-4 ou cloro.

Ainda como radicais Har exemplares adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, pirimidinilo, que está substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é alcoxilo-C1-4.

Ainda como radicais Har exemplares adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, piridinilo, que está substituído com R6, no qual

R6 é alcoxycarbonilo-C1-4 ou carboxilo.

Ainda como radicais Har exemplares adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, piridinilo, que está substituído com R6, no qual

R6 é morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo.

Como radicais Har exemplares adequados mais específicos, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-(metoxycarbonil)-piridin-3-ilo, 5-(metoxycarbonil)-piridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipirimidin-4-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo ou 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo.

No exemplo ainda mais detalhado, os radicais Har, de acordo com o detalhe 3b, podem também incluir, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, bem como os seus derivados substituídos por R6 e/ou R7 e/ou R8, em que

R6	é halogéneo, alquilo-C1-4, alcóxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, alcóxicarbonilo-C1-4, carboxilo, hidróxilo, oxo, piridilo ou -A-N(R61)R62, no qual
A	é uma ligação ou alquilenos-C1-4,
R61	é alquilo-C1-4,
R62	é alquilo-C1-4,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo ou 4N-metil-piperazin-1-ilo,

ou

Het1 é pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,

R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, hidroxilo, oxo ou di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo, alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4.

No exemplo ainda mais detalhado de forma de realização, os radicais Har, de acordo com o detalhe 3b, podem também incluir, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, isoxazolilo, N-(alquilo-C1-4)-imidazolilo e tiazolilo opcionalmente substituído com piridilo.

No exemplo ainda mais detalhado de forma de realização, os radicais Har, de acordo com o detalhe 3b, podem também incluir, sem se limitarem aos mesmos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, alcoxycarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo, piridilo ou -A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-2,

R61 é alquilo-C1-4,
R62 é alquilo-C1-4,
ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao
 qual estes estão ligados, forma um anel
 heterocíclico Het1, no qual

Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo,

ou

Het1 é pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,
R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4,
 hidroxilo, oxo ou di-alquilamino-C1-4,
R8 é halogéneo ou alcoxilo-C1-4.

Como radicais Har exemplares adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com R6, nos quais

R6 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4,
 alcoxycarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo ou
 -A-N(R61)R62, no qual
A é uma ligação ou alquilenos-C1-2,
R61 é alquilo-C1-4,
R62 é alquilo-C1-4,
ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao
 qual estes estão ligados, forma um anel
 heterocíclico Het1, no qual

Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo,

ou

Het1 é pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,

Como radicais Har exemplares adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos,

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piradazinilo, cada dos quais está substituído com R6 e R7, nos quais

R6 é halogéneo, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, oxo ou -A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação,

R61 é alquilo-C1-4,

R62 é alquilo-C1-4, e

R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4 ou di-alquilamino-C1-4

ou

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com R6 e R8, nos quais

R6 é -A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação,

R61 é alquilo-C1-4,

R62 é alquilo-C1-4, e

R8 é halogéneo.

Como radicais Har exemplares adequados de acordo com o detalhe 3b podem ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos,

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está opcionalmente substituído com R6 e R7 e R8, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4 ou di-alquilamino-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4 ou di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo ou alcoxilo-C1-4.

Como radicais Har exemplares adequados, de acordo com o detalhe 3b, podem também ser mencionados, por exemplo, sem se limitarem aos mesmos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais é não substituído.

Como radicais Har exemplares adequados mais detalhados, de acordo com o detalhe 3b, pode ser mencionado, por exemplo, sem se limitar ao mesmo, piridinilo, que está substituído com R6, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4, em particular, alcoxilo-C1-2, alquiltio-C1-4, em particular, alquiltio-C1-2, alcoxycarbonilo-C1-4, em particular, alcoxycarbonilo-C1-2, carboxilo, hidroxilo ou -A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação,

R61 é alquilo-C1-4, em particular, alquilo-C1-2

R62 é alquilo-C1-4, em particular, alquilo-C1-2

Como radicais Har exemplares adequados ainda mais detalhados, de acordo com o detalhe 3b, pode ser mencionado, por

exemplo, sem se limitar ao mesmo, piridinilo, que está substituído com R6, no qual

R6 é -A-N(R61)R62, no qual
A é uma ligação ou alquilenos-C1-2, em particular, etileno,
R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual
Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo.

Como radicais Har exemplares adequados ainda mais detalhados, de acordo com o detalhe 3b, pode ser mencionado, por exemplo, sem se limitar ao mesmo, piridinilo, que está substituído com R6, nos quais

R6 é -A-N(R61)R62, no qual
A é uma ligação
R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual
Het1 é pirrol-1-ilo, triazol-1-ilo, ou, em particular, pirazol-1-il ou imidazol-1-il.

Adicionalmente, como radicais Har exemplares adequados mais detalhados, de acordo com o detalhe 3b, pode ser mencionado, por exemplo, sem se limitar ao mesmo, pirimidinilo, que está substituído com R6, no qual

R6 é alcóxido-C1-4, alquiltio-C1-4 ou -A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação,
R61 é alquilo-C1-4,
R62 é alquilo-C1-4.

Adicionalmente, como radicais Har exemplares adequados mais detalhados, de acordo com o detalhe 3b, pode ser mencionado, por exemplo, sem se limitar ao mesmo,

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está substituído com R6 e R7, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4, e
R7 é alcoxilo-C1-4,

ou

R6 é oxo, e
R7 é alquilo-C1-4,

ou

R6 é alquiltio-C1-4, e
R7 é alquilo-C1-4,

ou

R6 é halogéneo, e
R7 é alquiltio-C1-4,

ou

R6 é di-alquilamino-C1-4, e
R7 é alcoxilo-C1-4,

ou

R6 é di-alquilamino-C1-4, e
R7 é di-alquilamino-C1-4.

ou

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos
quais está substituído com R6 e R8, nos quais

R6 é di-alquilamino-C1-4, e
R8 é halogéneo.

Adicionalmente, como radicais Har exemplares adequados mais
detalhados, de acordo com o detalhe 3b, pode ser mencionado, por
exemplo, sem se limitar ao mesmo, piridinilo, que está
substituído com R6 e R7, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4, em particular, alcoxilo-C1-2, e
R7 é alcoxilo-C1-4, em particular, alcoxilo-C1-2,

Como radicais Har exemplares adequados ainda mais
detalhados, de acordo com o detalhe 3b, pode ser mencionado, por
exemplo, sem se limitar ao mesmo, piridinilo, que está
substituído com R6 e R7, nos quais

R6 é oxo, e
R7 é alquilo-C1-4, em particular, alquilo-C1-2,

tal como, por exemplo, N-(alquilo-C1-4)-piridonilo, e. g., N-(alquilo-C1-2)-pirid-2-onilo.

Adicionalmente, como radicais Har exemplares adequados mais detalhados, de acordo com o detalhe 3b, pode ser mencionado, por exemplo, sem se limitar ao mesmo,

pirimidinilo, que está substituído com R6 e R7, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4, em particular, alcoxilo-C1-2, e

R7 é alcoxilo-C1-4, em particular, alcoxilo-C1-2,

ou

R6 é oxo, e

R7 é alquilo-C1-4, em particular, alquilo-C1-2,

ou

R6 é alquiltio-C1-4, em particular, alquiltio-C1-2 e

R7 é alquilo-C1-4, em particular, alquilo-C1-2,

ou

R6 é halogéneo, em particular, cloro, e

R7 é alquiltio-C1-4, em particular, alquiltio-C1-2,

ou

R6 é di-alquilamino-C1-4, em particular,
di-alquilamino-C1-2, e

R7 é alcoxilo-C1-4, em particular, alcoxilo-C1-2,

ou

R6 é di-alquilamino-C1-4, em particular,
di-alquilamino-C1-2, e

R7 é di-alquilamino-C1-4, em particular,
di-alquilamino-C1-2;

ou

pirimidinilo, que está substituído com R6 e R8, nos quais

R6 é di-alquilamino-C1-4, em particular,
di-alquilamino-C1-2, e

R8 é halogéneo, em particular, cloro.

Adicionalmente, como radicais Har exemplares adequados mais detalhados, de acordo com o detalhe 3b, pode ser mencionado, por exemplo, sem se limitar ao mesmo, piridazinilo, que está substituído com R6 e R7, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4, em particular, alcoxilo-C1-2, e

R7 é alcoxilo-C1-4, em particular, alcoxilo-C1-2,

Adicionalmente, como radicais Har exemplares adequados mais detalhados, de acordo com o detalhe 3b pode ser mencionado, por exemplo, sem se limitar aos mesmos, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo ou pirazin-2-ilo, cada dos quais é não substituído.

Como radicais Har exemplares adequados ainda mais detalhados de acordo com o detalhe 3b pode ser mencionado, por exemplo, sem se limitar ao mesmo, pirimidin-5-ilo, que é não substituído.

Het1 é opcionalmente substituído com R611 e é um radical estável de anel heterocíclico (heteroaromático) monocíclico insaturado ou completamente saturado de 3 a 7 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais, independentemente seleccionados do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre.

Numa primeira faceta (faceta 1) de acordo com esta invenção, Het1 está opcionalmente substituído com R611 num átomo de azoto endocíclico e é um radical estável de anel heterocíclico monocíclico completamente saturado compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um heteroátomo adicional seleccionado do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre

Numa segunda faceta (faceta 2) de acordo com esta invenção, Het1 é um radical estável de anel heterocíclico (heteroaromático) monocíclico insaturado de 5 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um a três átomos de azoto.

Het1 pode incluir, de acordo com a faceta 1, sem se limitar aos mesmos, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo ou homopiperazinilo.

Het1 pode também incluir, de acordo com a faceta 2, sem se limitar aos mesmos, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo ou tetrazolilo.

Como exemplos adicionais para Het1, de acordo com esta invenção, podem ser mencionados, sem se limitar aos mesmos, derivados substituídos com R611 dos radicais Het1 exemplares acima mencionados de acordo com a faceta 1, tais como, e. g., 4-N-(R611)-piperazinilo ou 4-N-(R611)-homopiperazinilo.

Ilustrativamente, podem ser mencionados, como radicais Het1 adequados exemplares, de acordo com a faceta 1, sem se limitar aos mesmos, morfolin-4-ilo ou piperidin-1-ilo.

Ilustrativamente, podem ser mencionados, como radicais Het1 adequados exemplares, de acordo com a faceta 2, sem se limitar aos mesmos, pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo.

Em geral, a menos que mencionado de outro modo, os grupos heterocíclicos aqui mencionados referem-se a todas as suas formas isoméricas possíveis.

Os grupos heterocíclicos aqui mencionados referem-se, salvo indicação em contrário, em particular, a todos os isómeros posicionais possíveis dos mesmos.

Assim, por exemplo, o termo piridilo ou piridinilo inclui piridin-2-ilo, piridin-3-ilo e piridin-4-ilo.

Os grupos heterocíclicos aqui mencionados referem-se, salvo indicação em contrário, ainda em particular, a todos os possíveis tautômeros, e. g., os tautômeros ceto/enol, os mesmos

na forma pura, bem como quaisquer suas misturas. Por esse motivo, por exemplo, os compostos de piridina que estão substituídos com um grupo hidroxilo ou oxo na posição 2 ou 4 no anel piridina podem existir em diferentes formas tautoméricas, *i. e.*, a forma enol e ceto, que são ambas contempladas pela presente invenção na forma pura bem como em quaisquer suas misturas.

Os constituintes que estão opcionalmente substituídos como aqui especificado, podem estar substituídos, salvo indicação em contrário, em qualquer posição possível.

Os grupos heterocíclicos, sozinhos ou como parte de outros grupos, aqui mencionados, podem estar substituídos com os seus substituintes indicados em qualquer posição possível, salvo indicação em contrário, tal como *e. g.*, em qualquer átomo de carbono endocíclico ou átomo de azoto endocíclico substituível.

Salvo indicação em contrário, os anéis contendo átomos de azoto endocíclicos de tipo imino ($-N=$) quaternizáveis podem, de um modo preferido, estar não quaternizados nestes átomos de azoto endocíclicos de tipo imino pelos substituintes mencionados; isto pode não se aplicar a compostos de acordo com esta invenção que podem evitar a sua quaternização por tautomerismo ceto/enol.

Salvo indicação em contrário, assume-se que qualquer heteroátomo de um anel heterocíclico com valências não preenchidas aqui mencionado tem o(s) átomo(s) de hidrogénio para satisfazer as valências.

Quando qualquer variável ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

Como é conhecido pelo especialista na técnica, os compostos compreendendo átomos de azoto podem estar na forma de N-óxidos. Particularmente, os átomos de azoto de imina, especialmente os átomos de azoto de iminas heterocíclicas ou heteroaromáticas, ou os átomos de azoto de tipo piridina ($=N-$), podem ser N-oxidados para formar os N-óxidos compreendendo o grupo $=N^+(O^-)-$. Assim, os compostos, de acordo com a presente invenção, compreendendo o átomo de azoto de imina na posição 5 do esqueleto de fenilfenantridina e, opcionalmente (dependendo do significado dos substituintes), um ou mais átomos de azoto adicionais adequados para existir no estado de N-óxido ($=N^+(O^-)-$), podem ser capazes de formar (dependendo do número de átomos de azoto adequados para formar N-óxidos estáveis) mono-N-óxidos, bis-N-óxidos ou multi-N-óxidos, ou suas misturas.

Por conseguinte, o termo N-óxido(s), como utilizado nesta invenção, abrange todas as formas possíveis e, em particular, todas as formas estáveis, de N-óxidos, tais como mono-N-óxidos, bis-N-óxidos ou multi-N-óxidos, ou suas misturas em qualquer proporção de mistura.

Os sais possíveis para os compostos da fórmula I - dependendo da substituição - são todos os sais de adição de ácido ou todos os sais com bases. Pode ser feita menção particular aos sais farmacologicamente toleráveis dos ácidos e bases inorgânicos e orgânicos habitualmente utilizados em farmácia. Aqueles adequados são, por um lado, os sais de adição de ácidos insolúveis em água e, particularmente, solúveis em água, com ácidos tais, como, por exemplo, ácido clorídrico,

ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzóico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido butírico, ácido sulfossalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenossulfónico, ácido metanossulfónico ou ácido 3-hidroxi-2-naftóico, podendo-se utilizar os ácidos na preparação do sal - dependendo de estar envolvido um ácido mono- ou polibásico e dependendo do sal pretendido - numa proporção quantitativa equimolar ou numa diferente desta.

No contexto do que está acima, como ácidos adicionais que podem ser utilizados na preparação de sais possíveis de compostos de fórmula I, podem ser mencionados o ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenossulfónico, ácido 4-acetamido-benzóico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanóico), ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfónico, ácido etanossulfónico, ácido 2-hidroxi-etanossulfónico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-gluco-heptónico, ácido D-glucurónico, ácido glutâmico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido naftaleno-1,5-dissulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido pamóico (ácido embónico) e ácido piroglutâmico.

Por outro lado, também são adequados os sais com bases. Os exemplos de sais com bases que podem ser mencionados são os sais de metais alcalinos (lítio, sódio, potássio) ou cálcio, alumínio, magnésio, titânio, amónio, meglumina ou guanidínio, em que, também aqui, as bases são utilizadas na preparação do

sal numa proporção quantitativa equimolar ou numa diferente desta.

Os sais farmacologicamente intoleráveis que podem ser inicialmente obtidos, por exemplo, como produtos de processo na preparação dos compostos, de acordo com a invenção, a uma escala industrial, são convertidos em sais farmacologicamente toleráveis por processos conhecidos para o especialista na técnica.

É conhecido para o especialista na técnica que os compostos de acordo com a invenção e seus sais, quando são isolados, por exemplo, na forma cristalina, podem conter várias quantidades de solventes. Por conseguinte, a invenção compreende também todos os solvatos e, em particular, todos os hidratos dos compostos da fórmula I e também todos os solvatos e, em particular, todos os hidratos dos sais dos compostos da fórmula I.

Além disso, a invenção inclui todas as formas tautoméricas concebíveis dos compostos da presente invenção na forma pura, bem como quaisquer suas misturas. Nesta ligação, o especialista na técnica que podem existir grupos ceto enolizáveis, dependendo do ambiente químico individual, nas suas formas enol tautoméricas e vice-versa. Como é aqui conhecido na técnica, as funções ceto e enol podem alterar-se mutuamente em equilíbrio. A invenção inclui neste contexto ambos os isómeros ceto estável e o enol estável dos compostos de acordo com esta invenção na forma pura, bem como as suas misturas, em qualquer proporção da mistura.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto A, mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A1), são aqueles nos quais

- R1 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
R2 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,

numa primeira forma de realização (forma de realização a), de acordo com a presente invenção,

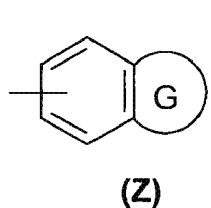
- R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4, e
R5 é hidrogénio,

Ou, numa segunda forma de realização (forma de realização b), de acordo com a presente invenção,

- R4 é hidrogénio, e
R5 é -O-R51, no qual
R51 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4;

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é Cyc1, no qual
Cyc1 é um grupo de fórmula Z



no qual

G está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados do grupo consistindo de azoto, oxigénio e enxofre, pelos quais o referido sistema de anel Cyc1 está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do anel de benzeno.

no qual

R6 é alquilo-C1-2 ou halogéneo, tal como, e *g.*, flúor,

R7 é halogéneo, tal como, e *g.*, flúor;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é Cyc2, no qual

Cyc2 está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um sistema de anel aromático completamente bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, contendo um a quatro heteroátomos, cada dos quais é seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre e em que o sistema de anel Cyc2 é constituído por um primeiro constituinte (constituente m) sendo um anel de benzeno, ou um anel heteroarilo

monocíclico de 6 membros, compreendendo um ou dois átomos de azoto e, fundido ao referido primeiro constituinte m, um segundo constituinte (constituinte n) sendo um anel heteroarilo monocíclico de 5 ou 6 membros, compreendendo um a três heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de azoto, oxigénio e enxofre, pelo qual o referido sistema de anel Cyc2 está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do constituinte m;

no qual,

R6 é alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,

R7 é alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,

R8 é alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo insaturado, monocíclico de 6 membros, compreendendo um ou dois átomos de azoto,

ou

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo insaturado, monocíclico de 5 membros, compreendendo um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

no qual,

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4,
 etoxi-alcoxilo-C1-4, ciano, alcoxycarbonilo-C1-4,
 carboxilo, -A-N(R61)R62 ou piridilo, no qual
 A é uma ligação ou alquilenos-C1-2,
 R61 é hidrogénio ou alquilo-C1-2,
 R62 é hidrogénio ou alquilo-C1-2,
 ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao
 qual estes estão ligados, forma um anel
 heterocíclico Het1, no qual

numa faceta,

Het1 está opcionalmente substituído com R611 num átomo de
 azoto endocíclico e é um radical de anel heterocíclico
 monocíclico saturado de 5 a 7 membros compreendendo o
 átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e,
 opcionalmente, um heteroátomo adicional, seleccionado
 do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no
 qual,
 R611 é alquilo-C1-2

ou, noutra faceta,

Het1 é radical heteroarilo monocíclico insaturado de
 5 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61
 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um a três átomos
 de azoto adicionais,
 R7 é alquilo-C1-4, etoxi-alcoxilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,
 R8 é halogéneo, alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

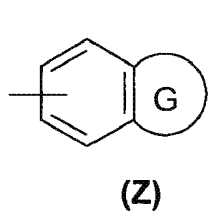
Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto A, em particular merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A2), são aqueles nos quais

- R1 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R2 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R3 é hidrogénio,
- R31 é hidrogénio,
- R4 é -O-R41, no qual
- R41 é alquilcarbonilo-C1-4 ou hidrogénio,
- R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é Cycl, no qual

Cycl é um grupo de fórmula Z



no qual

- G está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos

independentemente seleccionados do grupo consistindo de azoto, oxigénio e enxofre, pelos quais o referido sistema de anel Cyc1 está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do anel de benzeno.

no qual

R6 é halogéneo, tal como, e g., flúor,

R7 é halogéneo, tal como, e g., flúor;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é Cyc2, no qual

Cyc2 está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um sistema de anel aromático, completamente bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, contendo um a quatro heteroátomos, cada dos quais é seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre e em que o sistema de anel Cyc2 é constituído por um primeiro constituinte (constituente m) sendo um anel de benzeno ou piridina e fundido ao referido primeiro constituinte m, um segundo constituinte (constituente n) sendo um anel heteroarilo monocíclico de 5 ou 6 membros, compreendendo um a três heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de azoto, oxigénio e enxofre, pelo qual o referido sistema de anel Cyc2 está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do constituinte m;

no qual,

R6 é alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é alquilo-C1-4;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo insaturado, monocíclico de 6 membros, compreendendo um ou dois átomos de azoto, tais como, e. g., piridinilo, pirimidinilo ou pirazinilo,

no qual

R6 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, ciano, alcoxycarbonilo-C1-4, carboxilo ou -A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação,

R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

numa faceta,

Het1 está opcionalmente substituído com R611 num átomo de azoto endocíclico e é um radical de anel heterocíclico monocíclico saturado de 5 a 7 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um heteroátomo adicional, seleccionado do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, tal

como, e. g., piperidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo, no qual,

R611 é alquilo-C1-2

ou, noutra faceta,

Het1 é radical heteroarilo monocíclico insaturado de 5 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um a três átomos de azoto adicionais, tal como, e. g., imidazol-1-ilo ou pirazol-1-ilo,

R7 alcóxilo-C1-4,

R8 é halogéneo ou alcóxilo-C1-4;

ou

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo insaturado, monocíclico de 5 membros, compreendendo um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, tais como, e. g., isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo ou tiazolilo,

no qual,

R6 é alquilo-C1-4 ou piridilo

R7 é alquilo-C1-4;

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

Os compostos de fórmula I de acordo com o aspecto A, em particular mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A3), são aqueles nos quais

- R1 é alcoxilo-C1-2 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
R2 é alcoxilo-C1-2 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio;
R4 é -O-R41, no qual
R41 é alquilcarbonilo-C1-4, tal como, e. g., acetilo ou, em particular, hidrogénio,
R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é Cyc1, no qual

Cyc1 é di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo ou 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxolilo;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é Cyc2, no qual

Cyc2 está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é quinolinilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, 1-(alquilo-C1-4)-1H-benzotriazolilo ou 1-(alquilo-C1-4)-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, no qual

R6 é alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har está opcionalmente substituído com R6 e é piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, 1-(alquilo-C1-4)-1H-imidazolilo ou tiazolilo, no qual

R6 é alquilo-C1-4 ou piridilo,

ou

Har está substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, e é pirimidinilo no qual

R6 é alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é alcoxilo-C1-4,

ou

Har está substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, e é piridinilo, no qual

R6 é alcoxilo-C1-4 ou alquilcarbonilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é alcoxilo-C1-4 ou halogéneo,

ou

Har está substituído com R6 e é piridinilo, no qual

R6 é morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo;

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto A, em particular ainda mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A4), são aqueles nos quais

- R1 é alcoxilo-C1-2 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R2 é alcoxilo-C1-2 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R3 é hidrogénio,
- R31 é hidrogénio;
- R4 é -O-R41, no qual
- R41 é hidrogénio,
- R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é Cyc1, no qual

Cyc1 é di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo ou 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxolilo, tal como e. g., di-hidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo ou 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é Cyc2, no qual

Cyc2 é quinolinilo, benzofurazanilo ou benzotiazolilo, tal como, e. g., quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo ou benzotiazol-6-ilo,

ou

Cyc2 é 1-(alquilo-C1-4)-1H-benzotriazolilo ou 1-(alquilo-C1-4)-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, tal como e. g., 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo ou 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridino-5-ilo;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, 1-(alquilo-C1-4)-1H-imidazolilo, metil-pirazinilo ou piridil-tiazolilo, tal como, e. g., 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 ou 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo,

ou

Har está substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, e é pirimidinilo no qual

R6 é alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é alcoxilo-C1-4, tal como e. g., 2,6-dimetoxipirimidin-3-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,

ou

Har está substituído com R6 e é piridinilo, no qual

R6 é alcoxycarbonilo-C1-4, tal como, e. g., 6-(metoxycarbonil)-piridin-3-ilo ou 5-(metoxycarbonil)-piridin-2-ilo,

ou

Har está substituído com R6 e é piridinilo, no qual

R6 é morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo, tal como, e. g., 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo ou 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo,

ou

Har está substituído com R6 e/ou R7 e é piridinilo, no qual

R6 é alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4, tal como, e. g., 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo ou 2-metoxi-piridin-3-ilo,

ou

Har está substituído com R6 e R7 e R8 e é piridinilo, no qual

R6 é alcoxilo-C1-4,

R7 é alcoxilo-C1-4,

R8 é cloro, tal como, e. g., 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-il;

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

Ainda, os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto A, mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A1'), são aqueles nos quais

- R1 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R2 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R3 é hidrogénio,
- R31 é hidrogénio,

numa primeira forma de realização (forma de realização a), de acordo com a presente invenção,

- R4 é -O-R41, no qual
- R41 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4, e
- R5 é hidrogénio,

ou, numa segunda forma de realização (forma de realização b), de acordo com a presente invenção,

- R4 é hidrogénio, e
- R5 é -O-R41, no qual
- R51 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4

numa detalhe de forma de realização, de acordo com esta invenção,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo um anel de benzeno livre de heteroátomos e, no outro anel, 1 ou 2 heteroátomos seleccionados independentemente do

grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, pelo qual o sistema de anel Har está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do anel de benzeno,

no qual,

R6 é alquilo-C1-4 ou halogéneo,

R7 é halogéneo;

ou, noutra forma de realização de acordo esta invenção,

Har é Cyc2, no qual

Cyc2 está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um sistema de anel aromático completamente bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, contendo um a quatro heteroátomos, cada dos quais é seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre e em que o sistema de anel Cyc2 é constituído por um primeiro constituinte (constituente m) sendo um anel de benzeno ou piridina e fundido ao referido constituinte m,

um segundo constituinte (constituente n) sendo um anel heteroarilo monocíclico de 5 ou 6 membros, compreendendo um a três heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de azoto, oxigénio e enxofre,

pelo qual o referido sistema de anel Cyc2 está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono endocíclico substituível do constituinte m;

no qual,

R6 é alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,
R7 é alcoxilo-C1-4,
R8 é alquilo-C1-4;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo insaturado, monocíclico de 6 membros, compreendendo um ou dois átomos de azoto,

ou

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo insaturado, monocíclico de 5 membros, compreendendo um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, nitrogénio e enxofre,

no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxi-C1-4- alcoxilo-C1-4-, alquiltio-C1-4, sulfanilo, ciano, alcoxycarbonilo-C1-4, carboxilo, hiroxilo, oxo, -A-N(R61)R62 ou piridilo, no qual
A é uma ligação ou alquilenos-C1-4,
R61 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,
R62 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,
ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

numa faceta,

Het1 está opcionalmente substituído com R611 num átomo de azoto endocíclico e é um radical de anel heterocíclico monocíclico saturado de 5 a 7 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um heteroátomo adicional, seleccionado do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual,

R611 é alquilo-C1-4

ou, noutra faceta,

Het1 é um radical heteroarilo monocíclico insaturado de 5 membros, compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um a três átomos de azoto adicionais,

R7 é alquilo-C1-4, alcóxilo-C1-4, alcóxi-C1-4-alcóxi-C2-4, alquiltio-C1-4, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino ou mono ou di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo, alquilo-C1-4 ou alcóxilo-C1-4,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Ainda, os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto A, em particular merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A2'), são aqueles nos quais

R1 é alcóxilo-C1-2 2,2-difluoroetóxilo ou alcóxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,

R2 é alcoxilo-C1-2 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio;

numa primeira forma de realização (forma de realização a), de acordo com a presente invenção,

R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4, e
R5 é hidrogénio,

numa segunda forma de realização (forma de realização b), de acordo com a presente invenção,

R4 é hidrogénio, e
R5 é -O-R51, no qual
R51 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é Cycl, no qual
Cycl está opcionalmente substituído com halogéneo no seu anel de benzeno e é indolinilo, isoindolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, 3,4-di-hidrobzeno[1,4]oxazinilo, 1-metil-indolinilo, 2-metil-isoindolinilo, 1-metil-tetra-hidroquinolinilo, 2-metil-tetra-hidroisoquinolinilo, 4-metil-3,4-di-hidrobzeno[1,4]oxazinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, 2,3-di-hidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, di-hidrobzeno[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo ou 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxolilo,

pelo qual o referido sistema em anel Cyc1 está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do anel de benzeno;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é Cyc2, no qual

Cyc2 está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um sistema de anel aromático completamente bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, contendo um a três heteroátomos, cada dos quais é seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre e em que o sistema de anel Cyc2 é constituído por um primeiro constituinte (constituente m) sendo um anel de benzeno ou piridina e fundido ao referido primeiro constituinte m, um segundo constituinte (constituente n) sendo um anel heteroarilo monocíclico de 5 ou 6 membros, compreendendo um a três heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de azoto, oxigénio e enxofre, pelo qual o referido sistema de anel Cyc2 está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do constituinte m;

no qual,

R6 é alquilo-C1-4 ou alcóxilo-C1-4,

R7 é alcóxilo-C1-4,

R8 é alquilo-C1-4;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, alcoxycarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo ou -A-N(R61)R62 no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-4,

R61 é alquilo-C1-4,

R62 é alquilo-C1-4,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo ou 4N-metil-piperazin-1-ilo,

ou

Het1 pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,

R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, hidroxilo, oxo ou di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo, alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo insaturado, monocíclico de 5 membros, compreendendo um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

no qual,

R6 é alquilo-C1-4 ou piridilo,

R7 é alquilo-C1-4,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Ainda, os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto A, em particular mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A3'), são aqueles nos quais

um de R1 e R2 é metoxilo ou etoxilo e o outro é metoxilo, etoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou difluorometoxilo,

R3 é hidrogénio,

R31 é hidrogénio,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4, e

R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é Cycl, no qual

Cycl está opcionalmente substituído com cloro no seu anel de benzeno e é indolinilo, isoindolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, ou

3,4-di-hidrobenzo[1,4]oxazinilo, 1-metil-indolinilo,
2-metil-isoindolinilo, 1-metil-tetra-hidroquinolinilo,
2-metil-tetra-hidroisoquinolinilo ou 4-metil-3,4-di-
hidrobenzo[1,4]oxazinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo,
2,3-di-hidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, di-hidro-
benzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo ou 2,2-difluoro-
benzo[1,3]dioxolilo,

pelo qual o referido sistema em anel Cyc1 está ligado ao grupo molecular parental por meio de qualquer átomo de carbono substituível do anel de benzeno;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é Cyc2, no qual
Cyc2 está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é
pirazolopiridinilo ou 1-metil-pirazolopiridinilo,

pelos quais estes radicais podem ser ligados ao grupo molecular parental por meio do anel de piridina,

ou,

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

pelos quais estes radicais podem ser ligados ao grupo molecular parental por meio do anel de benzeno, no qual,

R6 é alquilo-C1-4 ou alcóxilo-C1-4,

R7 é alcóxilo-C1-4;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquitio-C1-4, alcoxycarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo ou -A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-4,

R61 é alquilo-C1-4,

R62 é alquilo-C1-4,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo ou 4N-metil-piperazin-1-ilo,

ou

Het1 pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,

R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, hidroxilo, oxo ou di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo, alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo insaturado, monocíclico de 5 membros, compreendendo um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

no qual,

R6 é alquilo-C1-4 ou piridilo,

R7 é alquilo-C1-4,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Ainda, os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto A, em particular mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A4'), são aqueles nos quais

R1 é metoxilo ou etoxilo,

R2 é metoxilo, etoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou difluoroetoxilo,

R3 é hidrogénio,

R31 é hidrogénio,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio ou acetilo, e

R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é Cyc1, no qual

Cyc1 é benzo[1,3]dioxol-5-ilo, di-hidrobenczo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo ou 5-cloro-4-metil-3,4-di-hidrobenczo[1,4]oxazin-7-ilo;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é Cyc2, no qual

Cyc2 é quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo ou 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo ou quinoxalin-5-ilo;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo no qual

R6 é cloro, metilo, metoxilo, etoxilo, metiltio, metoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo, oxo ou -A-N(R61)R62 no qual

A é uma ligação ou etileno,

R61 é metilo,

R62 é metilo,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo,

ou

Het1 pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,
R7 é metilo, metoxilo, etoxilo, metiltio ou dimetilamino,
R8 é cloro ou metoxilo;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é isoxazolilo, 1-metilimidazolilo ou piridil-tiazolilo;

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos particulares de fórmula I, de acordo com o aspecto A, a serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A5), são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,
R2 é metoxilo, etoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou
 difluorometoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio;

R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio ou acetilo, e
R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é Cycl, no qual

Cyc1 é benzo[1,3]dioxol-5-ilo, di-hidrobenczo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo ou 5-cloro-4-metil-3,4-di-hidrobenczo[1,4]oxazin-7-ilo;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é Cyc2, no qual

Cyc2 é quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo ou 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo ou quinoxalin-5-ilo;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 6-(morfolin-4-ilo)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-ilo)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-ilo)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-ilo)-piridin-3-ilo, 6-metoxycarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxycarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-il, 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-one-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-one-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 ou 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização, de acordo com esta invenção,

Har é isoxazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo ou 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo; e os enantiómeros,

bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos particulares de fórmula I, de acordo com o aspecto A, a serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto A6), são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,

R2 é etoxilo, 2,2-difluoroetoxilo ou difluorometoxilo,

R3 é hidrogénio,

R31 é hidrogénio;

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio, e

R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização, de acordo com esta invenção,

Har é Cycl, no qual

Cyc1 é benzo[1,3]dioxol-5-ilo, di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo ou 5-cloro-4-metil-3,4-di-hidrobenzo[1,4]oxazin-7-ilo;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção

Har é Cyc2, no qual

Cyc2 é quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo ou 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo ou quinoxalin-5-ilo;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização, de acordo com esta invenção

Har é piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 6-(morfolin-4-ilo)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-ilo)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-ilo)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-ilo)-piridin-3-ilo, 6-metoxycarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxycarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-il, 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-one-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-one-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 ou 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é isoxazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo ou 2-(piridin-3-il)-tiazol-4-ilo; e os enantiómeros,

bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto B, mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto B1), são aqueles nos quais

R1 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,

R2 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,

R3 é hidrogénio,

R31 é hidrogénio,

numa primeira forma de realização (forma de realização a), de acordo com a presente invenção

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4, e

R5 é hidrogénio ou, numa segunda forma de realização (forma de realização b) de acordo com a presente invenção,

R4 é hidrogénio, e

R5 é -O-R51, no qual

R51 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico benzo-fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

ou um radical heteroarilo parcialmente insaturado bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo 1 ou 4 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

ou

um radical heteroarilo insaturado monocíclico fundido de 5 a 6 membros, compreendendo 1 ou 4 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

no qual,

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcóxilo-C1-4, alcóxi-C1-4-alcóxilo-C2-4, alquiltio-C1-4, ciano, alcóxicarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo ou alquilo-C1-4 completa ou parcialmente substituído com flúor, no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-4,

R61 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

R62 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,
ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao
 qual estes estão ligados, forma um anel
 heterocíclico Het1, no qual

numa faceta,

Het1 está opcionalmente substituído com R611 num átomo de
 azoto endocíclico e é um radical de anel heterocíclico
 monocíclico saturado de 3 a 7 membros compreendendo o
 átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e,
 opcionalmente, um heteroátomo adicional, seleccionado
 do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no
 qual,

R611 é alquilo-C1-4,

ou, noutra faceta,

Het1 é um radical de anel heterocíclico monocíclico
 insaturado de 5 membros compreendendo o átomo de
 azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e,
 opcionalmente, um a três átomos de azoto adicionais,

R7 é alcóxilo-C1-4, alcóxi-C1-4-alcóxilo-C2-4,
 alquiltio-C1-4, hidróxilo, amino, ou mono ou
 di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo,

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto B, em particular merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto B2), são aqueles nos quais

- R1 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R2 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R3 é hidrogénio,
- R31 é hidrogénio,
- R4 é -O-R41, no qual
- R41 é alquilcarbonilo-C1-4 ou, em particular, numa forma de realização individual, de acordo com esta invenção, hidrogénio,
- R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

- Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico benzo-fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,
- R6 é alquilo-C1-2 ou halogéneo,
- R7 é halogéneo;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

- Har está opcionalmente substituído com R6 e é um radical heteroarilo insaturado bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo 1 ou 3 heteroátomos seleccionados

independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

R6 é alquilo-C1-4;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical heteroarilo insaturado monocíclico de 5 ou 6 membros, compreendendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, etoxi-alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-2, ciano, alcoxycarbonilo-C1-2, carboxilo, hidroxilo, -A-N(R61)R62, piridilo ou alquilo-C1-2 completa ou parcialmente substituído com flúor, no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-2,

R61 é hidrogénio ou alquilo-C1-2,

R62 é hidrogénio ou alquilo-C1-2,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

numa faceta,

Het1 está opcionalmente substituído com R611 num átomo de azoto endocíclico e é um radical de anel heterocíclico monocíclico saturado de 5 a 7 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um heteroátomo adicional, seleccionado

do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual,

R611 é alquilo-C1-2,

ou, noutra faceta,

Het1 é um radical de anel heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um ou dois átomos de azoto adicionais,

R7 é alcoxilo-C1-4, etoxi-alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-2, hidroxilo, amino, ou mono ou di-alquilamino-C1-2,

R8 é halogéneo;

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto B, em particular mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto B3), são aqueles nos quais

R1 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,

R2 é alcoxilo-C1-2, cicloalcoxilo-C3-5, cicloalquilmetoxilo-C3-5, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,

R3 é hidrogénio,

R31 é hidrogénio,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio,

R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico benzo-fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

R6 é alquilo-C1-2 ou halogéneo,

R7 é halogéneo;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har está opcionalmente substituído com R6 e é um radical heteroarilo insaturado bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo 1 ou 3 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual

R6 é alquilo-C1-4;

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har está opcionalmente substituído com R6 e é um radical heteroarilo insaturado monocíclico de 5 membros, compreendendo 1 ou 3 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

R6 é alquilo-C1-4 ou piridilo,

ou

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um radical heteroarilo insaturado monocíclico de 6 membros, compreendendo 1 a 2 átomos de azoto nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4, etoxi-alcoxilo-C1-2 ou -A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

numa faceta,

Het1 está opcionalmente substituído com R611 num átomo de azoto endocíclico e é um radical de anel heterocíclico monocíclico saturado de 5 a 7 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um heteroátomo adicional, seleccionado do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, no qual,

R611 é alquilo-C1-2,

ou, noutra faceta,

Het1 é um radical de anel heterocíclico monocíclico insaturado de 5 membros compreendendo o átomo de azoto, ao qual R61 e R62 estão ligados e, opcionalmente, um ou dois átomos de azoto adicionais,

R7 é alcoxilo-C1-4 ou etoxi-alcoxil-C1-2;

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto B, em particular ainda mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto B4), são aqueles nos quais

- R1 é alcoxilo-C1-2 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R2 é alcoxilo-C1-2 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R3 é hidrogénio,
- R31 é hidrogénio,
- R4 é -O-R41, no qual
- R41 é hidrogénio,
- R5 é hidrogénio,

num detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e é um benzo[1,4]dioxanilo ou benzo[1,3]dioxolilo, no qual

R6 é flúor,

R7 é flúor;

ou, noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har é quinolinilo, benzofurazanilo ou benzotiazolilo,

ou, ainda noutro detalhe de forma de realização de acordo com esta invenção,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7, e é piridinilo, no qual,

R6 é alcoxilo-C1-4, -A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação,
R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual
Het1 morfolinilo, tiomorfolinilo,
N-(R611)-piperazinilo ou 4-N-(R611)-homopiperazinilo, no qual
R611 é alquilo-C1-2,
R7 é alcóxido-C1-4,

ou

Har está opcionalmente substituído com R6 e é isoxazolilo, imidazolilo ou tiazolilo, no qual
R6 é alquilo-C1-4 ou piridilo;

e os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C, mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto C1), são aqueles nos quais

R1 é alcóxido-C1-2, cicloalcóxido-C3-5, cicloalquilmetóxido-C3-5, 2,2-difluoroetóxido ou alcóxido-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
R2 é alcóxido-C1-2, cicloalcóxido-C3-5, cicloalquilmetóxido-C3-5, 2,2-difluoroetóxido ou alcóxido-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,

numa primeira forma de realização (forma de realização a), de acordo com a presente invenção

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4,

R5 é hidrogénio,

ou, numa segunda forma de realização (forma de realização b), de acordo com a presente invenção

R4 é hidrogénio e,

R5 é -O-R51, no qual

R51 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alcoxi-C1-4-alcoxi-C2-4, alquiltio-C1-4, sulfanilo, ciano, alcoxicarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo ou -A- N(R61)R62, no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-4,

R61 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

R62 é hidrogénio ou alquilo-C1-4,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

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

ou

- Het1 é pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,
- R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alcoxí-C1-4-alcoxilo-C2-4, alquiltio-C1-4, sulfanilo, hidroxilo, oxo, amino ou di-alquilamino-C1-4,
- R8 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C, em particular merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto C2), são aqueles nos quais

- R1 é alcoxilo-C1-2, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R2 é alcoxilo-C1-2, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor,
- R3 é hidrogénio,
- R31 é hidrogénio,
- R4 é -O-R41, no qual
- R41 é hidrogénio ou alquilcarbonilo-C1-4,
- R5 é hidrogénio,
- Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, alquilcarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo ou -A- N(R61)R62, no qual
 A é uma ligação ou alquilenos-C1-4,
 R61 é alquilo-C1-4,
 R62 é alquilo-C1-4,
 ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo ou 4N-metil-piperazin-1-ilo

ou

Het1 é pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, triazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,

R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, hidroxilo, oxo ou di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C, em particular mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto C3), são aqueles nos quais

um dos R1 e R2 é metoxilo ou etoxilo e o outro é metoxilo, etoxilo, difluormetoxilo ou 2,2-difluoretóxilo, e

R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,

Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8 e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, no qual

R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, alquilcarbonilo-C1-4, carboxilo, hidroxilo, oxo ou -A- N(R61)R62, no qual

A é uma ligação ou alquilenos-C1-2,

R61 é alquilo-C1-4,

R62 é alquilo-C1-4,

ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, no qual

Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo,

ou

Het1 é pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,

R7 é alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, alquiltio-C1-4, hidroxilo, oxo ou di-alquilamino-C1-4,

R8 é halogéneo ou alcoxilo-C1-4,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C, em particular ainda mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto C4), são aqueles nos quais

- R1 é metoxilo ou etoxilo,
- R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
2,2-difluoroetoxilo,
- R3 é hidrogénio,
- R31 é hidrogénio,
- R4 é -O-R41, no qual
- R41 é hidrogénio,
- R5 é hidrogénio,
- Har está opcionalmente substituído com R6 e é um
radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou
piridazinilo, no qual
- R6 é metilo, metoxilo, etoxilo, metiltio,
metoxicarbonilo, carboxilo, hidroxilo ou
A-N(R61)R62, no qual
- A é uma ligação, metileno ou etileno,
- R61 é metilo,
- R62 é metilo,
- ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao
qual estes estão ligados, forma um anel
heterocíclico Het1, no qual
- Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo,
- ou
- Het1 é pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C4 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,
R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har está substituído com R6 e é piridinilo, no qual
R6 é metoxilo, etoxilo, metiltio, metoxicarbonilo,
 hidroxilo, carboxilo ou A- N(R61)R62, no qual
A é uma ligação ou etileno,
R61 é metilo,
R62 é metilo,
ou R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao
 qual estes estão ligados, forma um anel
 heterocíclico Het1, no qual

Het1 é piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo ou morfolin-4-ilo,

ou

Het1 é pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Outros compostos particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C4 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,
R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har está substituído com R6 e é pirimidinilo
R6 é metoxilo, etoxilo, metiltio ou A- N(R61)R62, no qual
A é uma ligação,
R61 é metilo,
R62 é metilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Mais compostos particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C4 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo
R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,

Har é 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-il, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-metoxycarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxycarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-carboxi-piridin-3-il, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo ou 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos particulares de fórmula I de acordo com o sub-aspecto C4 desta invenção a serem enfatizados são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,
R2 é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har é metoxi-pirimidinilo, metiltio-pirimidinilo, dimetilamino-pirimidinilo ou imidazol-1-il-piridinilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C4 desta invenção, a serem mais enfatizados são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,
R2 é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har é 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo ou 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Compostos adicionais de fórmula I, de acordo com o aspecto C, em particular ainda mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto C5), são aqueles nos quais

R1 é metoxilo ou etoxilo,
R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,

Har está substituído com R6 e R7, e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, no qual

R6 é cloro, metoxilo, etoxilo, metiltio, oxo ou A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação,

R61 é metilo,

R62 é metilo, e

R7 é metilo, metoxilo, etoxilo, metiltio ou dimetilamino,

ou

Har está substituído com R6 e R8, e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, no qual

R6 é A-N(R61)R62, no qual

A é uma ligação,

R61 é metilo,

R62 é metilo, e

R8 é cloro,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C5 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,

R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,

R3 é hidrogénio,

R31 é hidrogénio,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio,

R5 é hidrogénio,

ou

Har está substituído com R6 e R7, e é um radical
 piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo ou pirazinilo,
 no qual

R6 é metoxilo ou etoxilo, e

R7 é metoxilo ou etoxilo,

ou

R6 é oxo, e

R7 é metilo,

ou

R6 é metiltio, e

R7 é metilo,

ou

R6 é cloro, e

R7 é metiltio,

ou

R6 é dimetilamino, e

R7 é metoxilo ou etoxilo

ou

R6 é dimetilamino, e

R7 é dimetilamino,

ou

Har está substituído com R6 e R8 e é um radical
 piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo ou pirazinilo,
 no qual

R6 é dimetilamino, e

R7 é cloro,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos
N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos mais particulares de fórmula I, de acordo com
o sub-aspecto C5 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,

R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,

R3 é hidrogénio,

R31 é hidrogénio,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio,

R5 é hidrogénio,

Har está substituído com R6 e R7 e é piridinilo, no qual

R6 é metoxilo ou etoxilo, ou

R7 é metoxilo ou etoxilo,

ou

R6 é oxo, e

R7 é metilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Outros compostos mais particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C5 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,

R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
2,2-difluoroetoxilo,

R3 é hidrogénio,

R31 é hidrogénio,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio,

R5 é hidrogénio,

Har está substituído com R6 e R7 e é pirimidinilo, no qual

R6 é metoxilo ou etoxilo, e

R7 é metoxilo ou etoxilo,

ou

R6 é oxo, e

R7 é metilo,

ou

R6 é metiltio, e
R7 é metilo,

ou

R6 é cloro, e
R7 é metiltio,

ou

R6 é dimetilamino, e
R7 é metoxilo ou etoxilo

ou

Har está substituído com R6 e R8 e é pirimidinilo, no qual
R6 é dimetilamino, e
R8 é cloro,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Outros compostos mais particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C5 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo
R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,

R5 é hidrogénio,
Har está substituído com R6 e R7 e é piridazinilo, no qual
R6 é metoxilo ou etoxilo, e
R7 é metoxilo ou etoxilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos ainda mais particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C5 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo
R2 é metoxilo, etoxilo, difluoroetoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har é 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-one-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 ou 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C5 desta invenção a serem enfatizados, são aqueles nos quais

R1	é metoxilo	
R2	é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,	
R3	é hidrogénio,	
R31	é hidrogénio,	
R4	é -O-R41, no qual	
R41	é hidrogénio,	
R5	é hidrogénio,	
Har	é	dimetoxipirimidinilo, dimetoxipiridinilo, dimetoxipiridazinilo, N-metilpiridonilo, N-metilpirimidonilo ou metoxi-dimetilamino- pirimidinilo.

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C5 desta invenção, a serem enfatizados são aqueles nos quais

R1	é metoxilo,
R2	é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,
R3	é hidrogénio,
R31	é hidrogénio,
R4	é -O-R41, no qual
R41	é hidrogénio,
R5	é hidrogénio,

Har é 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, ou 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo.

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C, em particular ainda mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto C6), são aqueles nos quais

R1 é metoxilo ou etoxilo,
 R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,
 R3 é hidrogénio,
 R31 é hidrogénio,
 R4 é -O-R41, no qual
 R41 é hidrogénio,
 R5 é hidrogénio,
 Har está substituído com R6 e R7 e R8 e é um radical piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, no qual
 R6 é metoxilo ou dimetilamino,
 R7 é metoxilo ou dimetilamino,
 R8 é cloro ou metoxilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C6 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo,
R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,

Har está substituído com R6 e R7 e R8 e é piridinilo, no qual

R6 é metoxilo,
R7 é metoxilo,
R8 é cloro,

ou

Har está substituído com R6 e R7 e R8 e é pirimidinilo, no qual

R6 é metoxilo,
R7 é metoxilo,
R8 é metoxilo,

ou

Har está substituído com R6 e R7 e R8 e é pirimidinilo, no qual

R6 é dimetilamino,

R7 é dimetilamino,
R8 é cloro,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos ainda mais particulares de fórmula I, de acordo com o sub-aspecto C6 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo
R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har é 3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4-cloro-2,6-
 dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-
 ilo ou 5-cloro-2,6-bisdimetilamino-pirimidin-4-ilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I adicionais, de acordo com o aspecto C, em particular ainda mais merecedores de serem mencionados num sub-aspecto (sub-aspecto C7), são aqueles nos quais

R1 é metoxilo ou etoxilo,
 R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2 difluoroetoxilo,
 R3 é hidrogénio,
 R31 é hidrogénio,
 R4 é -O-R41, no qual
 R41 é hidrogénio,
 R5 é hidrogénio,
 Har é não substituído e é um radical piridinilo,
 pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I particulares, de acordo com o sub-aspecto C7 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo ou etoxilo,
 R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
 R3 é hidrogénio,
 R31 é hidrogénio,

 R4 é -O-R41, no qual
 R41 é hidrogénio,
 R5 é hidrogénio,
 Har é não substituído e é piridin-3-ilo, piridin-4-ilo,
 pirimidin-5-ilo ou pirazin-2-ilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I mais particulares, de acordo com o sub-aspecto C7 desta invenção, são aqueles nos quais

R1 é metoxilo ou etoxilo,
R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har é não substituído e é piridin-3-ilo, piridin-4-ilo,
 pirimidin-5-ilo ou pirazin-2-ilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C, a serem enfatizados num sub-aspecto (sub-aspecto C8), são aqueles nos quais

R1 é metoxilo ou etoxilo,
R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou
 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har é qualquer um seleccionado de piridin-3-ilo, piridin-
 4-ilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-
 1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo,

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

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C, a serem enfatizados num sub-aspecto (sub-aspecto C9), são aqueles nos quais

- R1 é metoxilo,
- R2 é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,

R3 é hidrogénio,
 R31 é hidrogénio,
 R4 é -O-R41, no qual
 R41 é hidrogénio,
 R5 é hidrogénio,
 Har é qualquer um seleccionado de piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-metoxycarbonil-piridin-3-ilo, 3-metoxycarbonil-piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-carboxi-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-[2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilo, 4-cloro-2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-one-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, e 2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C, a serem enfatizados num sub-aspecto (sub-aspecto C10), são aqueles nos quais

R1	é metoxilo,
R2	é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,
R3	é hidrogénio,
R31	é hidrogénio,
R4	é -O-R41, no qual
R41	é hidrogénio,
R5	é hidrogénio,
Har	é qualquer um seleccionado de 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo, 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo e 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Os compostos de fórmula I, de acordo com o aspecto C, a serem enfatizados num sub-aspecto (sub-aspecto C11), são aqueles nos quais

R1	é metoxilo,
R2	é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,
R3	é hidrogénio,
R31	é hidrogénio,
R4	é -O-R41, no qual
R41	é hidrogénio,
R5	é hidrogénio,
Har	é qualquer um seleccionado de 6-(imidazol-1-il)-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 1-metil-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, e 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo,

e os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

Um interesse especial nos compostos, de acordo com esta invenção, relaciona-se com aqueles compostos que estão incluídos - dentro do significado desta invenção - por uma ou, quando possível, por mais das seguintes formas de realização:

Uma forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 e R2 são independentemente alcoxilo-C1-2, 2,2-

difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 e R2 são independentemente alcoxilo-C1-2, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor, e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais um de R1 e R2 é metoxilo e o outro é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo, e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 é etoxilo ou, em particular, metoxilo e R2 é metoxilo ou, em particular, etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo, e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 é metoxilo e R2 é metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo, e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 é metoxilo e R2 é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo, e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais um de R1 e R2 é 2,2-difluoroetoxilo e o outro é diferente de 2,2-difluoroetoxilo, e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 é etoxilo ou, particularmente, metoxilo e R2 é 2,2-difluoroetoxilo, e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 é etoxilo ou, em particular, metoxilo e R2 é 2,2-difluoroetoxilo e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 é metoxilo e R2 é 2,2-difluoroetoxilo e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 é metoxilo, e R2 é etoxilo e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R1 é metoxilo, e R2 é difluorometoxilo e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R5 ou, em particular, R4 é o radical (alquilcarbonilo-C1-4)-O, tal como, e. g., acetoxilo ou hidroxilo e todos os outros substituintes são como definidos em qualquer composto que é referido para ser mencionado acima no aspecto A ou B ou C ou em qualquer dos seus sub-aspectos.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais R5 ou, em particular, R4 é hidroxilo.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, e é

um radical heteroarilo parcialmente saturado bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo um anel de benzeno e 1 ou 2 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, ou

um radical heteroarilo insaturado bicíclico fundido de 9 ou 10 membros, compreendendo 1 ou 4, em particular, 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre, ou

um radical heteroarilo insaturado monocíclico de 6 membros, compreendendo 1 a 3, em particular, 1 ou 2 átomos de azoto, ou

um radical heteroarilo insaturado monocíclico de 5 membros, compreendendo 1 a 4, em particular, 1, 2 ou 3 heteroátomos,

seleccionados independentemente do grupo consistindo de oxigénio, azoto e enxofre,

no qual,

- R6 é halogéneo, alquilo-C1-4, alcoxilo-C1-4, ciano, oxo, alquilcarbonilo-C1-4, piridilo, morfolino, piperidino, imidazol-1-ilo ou pirazol-1-ilo,
R7 é alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4,
R8 é halogéneo, alquilo-C1-4 ou alcoxilo-C1-4.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é

benzo[1,4]dioxanilo, benzo[1,3]dioxolilo ou 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxolilo;
quinolinilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, 1-metil-1H-benzotriazolilo ou 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo; ou
piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 5-metil-pirazinilo, isoxazolilo, 1-metil-imidazolilo, 2-(piridinil)-tiazolilo, 2,6-dimetoxi-piridinilo, 2-metoxi-piridinilo,
6-((metoxycarbonil)-piradinilo, 5-(metoxycarbonilo)-piridinilo,
2,6-dimetoxi-pirimidinilo, 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, ou
3-cloro-2,6-dimetoxi-piridinilo.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I nos quais Har é

benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxil-5-ilo ou
2,2-difluorbenzo[1,3] dioxil-5-ilo;
quinolin-6-ilo, benzofurazan-5-ilo, benzotiazol-6-ilo,
1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo ou 4-metoxi-1,3-dimetil-1H-
pirazolo[3,4-b]piridino-5-ilo; ou
piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-
ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metil-
imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo, 2-(piridin-3-il)-
tiazol-4-ilo,
2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo,
2-metoxi-piridin-3-ilo,
6-((metoxycarbonil)-piridin-3-ilo; 5-(metoxycarbonilo)-
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-ilo)-piridin-3-ilo, 6-(piperidin-1-il)-
piridin-3-ilo, 6-(pirazol-1-il)-piridin-3-ilo, 6-(imidazol-
1-il)-piridin-3-ilo, ou
3-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, e é piridinilo, pirazinilo, piridazinilo ou pirimidinilo, no qual R6, R7, R8 e e todos os outros substituintes são como definido em qualquer composto que é aqui divulgado, tal como e. g., qualquer composto que é referido para ser mencionado

acima no aspecto A ou B ou C, ou em qualquer dos seus sub-aspectos.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, e é piridinilo, no qual R6, R7, R8 e todos os outros substituintes são como definido em qualquer composto que é aqui divulgado.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais

Har está substituído com R6 e R7 e R8, ou

Har está substituído com R6 e R7, ou

Har está substituído com R6 e R8, ou

Har está substituído com R7 e R8, e é piridinilo, no qual R6, R7, R8 e todos os outros substituintes são como definido em qualquer composto que é aqui divulgado.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais

Har está substituído com R6 e R7, e é piridinilo, no qual R6 e R7 e todos os outros substituintes são como definido em qualquer composto que é aqui divulgado.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8,

e é pirimidinilo, no qual R6, R7, R8 e todos os outros substituintes são como definido em qualquer composto que é aqui divulgado.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har está opcionalmente substituído com R6 e/ou R7, e é pirimidinilo ou piridazinilo, no qual R6 e R7 e todos os outros substituintes são como definido em qualquer composto que é aqui divulgado.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais R6 e/ou R7 é um grupo oxo.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção incluem aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada dos quais está substituído com R6 e/ou R7 e/ou R8, nos quais

R6 ou R7 é um grupo oxo, e um dos outros substituintes é alquilo-C1-4, e. g., metilo, ligado a um átomo de azoto endocíclico para formar uma estrutura cíclica amida.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais R6 e/ou R7 é um alquiltio-C1-4, tal como e. g., grupo metiltio.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais R6 é -A-N(R61)R62, no qual A é uma ligação, e R61 e R62 em conjunto e com inclusão do átomo de azoto ao qual estes estão ligados, forma um anel heterocíclico Het1, particularmente Het1 de acordo com a faceta 2, tal como, e. g., pirrol-1-ilo, triazol-1-ilo ou, especialmente, pirazol-1-ilo ou imidazol-1-ilo.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais A é uma ligação.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har está substituído com R6 e/ou R7, e é piridinilo, nos quais,

R6 é alcoxilo-C1-4, alcoxicarbonilo-C1-4 ou carboxilo,

R7 é alcoxilo-C1-4.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais

Har é N-metil-piridonilo ou N-metil-pirimidonilo,

ou

Har está substituído com R6, e é piridinilo ou pirimidinilo, no qual

R6 é imidazol-1-il-piridinilo, pirazol-1-il-piridinilo, metiltio, metoxilo, etoxilo, dimetilamino,

ou

Har está substituído com R6 e R7, e é piridinilo, pirimidinilo ou piridazinilo, no qual

R6 é metoxilo, etoxilo ou dimetilamino, e

R7 é metoxilo ou etoxilo.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais

Har é N-metil-pirid-2-onilo ou N-metil-pirimid-2-onilo, ou imidazol-1-il-piridinilo ou pirazol-1-il-piridinilo, ou metiltio-pirimidinilo, metoxi-pirimidinilo, dimetilamino-pirimidinilo ou pirimidinilo,

ou

Har está substituído com R6 e R7, e é piridinilo, no qual

R6 é metoxilo ou etoxilo, e

R7 é metoxilo ou etoxilo,

ou

Har está substituído com R6 e R7, e é pirimidinilo ou piridazinilo, no qual

R6 é metoxilo, etoxilo ou dimetilamino, e

R7 é metoxilo ou etoxilo.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é piridinilo bi-substituído com alcoxilo-C1-4, tal como, por exemplo, 2,6-dimetoxipiridinilo (e. g., 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo).

Uma forma de realização preferida, de acordo com a presente invenção, é a forma de realização a.

Uma forma de realização adicional preferida dos compostos da presente invenção inclui compostos de acordo com a forma de realização a, nos quais R5 e R41 são ambos hidrogénio, e nos quais R1 e R2 são independentemente alcoxilo-C1-2, 2,2-difluoroetoxilo ou alcoxilo-C1-2 completa ou predominantemente substituído com flúor, e R3 e R31 são hidrogénio.

Ainda numa forma de realização adicional preferida dos compostos da presente invenção inclui compostos de acordo com forma de realização a, nos quais R5 é hidrogénio, e nos quais R1 é metoxilo, e R2 é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo, e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Ainda numa forma de realização adicional mais preferida dos compostos da presente invenção inclui compostos de acordo com forma de realização a, nos quais R5 e R41 são ambos hidrogénio, e nos quais R1 é metoxilo, e R2 é etoxilo, difluorometoxilo ou 2,2-difluoroetoxi, e R3 e R31 são ambos hidrogénio.

Outra forma de realização preferida, de acordo com a presente invenção, é o aspecto C.

Neste contexto, uma forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é piridinilo substituído com R6 e R7, no qual

R6 é alcoxilo-C1-4, em particular, metoxilo ou etoxilo,

R7 é alcoxilo-C1-4, em particular, metoxilo ou etoxilo,

tal como, por exemplo, dimetoxi-piridinilo ou etoxi-(metoxi)piridinilo, e. g., dimetoxi-piridin-3-ilo ou dimetoxi-piridin-4-ilo ou etoxi-(metoxi-)piridin-3-ilo, como 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-4-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 5,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dietoxi-piridin-3-ilo ou 5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-ilo.

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é pirimidinilo mono-substituído com alcoxilo-C1-4, em particular, metoxilo ou etoxilo, tal como, por exemplo, metoxi-pirimidinilo, e. g., metoxi-pirimidin-5-ilo, como 2-metoxi-pirimidin-5-ilo.

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é pirimidinilo mono-substituído com di-alquiloamino-C1-4, em particular, di-alquiloamino-C1-2, tal como, por exemplo, dimetilamino-pirimidinilo, e. g., dimetilamino-pirimidin-5-ilo, como 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo.

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é pirimidinilo substituído com R6 e R7, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4, em particular metoxilo ou etoxilo,
R7 é alcoxilo-C1-4, em particular metoxilo ou etoxilo,

tal como, por exemplo, dimetoxi-pirimidinilo, e. g.,
dimetoxi-pirimidin-5-ilo ou dimetoxi-pirimidin-4-ilo, como
2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, ou
4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo.

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da
presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos
quais Har é piridazinilo substituído com R6 e R7, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-4, em particular metoxilo ou etoxilo,
R7 é alcoxilo-C1-4, em particular metoxilo ou etoxilo,

tal como, por exemplo, dimetoxi-piridazinilo, e. g.,
dimetoxi-piridazin-4-ilo, como 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da
presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos
quais Har é pirimidinilo substituído com R6 e R7, nos quais

R6 é alcoxilo-C1-2, em particular metoxilo,
R7 é di-alquilamino-C1-2, em particular, dimetilamino,

tal como, por exemplo, metoxi-(dimetilamino-)pirimidinilo,
e. g., metoxi-(dimetilamino-)pirimidin-5-ilo, como 4-metoxi-2-
dimetilamino-pirimidin-5-ilo.

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da
presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos

quais Har é N-(alquil-C1-4)-piridonilo, tal como, por exemplo, N-metil-piridonilo, e. g., 1-metil-1H-piridin-2-onilo, como 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo (i. e., 1-metil-6-oxo-1H-piridin-3-ilo).

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é N-(alquil-C1-4)-pirimidonilo, tal como, por exemplo, N-metil-pirimidonilo, e. g., 1-metil-1H-pirimidin-2-onilo, como 1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo (i. e., 1-metil-2-oxo-1H-pirimidin-5-ilo).

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é piridinilo substituído com dois radicais metoxilo, tal como, por exemplo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

Outra forma de realização especial dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har está pirimidinilo substituído com dois radicais metoxilo, tal como, por exemplo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo.

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é pirimidinilo mono-substituído com metoxilo, tal como, por exemplo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo.

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é piridazinilo substituído com dois radicais metoxilo, tal como, por exemplo, 3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

Uma forma de realização especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é

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

2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-ilo.

Uma forma de realização ainda especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é

6-((imidazol-1-ilo)-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-H-piridin-2-ona-5-ilo,
2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo,
4,6-dimetoxi-pirimidin-5-ilo,
2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-pirimidin-2-one-5-ilo,
3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

Uma forma de realização ainda mais especial adicional dos compostos da presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula I, nos quais Har é

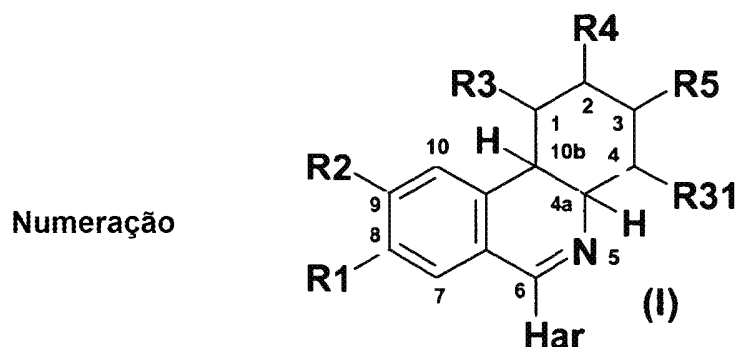
6-((imidazol-1-ilo)-piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo,
2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo,
2-metilsulfanil-pirimidin-5-ilo,
2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4,6-dimetoxi-piridin-3-ilo,
1-metil-H-piridin-2-ona-5-ilo,
2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-ilo,
1-metil-1H-pirimidin-2-ona-5-ilo, ou
3,6-dimetoxi-piridazin-4-ilo.

Os compostos adequados de acordo com a presente invenção mais merecedores de serem mencionados incluem aqueles compostos de fórmula I, nos quais R5 ou, em particular, R4, é hidroxilo.

Os compostos exemplares, de acordo com a presente invenção, podem incluir, sem se limitarem aos mesmos, compostos seleccionados do grupo consistindo daqueles compostos mencionados nos exemplos seguintes como compostos finais, em particular, aqueles exemplos de formas de realização que são de fórmula I, em que R3, R31, R41 e R5 são todos hidrogénio, e/ou aqueles compostos listados na Tabela A das "Investigações Biológicas" apenas, os enantiómeros, bem como os sais, os N-óxidos e os sais dos N-óxidos destes compostos e enantiómeros.

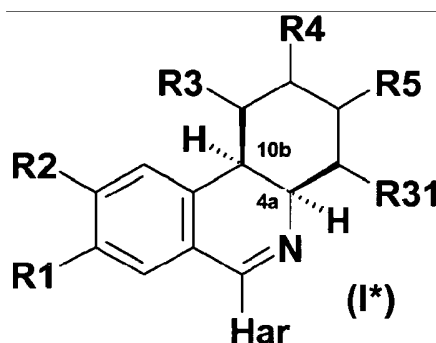
De um modo preferido, quaisquer ou todos daqueles compostos de fórmula I, nos quais R3, R31, R41 e R5 são todos hidrogénio, os quais são descritos a título de exemplo como compostos finais nos exemplos seguintes e, particularmente, os seus enantiómeros, em particular, aqueles que têm a fórmula Ia*****, bem como os sais destes compostos e enantiómeros, são mencionados como um aspecto interessante particular da presente invenção.

Os compostos de fórmula I são compostos quirais possuindo centros quirais, pelo menos, nas posições 4a e 10b e, dependendo dos significados de R3, R31, R4 e R5, centros quirais adicionais nas posições 1, 2, 3 e 4.



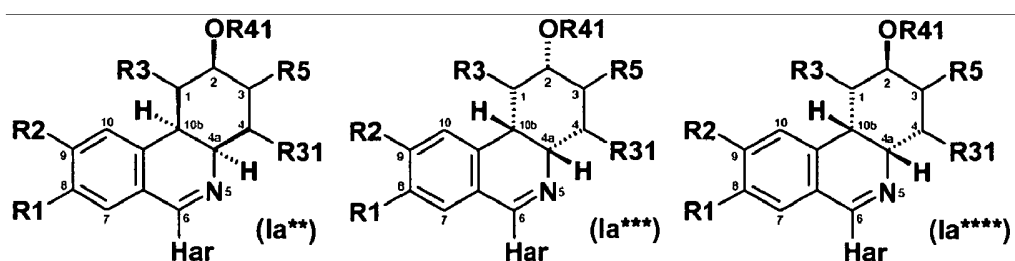
A invenção inclui todos os estereoisômeros concebíveis na forma pura, bem como em qualquer proporção de mistura. É dada preferência aos compostos de fórmula I nos quais os átomos de hidrogénio nas posições 4a e 10b estão em posição cis um em relação ao outro. Neste contexto, são mais preferidos os enantiômeros cis puros e as suas misturas em qualquer proporção de mistura e incluindo os racematos.

Particularmente preferidos neste contexto são aqueles compostos de fórmula I que têm, em relação às posições 4a e 10b, a configuração mostrada na fórmula (I*):



Se, por exemplo, nos compostos de fórmula I*, R3, R31 e R5 tiverem o significado hidrogénio e R4 tiver o significado -OR41, então a configuração - de acordo com as regras de Cahn, Ingold e Prelog - é R na posição 4a e R na posição 10b.

Outros compostos preferidos da fórmula I, de acordo com a forma de realização a, são aqueles que têm, em relação às posições 2, 4a e 10b, a mesma configuração como mostrada nas fórmulas Ia** e Ia*** e Ia****:

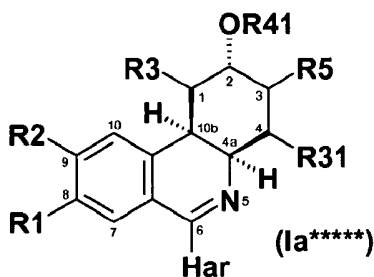


Se, por exemplo, nos compostos da fórmula Ia**, R3, R31 e R5 tiverem o significado hidrogénio, então a configuração - de acordo com as regras de Cahn, Ingold e Prelog - é S na posição 2, R na posição 4a e R na posição 10b.

Se, por exemplo, nos compostos da fórmula Ia***, R3, R31 e R5 tiverem o significado hidrogénio, então a configuração - de acordo com as regras de Cahn, Ingold e Prelog - é R na posição 2, S na posição 4a e S na posição 10b.

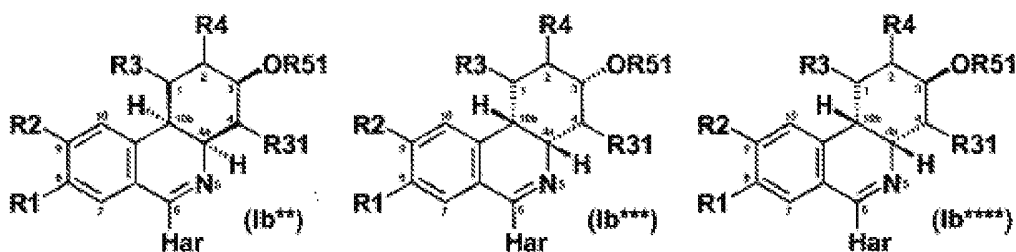
Se, por exemplo, nos compostos da fórmula Ia****, R3, R31 e R5 tiverem o significado hidrogénio, então a configuração - de acordo com as regras de Cahn, Ingold e Prelog - é S na posição 2, S na posição 4a e S na posição 10b.

Os compostos mais particularmente preferidos da fórmula I, de acordo com a forma de realização a, são aqueles que têm em relação às posições 2, 4a e 10b, a mesma configuração que a mostrada na fórmula Ia****:



Se, por exemplo, nos compostos da fórmula Ia****, R3, R31 e R5 tiverem o significado hidrogénio, então a configuração - de acordo com as regras de Cahn, Ingold e Prelog - é R na posição 2, R na posição 4a e R na posição 10b.

Os compostos preferidos da fórmula I, de acordo com a forma de realização b, são aqueles que têm, em relação às posições 3, 4a e 10b, a mesma configuração como mostrado nas fórmulas Ib** e Ib*** e Ib****:



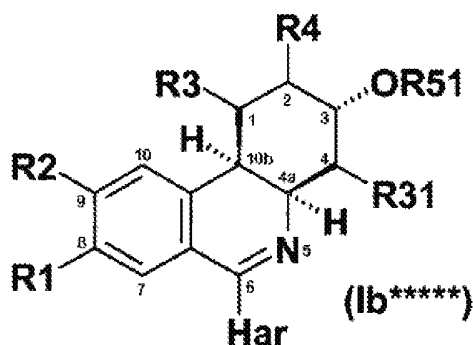
Se, por exemplo, nos compostos da fórmula Ib** R3, R31 e R5 têm o significado de hidrogénio, então a configuração - de acordo com as regras de Cahn, Ingold e Prelog - é R na posição 3, R na posição 4a e R na posição 10b.

Se, por exemplo, nos compostos da fórmula Ib*** R3, R31 e R5 têm o significado de hidrogénio, então a configuração - de

acordo com as regras de Cahn, Ingold e Prelog - é S na posição 3, S na posição 4a e S na posição 10b.

Se, por exemplo, nos compostos da fórmula Ib**** R3, R31 e R5 têm o significado de hidrogénio, então a configuração - de acordo com as regras de Cahn, Ingold e Prelog - é R na posição 3, S na posição 4a e S na posição 10b.

Os compostos mais preferidos da fórmula I, de acordo com a forma de realização b, são aqueles que têm, em relação às posições 3, 4a e 10b, a mesma configuração, como mostrado na fórmula Ib*****:

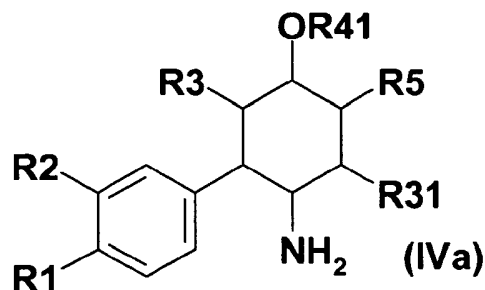


Se, por exemplo, nos compostos da fórmula Ib***** R3, R31 e R5 têm o significado de hidrogénio, então a configuração - de acordo com as regras de Cahn, Ingold e Prelog - é S na posição 3, R na posição 4a e R na posição 10b.

Dentro do significado das formas de realização a e b, de acordo com esta invenção, os compostos da fórmula Ia***** são, em particular, para ser enfatizados.

Os enantiómeros podem ser separados de um modo conhecido *per se* (por exemplo, por preparação e separação de compostos

diastereoisoméricos apropriados). Assim, e. g., pode realizar-se uma separação de enantiómeros na fase dos compostos de partida possuindo um grupo amino livre, tais como os compostos de partida de fórmulas IVa ou VIIb como definidos abaixo.



A separação dos enantiómeros pode ser realizada, por exemplo, por meio de formação de sal dos compostos racêmicos das fórmulas IVa com ácidos opticamente activos, de um modo preferido, ácidos carboxílicos, resolução subsequente dos sais e libertação do composto desejado a partir do sal. Os exemplos de ácidos carboxílicos opticamente activos, que podem ser mencionados a este respeito, são as formas enantioméricas do ácido mandélico, ácido tartárico, ácido 0,0'-dibenzoiltartárico, ácido canfórico, ácido quínico, ácido glutâmico, ácido piroglutâmico, ácido málico, ácido canforsulfónico, ácido 3-bromocanforsulfónico, ácido α -metoxifenilacético, ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético e ácido 2-fenilpropiónico. Alternativamente, os compostos de partida enantiomericamente puros das fórmulas IVa ou VIIb podem ser preparados por meio de sínteses assimétricas. Os compostos de partida enantiomericamente puros, bem como os compostos da fórmula I enantiomericamente puros, podem ser também obtidos por separação cromatográfica sobre colunas de separação quiral; por derivatização com reagentes auxiliares quirais, separação subsequente dos diastereómeros e remoção do grupo auxiliar

quiral; ou por cristalização (fraccionada) a partir de um solvente adequado.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados, por exemplo, como se mostra nos esquemas reaccionais abaixo e de acordo com os seguintes passos reaccionais especificados ou, em particular, de um modo como descrito a título de exemplo nos exemplos seguintes, ou de modo análogo ou semelhante àqueles de acordo com procedimentos de preparação ou estratégias de síntese conhecidas para o especialista na técnica.

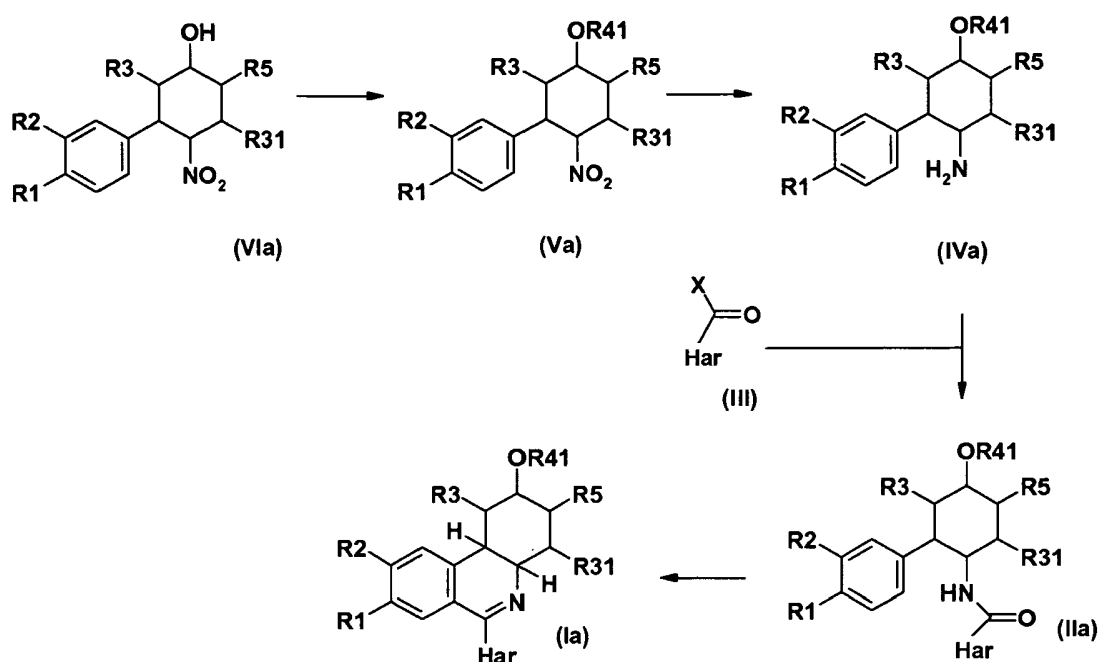
Os compostos de fórmula I, nos quais R1, R2, R3, R31, R4, R5 e Har têm os significados mencionados acima, de acordo com a forma de realização a ou b (i. e., compostos das fórmulas Ia ou Ib, respectivamente), podem ser obtidos como descrito a seguir.

Os compostos de fórmula Ia, de acordo com a forma de realização a, nos quais R1, R2, R3, R31, R41, R5 e Har têm os significados mencionados acima, na forma de realização a, em que R41 é diferente de hidrogénio, podem ser preparados como descrito e mostrado no esquema reaccional 1 abaixo.

No primeiro passo reaccional da via de síntese mostrada no esquema 1, os compostos da fórmula Va, nos quais R1, R2, R3, R31, R41 e R5 têm os significados mencionados acima, na forma de realização a, em que R41 é diferente de hidrogénio, são preparados a partir dos compostos da fórmula VIa correspondentes por introdução do grupo R41, em que R41 é diferente de hidrogénio. A reacção de introdução é realizada de um modo habitual *per se* para uma reacção de eterificação ou

esterificação, ou como descrito a título de exemplo nos exemplos seguintes.

Esquema reaccional 1:



No passo reaccional seguinte da via de síntese mostrada no esquema reaccional 1, o grupo nitro dos compostos da fórmula Va, nos quais R1, R2, R3, R31, R41 e R5 têm os significados mencionados acima, na forma de realização a, em que R41 é diferente de hidrogénio, é reduzido ao grupo amino dos compostos correspondentes da fórmula IVa. A referida redução é realizada de um modo conhecido pelo especialista na técnica, por exemplo, como descrito em J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 ou como descrito nos exemplos seguintes. Em mais pormenor, a redução pode ser realizada, por exemplo, por hidrogenação catalítica, e. g., na presença de níquel de Raney ou um catalisador de metal nobre, tal como paládio sobre carvão activado, num solvente adequado, tal como metanol ou etanol à temperatura ambiente e sob pressão normal ou elevada. Opcionalmente, uma quantidade catalítica de

um ácido, tal como, por exemplo, ácido clorídrico, pode ser adicionada ao solvente. No entanto, de um modo preferido, a redução é realizada utilizando uma mistura produtora de hidrogénio, por exemplo, metais, tais como zinco, par zinco-cobre ou ferro com ácidos orgânicos, tal como ácido acético ou ácidos minerais, tal como ácido clorídrico. De um modo mais preferido, a redução é realizada utilizando um par zinco-cobre na presença de um ácido orgânico ou inorgânico. Um tal par zinco-cobre é acessível de um modo conhecido para o técnico com conhecimento geral na matéria.

Os compostos da fórmula IVa, nos quais R1, R2, R3, R31, R41 e R5 têm os significados indicados acima, na forma de realização a, em que R41 é diferente de hidrogénio, e os quais são sensíveis a hidrogenação catalítica, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula Va correspondentes por redução selectiva do grupo nitro de um modo conhecido para o especialista na técnica, por exemplo, por reacção de transferência de hidrogénio na presença de um catalisador metálico, por exemplo, paládio ou, de um modo preferido, níquel de Raney, num álcool inferior como solvente utilizando, por exemplo, formiato de amónio ou, de um modo preferido, hidrato de hidrazina como dador de hidrogénio.

Os compostos da fórmula IIa, nos quais R1, R2, R3, R31, R41, R5 e Har têm os significados indicados acima, na forma de realização a, em que R41 é diferente de hidrogénio, são acessíveis a partir dos compostos da fórmula IVa correspondente por reacção com os compostos da fórmula III correspondentes, nos quais X representa um grupo de saída adequado, de um modo preferido, um átomo de cloro.

Alternativamente, os compostos da fórmula IIa também podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula IVa correspondentes e compostos da fórmula III correspondentes, nos quais X é hidroxilo, por reacção com reagentes de acoplamento de ligação amida conhecidos para o especialista na técnica. Os reagentes de acoplamento de ligação amida ilustrativos conhecidos para o especialista na técnica que podem ser mencionados são, por exemplo, as carbodiimidas (e. g., diciclo-hexilcarbodiimida ou, de um modo preferido, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados do ácido azodicarboxílico (e. g., azodicarboxilato de dietilo), sais de urónio [e. g., tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N, N,N',N'-tetrametilurónio ou hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónio] e N,N'-carbonildiimidazole. No âmbito desta invenção, os reagentes de acoplamento de ligação amida preferidos são os sais de urónio e, em particular, as carbodiimidas, de um modo preferido, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Os compostos da fórmula III são conhecidos ou podem ser preparados de um modo conhecido.

Os compostos da fórmula Ia, nos quais R1, R2, R3, R31, R41, R5 e Har têm os significados mencionados acima, em que R41 é diferente de hidrogénio, podem ser obtidos por ciclocondensação dos compostos da fórmula IIa correspondentes.

A referida reacção de ciclocondensação é realizada de um modo conhecido *per se* para o especialista na técnica ou como descrito, a título de exemplo, nos exemplos seguintes, de acordo com Bischler-Napieralski (e. g., como descrito em J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282) na presença de um agente de condensação

adequado, tal como, por exemplo, ácido polifosfórico, pentacloreto de fósforo, pentóxido de fósforo ou oxicloreto de fósforo, num solvente inerte adequado, e. g., num hidrocarboneto clorado, tal como clorofórmio, ou num hidrocarboneto cíclico tal como tolueno ou xileno, ou outro solvente inerte, tal como acetato de isopropilo ou acetonitrilo, ou sem outro solvente utilizando um excesso de agente de condensação, a temperatura reduzida, ou à temperatura ambiente, ou a temperatura elevada ou à temperatura de ebulição do solvente ou agente de condensação utilizado. Se for necessário, a referida reacção de ciclocondensação pode ser realizada na presença de um ou mais ácidos de Lewis adequados, tais como, por exemplo, halogenetos de metal adequados (e. g., cloretos) ou sulfonatos (e. g., triflatos), incluindo sais de metais de terras raras, tais como e. g., tricloreto de alumínio anidro, tribrometo de alumínio, cloreto de zinco, eterato de trifluoreto de boro, tetracloreto de titânio ou, em particular, tetracloreto de estanho e semelhantes.

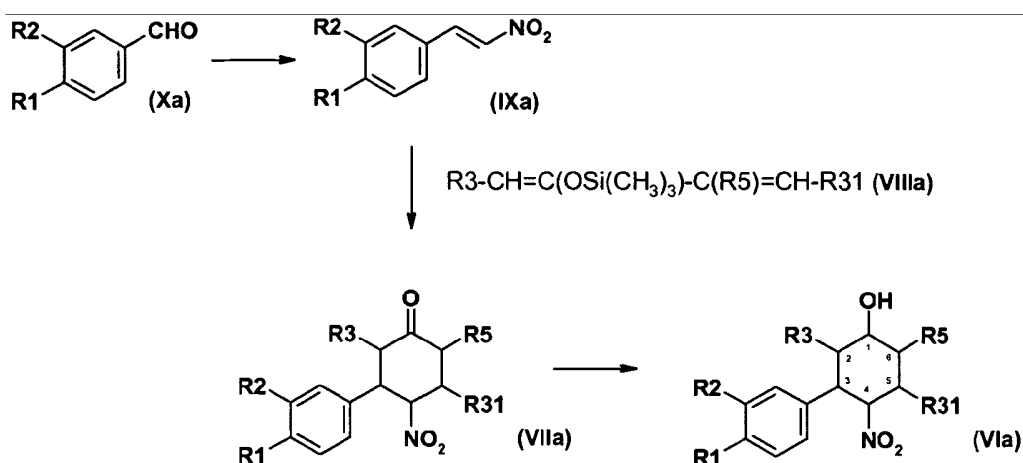
Paralelamente à ciclização na presença de um agente de condensação contendo cloro (tal como, e. g., pentacloreto de fósforo) pode ocorrer uma substituição nucleófila ou electrófila da unidade Har dando a correspondente unidade Har substituída com cloro, especialmente no caso de grupos Har ricos em electrões, tais como, e. g., o radical dimetoxipiridinilo, como o radical 2,6-dimetoxipiridin-4-ilo ou 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, pode ocorrer uma substituição electrofílica e, especialmente no caso de radicais Har que incorporam estruturas de amida cíclicas (e. g., piridonas NH ou pirimidonas NH) pode ocorrer uma substituição nucleofílica do grupo oxo.

O esquema reaccional 2 abaixo mostra a síntese de compostos da fórmula VIa, nos quais R1, R2, R3, R31 e R5 têm os significados indicados acima, na forma de realização a, a partir dos compostos da fórmula VIIa correspondentes por meio de reacção de redução do grupo carbonilo. Os agentes de redução adequados para a reacção de redução acima mencionada podem incluir, por exemplo, compostos de hidreto de metal, tais como, por exemplo, hidreto de diisopropil-alumínio, borano, boro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, boro-hidreto de zinco, tri-sec-butilboro-hidreto de potássio, tri-sec-butilboro-hidreto de sódio, tri-sec-butilboro-hidreto de lítio, β -isopinocanfeil-9-borabíciclo[3.3.1]nonano e semelhantes. Os exemplos preferidos dos referidos agentes de redução são cianoboro-hidreto de sódio, β -isopinocanfeil-9-borabíciclo[3.3.1]nonano e tri-sec-butilboro-hidreto de potássio. Os exemplos muito preferidos dos agentes de redução acima mencionados são β -isopinocanfeil-9-borabíciclo[3.3.1]nonano e tri-sec-butilboro-hidreto de potássio, os quais permitem ambos preparar estereosseletivamente compostos da fórmula VIa. A este respeito, "estereosseletivamente" significa que são obtidos, de um modo preferido, aqueles compostos da fórmula VIa, em que os átomos de hidrogénio nas posições 1 e 3 estão localizados do lado oposto do plano definido pelo anel de ciclo-hexano.

Os compostos da fórmula VIIa, nos quais R1, R2, R3, R31 e R5 têm os significados mencionados acima, são conhecidos ou podem ser obtidos pela reacção de compostos da fórmula IXa, nos quais R1 e R2 têm os significados mencionados acima, com compostos da fórmula VIIIa, nos quais R3, R31 e R5 têm os significados mencionados acima. A reacção de cicloadição é realizada de um modo conhecido para o especialista na técnica de

acordo com Diels-Alder, e. g., como descrito em J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 ou em J. Org. Chem. 1952, 17, 581 ou como descrito nos exemplos seguintes.

Esquema reaccional 2:



Os compostos das fórmulas VIa ou Va, nos quais o anel de fenilo e o grupo nitro estão trans um em relação ao outro, podem ser convertidos, de um modo conhecido para o especialista na técnica, nos compostos cis correspondentes, e. g., como descrito em J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 ou como descrito nos exemplos seguintes.

Os compostos das fórmulas VIIIa e IXa são conhecidos ou podem ser preparados de um modo conhecido. Os compostos da fórmula IXa podem ser preparados, por exemplo, de um modo conhecido para o especialista na técnica, a partir dos compostos da fórmula Xa correspondentes como descrito, por exemplo, em J. Chem. Soc. 1951, 2524 ou em J. Org. Chem. 1944, 9, 170 ou como descrito nos exemplos seguintes.

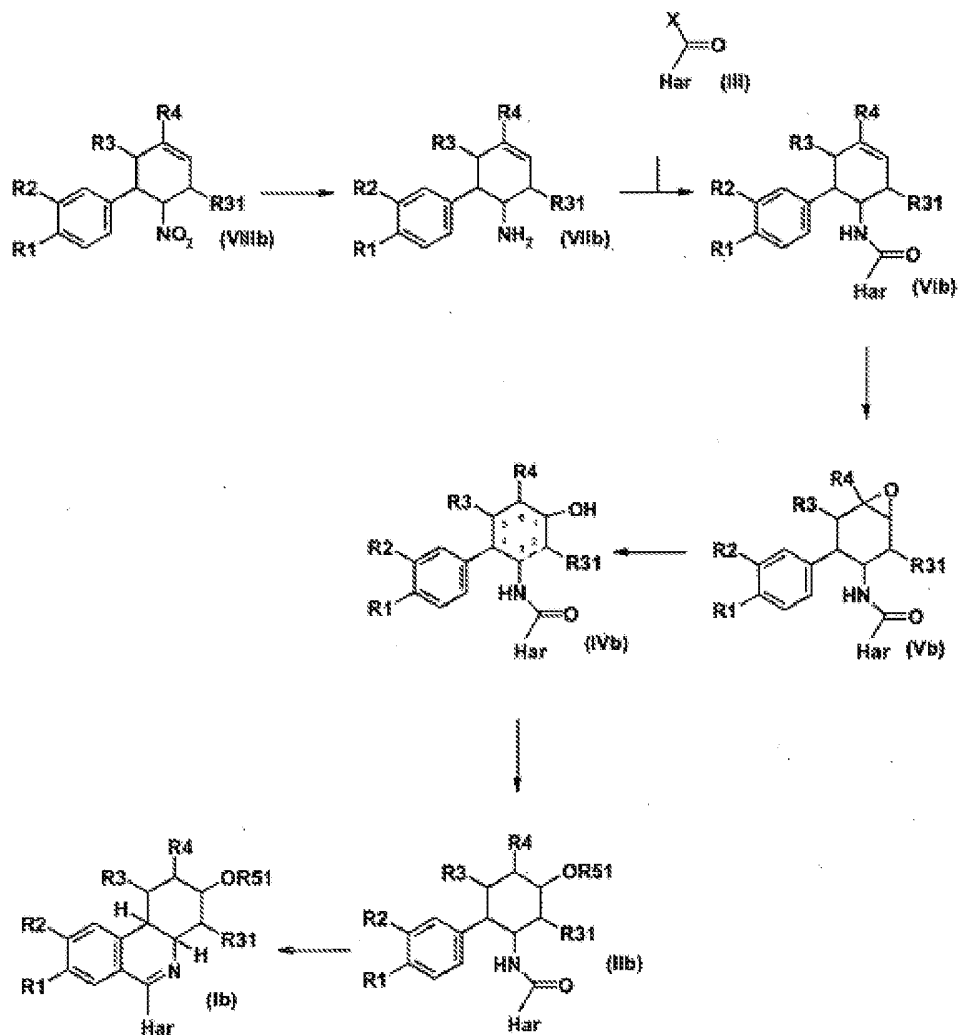
Os compostos da fórmula Xa, nos quais R1 e R2 têm os significados indicados acima na forma de realização a, são conhecidos ou podem ser preparados de um modo conhecido para o especialista na técnica, como descrito, por exemplo, em Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203.

Os compostos de fórmula Ib, de acordo com a forma de realização b, nos quais R1, R2, R3, R31, R4, R51 e Har têm os significados indicados acima na forma de realização b, pelo que R51 é diferente de hidrogénio, podem ser preparados como descrito e mostrado no esquema de reacção 3 em baixo.

No primeiro passo da reacção no esquema de reacção 3, o grupo nitro dos compostos da fórmula VIIb, no qual R1, R2, R3, R31 e R4 têm os significados indicados na forma de realização b acima, é reduzido para obter os compostos correspondentes da fórmula VIIb. A referida reacção de redução é realizada de um modo conhecido pelo especialista na técnica, por exemplo, como descrito em J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 ou como descrito nos seguintes exemplos. Mais especificamente, a redução pode ser realizada, por exemplo, por colocar em contacto compostos da fórmula VIIb com uma mistura de produção de hidrogénio, tal como, de um modo preferido, zinco metálico num meio ligeiramente ácido, tal como ácido acético num álcool inferior, tal como metanol ou etanol à temperatura ambiente ou a temperatura elevada ou, de um modo preferido, à temperatura de ebulição da mistura de solvente. Em alternativa, a redução pode ser realizada por redução selectiva do grupo nitro de um modo conhecido pelo especialista na técnica, por exemplo, por reacção de transferência de hidrogénio na presença de um catalisador de metal, por exemplo, paládio ou, de um modo preferido, níquel de Raney, num solvente adequado, de um modo preferido, um álcool

inferior, utilizando, por exemplo, formiato de amônio ou, de um modo preferido, hidrato de hidrazina como dador de hidrogénio.

Esquema reaccional 3:



Os compostos da fórmula VIIb obtidos podem ser feitos reagir, por exemplo, como descrito a título exemplificativo nos seguintes exemplos, com compostos da fórmula III, na qual R6 e R7 têm os significados dados acima e X representa um grupo abandonante adequado, de um modo preferido, um átomo de cloro, para dar os compostos correspondentes da fórmula VIb.

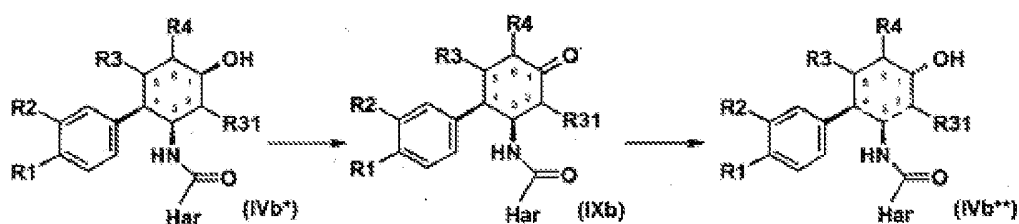
Em alternativa, os compostos da fórmula VIb, nos quais R1, R2, R3, R31, R4 e Har têm os significados dados acima na forma de realização b, podem também ser preparados, por exemplo, a partir dos compostos correspondentes da fórmula VIIb e compostos correspondentes da fórmula III, na qual X é hidroxilo, por reacção com reagentes de ligação de amida de ligação conhecidos pelo especialista na técnica. Os reagentes ligantes de ligação de amida exemplares conhecidos por um especialista técnica que podem ser mencionados são, por exemplo, as carbodiimidas (e. g., diciclo-hexilcarbodiimida ou, de um modo preferido, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácido azodicarboxílico (e. g., azodicarboxilato de dietil), sais de urânio [e. g., O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurânio tetrafluoroborato ou O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurânio-hexafluorofosfato] e N,N'-carbonil-diimidazol. No âmbito desta invenção, os reagentes ligantes de ligação de amida preferidos são sais de urânio e, particularmente, carbodiimidas, de um modo preferido, cloridrato de 1 etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

No passo seguinte, compostos da fórmula VIb são convertidos nos compostos correspondentes da fórmula Vb por reacção de epoxidação, a qual pode ser realizada como descrito nos exemplos seguintes ou de um modo conhecido pelos especialistas na técnica empregando, por exemplo, métodos de epoxidação adequados ou reagentes de epoxidação adequados, tais como, por exemplo, perácidos (e. g., ácido m-clorobenzóico) ou peróxidos orgânicos ou inorgânicos (e. g., dimetildioxirano, peróxido de hidrogénio ou perssulfatos).

Além disso, é conhecido pelo especialista na técnica, que a configuração absoluta de um átomo de carbono quiral, de um modo preferido, ao qual um grupo hidroxilo e um átomo de hidrogénio estão ligados, pode ser invertida. Por este motivo a configuração do átomo de carbono na posição 1 dos compostos da fórmula IVb pode ser, opcionalmente, invertida. A referida inversão da configuração da posição 1 dos compostos da fórmula IVb pode ser alcançada de um modo familiar ao especialista na técnica, por exemplo, por derivatização da posição 1 com um grupo abandonante adequado e subsequente troca do referido grupo abandonante por um nucleófilo adequado numa reacção de substituição nucleofílica de acordo com o mecanismo SN2. Em alternativa, a referida inversão da configuração da posição 1 dos compostos da fórmula IVb pode ser também obtida, por exemplo, como descrito a título exemplificativo nos seguintes exemplos, de acordo com o subsequentemente especificado procedimento de dois passos mostrado no esquema de reacção 4 em baixo. Em maior detalhe, no primeiro passo do referido procedimento mostrado no esquema de reacção 4, compostos exemplares da fórmula IVb*, na qual R1, R2 e Har têm os significados indicados acima na forma de realização b, e R3, R31 e R4 são hidrogénio e a posição 1 tem a configuração R, são convertidos por reacção de oxidação nos compostos correspondentes da fórmula IXb. A referida oxidação é, do mesmo modo, realizada sob condições normais *per se* utilizando, por exemplo, clorânio, oxigénio atmosférico, dióxido de manganésio ou, de um modo preferido, óxidos de crómio como um oxidante. Depois no segundo passo, os compostos da fórmula IXb obtidos são convertidos por reacção de redução conhecida na técnica do grupo ceto, de um modo preferido, com compostos de metal hidreto ou, mais especificamente, boro-hidretos de metal, tal como, por exemplo, boro-hidreto de sódio,

nos compostos correspondentes da fórmula IVb**, na qual a posição 1 tem agora a configuração S e, por este motivo, a configuração do átomo de carbono na posição 1 está agora invertida em relação aos referidos compostos da fórmula IVb*.

Esquema reaccional 4:

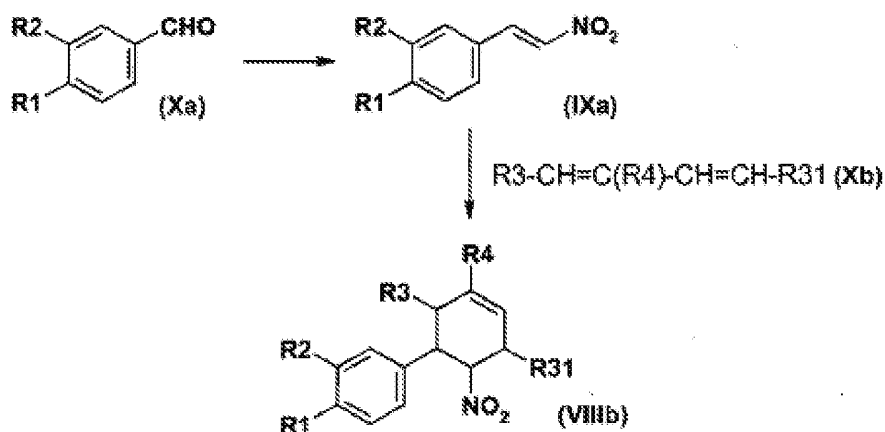


No próximo passo de reacção da via de síntese mostrada no esquema de reacção 3 mostrado acima, os compostos da fórmula IVb são convertidos nos compostos correspondentes da fórmula IIb por introdução do grupo R51, pelo que R51 é diferente de hidrogénio. A reacção de introdução é realizada de um modo habitual *per se* (e. g., por meio de reacção de alquilação ou acilação) ou como descrito a título exemplificativo nos seguintes exemplos.

A reacção de ciclização que origina os compostos da fórmula Ib, na qual R1, R2, R3, R31, R4, R51 e Har têm os significados dados acima na forma de realização b, pelo que R51 é diferente de hidrogénio, pode ser realizada, por exemplo, como descrito a título exemplificativo nos seguintes exemplos ou analogamente ou de um modo semelhante aquele, ou como mencionado acima para compostos de acordo com a forma de realização a.

Os compostos da fórmula VIIb, na qual R1, R2, R3, R31 e R4 têm os significados mencionados acima na forma de realização b, são conhecidos ou podem ser obtidos, por exemplo, como mostrado no esquema de reacção 5, pela reacção de compostos da fórmula IXa, na qual R1 e R2 têm os significados acima mencionados, com compostos da fórmula Xb, na qual R3, R31 e R4 tem os significados indicados acima na forma de realização b.

Esquema reaccional 5:



A ciclo-adição é, neste caso, realizada de um modo conhecido pelo especialista na técnica de acordo com Diels Alder, e. g., como descrito em J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 ou em J. Org. Chem. 1952, 17, 581 ou como descrito nos seguintes exemplos.

Os compostos da fórmula VIIb, na qual o anel fenilo e o grupo nitro são trans um para o outro, podem ser convertidos, tal como conhecido pelo especialista na técnica, nos compostos cis correspondentes, e. g., como descrito em J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 ou como descrito nos seguintes exemplos.

Os compostos da fórmula Xb são conhecidos ou podem ser preparados de um modo conhecido.

Numa alternativa, os compostos da fórmula IIb, na qual R1, R2, R3, R31, R4, R51 e Har têm os significados dados acima na forma de realização b, pelo que R51 é diferente de hidrogénio (particularmente compostos da fórmula IIb, na qual R1, R2 e R51 têm os significados dados acima na forma de realização b, pelo que R51 é diferente de hidrogénio, e R3, R31 e R4 são todos hidrogénio) podem também ser obtidos como mostrado no esquema de reacção 6 e como descrito a título exemplificativo nos seguintes exemplos.

No primeiro passo de reacção da via, traçado no esquema de reacção 6, o grupo amino dos compostos da fórmula VIIb é protegido com um grupo protector PG1 conhecido na técnica, tal como, e. g., o grupo terc-butoxicarbonilo. Os compostos protegidos são submetidos a reacção de hidroboração para obter, em dois passos, compostos da fórmula XIb. A referida reacção de hidroboração é realizada como descrito nos seguintes exemplos utilizando um agente de (hidro)boração apropriado, tal como, e. g., 9-BBN, isopinocampheyl-borano ou semelhantes ou, particularmente, borano-tetra-hidrofurano (H_3B-TF), de um modo vantajoso, à temperatura ambiente.

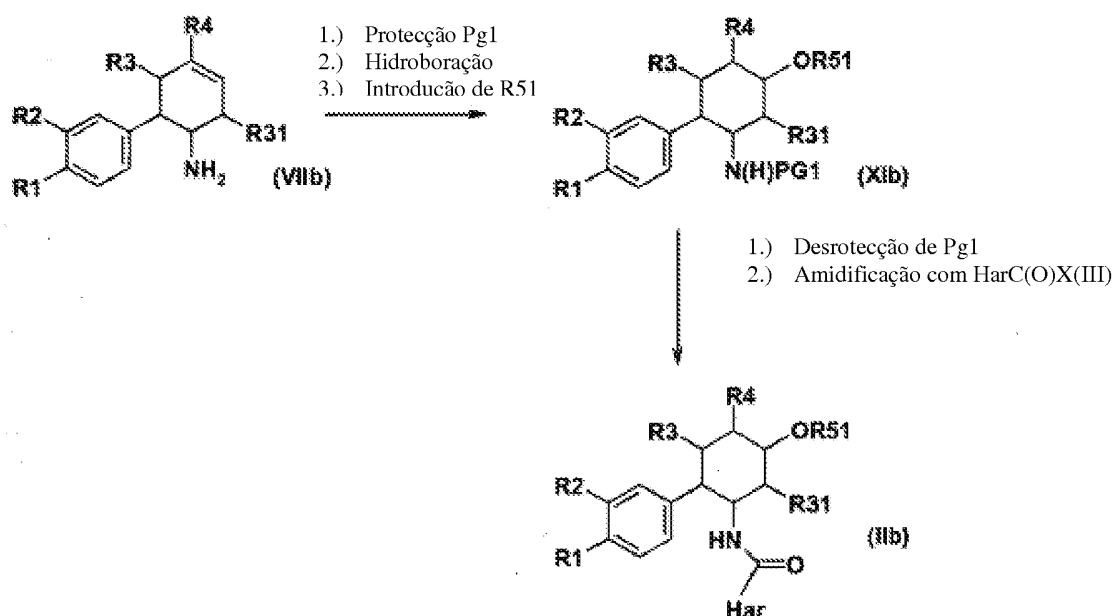
Os compostos obtidos são depois convertidos em compostos da fórmula XIb por introdução do grupo R51, pelo que R51 é diferente de hidrogénio, de um modo análogo, como descrito acima.

No passo de reacção seguinte da via de síntese mostrada no esquema de reacção 6, os compostos da fórmula XIb são

convertidos nos compostos correspondentes da fórmula Iib por desprotecção do grupo protectivo PG1 e amidificação com compostos da fórmula III. As referidas reacções são realizadas de um modo habitual *per se* ou como descrito na especificação desta invenção ou nos seguintes exemplos.

Se necessário, o produto obtido por meio da referida reacção de hidroboração ou, adequadamente, o seu derivado substituído R51, é purificado a partir dos produtos secundários estéreo e/ou regioisómericos resultantes por métodos conhecidos pelo especialista na técnica, tal como e. g., por técnicas de separação cromatográficas.

Esquema reaccional 6:



Opcionalmente, os compostos de fórmula I podem ser também convertidos em compostos adicionais de fórmula I por métodos

conhecidos pelo especialista na técnica. Mais especificamente, por exemplo, a partir de compostos de fórmula I na qual

- a) R41 ou R51 é hidrogénio, os compostos de éster correspondentes podem ser obtidos por reacções de esterificação;
- b) R41 ou R51 é hidrogénio, os compostos de éter correspondentes podem ser obtidos por reacções de eterificação;
- c) R41 ou R51 é um grupo acilo, tal como, e. g., acetilo, os compostos hidroxilo correspondentes podem ser obtidos por reacções de de-esterificação (e. g., saponificação);
- d) R6 e/ ou R7 é cloro, compostos adicionais de fórmula I podem ser obtidos por meio de reacções de substituição nucleofílica com nucleófilos N, S ou O;
- e) R6 é um grupo éster, o ácido carboxílico correspondente pode ser obtido por meio de saponificação
- f) R6 é um grupo ciano, os compostos éster correspondentes podem ser obtidos por meio de alcoólise e depois hidrólise, e. g., em meio ácido, dos ésteres imino intermediários resultantes.
- g) R6 é um grupo ciano, os compostos ácido correspondentes podem ser obtidos por meio de alcoólise e depois hidrólise, e. g., em meio básico, dos ésteres imino intermediários resultantes.

Os métodos mencionados acima a), b), c), d), e.), f.) e g.) são convenientemente realizados analogamente aos métodos conhecidos pelo especialista na técnica ou como descrito a título exemplificativo nos seguintes exemplos.

Opcionalmente, os compostos da fórmula I podem ser convertidos nos seus sais ou, opcionalmente, os sais dos compostos da fórmula I podem ser convertidos nos compostos livres.

Além disso, os compostos da fórmula I podem ser convertidos, opcionalmente, nos seus N-óxidos, por exemplo, com a ajuda de peróxido de hidrogénio em metanol ou com a ajuda de ácido m-cloroperoxibenzóico em diclorometano. Com base no seu conhecimento especializado, o especialista na técnica está familiarizado com as condições reacionais que são especificamente necessárias para realizar a N-oxidação.

Além do mais, é conhecido para o especialista na técnica que se existir um número de centros reactivos num composto de partida ou intermediário pode ser necessário bloquear temporariamente um ou mais centros reactivos com grupos de protecção a fim de permitir que uma reacção ocorra especificamente no centro reaccional desejado. Uma descrição detalhada para a utilização de um grande número de grupos de protecção comprovados encontra-se, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. Greene e P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3^a Ed.) ou em "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

As substâncias de acordo com a invenção são isoladas e purificadas de um modo conhecido *per se*, por exemplo, destilando o solvente sob pressão reduzida e recristalizando o resíduo obtido de um solvente adequado ou submetendo-o a um dos métodos de purificação correntes, tal como, por exemplo, cromatografia em coluna sobre um material de suporte adequado.

Os sais são obtidos dissolvendo o composto livre num solvente adequado (e. g., uma cetona, tal como acetona, metiletilcetona ou metilisobutilcetona, um éter, tal como éter dietílico, tetra-hidrofurano ou dioxano, um hidrocarboneto clorado, tal como cloreto de metileno ou clorofórmio, ou um álcool alifático de baixo molecular peso, tal como etanol ou isopropanol), o qual contém o ácido ou base desejado, ou ao qual é depois adicionado o ácido ou base desejado. Os sais são obtidos filtrando, reprecipitando, precipitando com um não-solvente para o sal de adição ou evaporando o solvente. Os sais obtidos podem ser convertidos nos compostos livres, os quais podem, por sua vez, ser convertidos em sais, por alcalinização ou por acidificação. Deste modo, os sais farmacologicamente inaceitáveis podem ser convertidos em sais farmacologicamente aceitáveis.

Os solvatos ou, particularmente, os hidratos dos compostos de acordo com esta invenção, podem ser preparados de um modo conhecido *per se*, e. g., na presença do solvente apropriado. Os hidratos podem ser obtidos a partir de água ou de misturas de água com solventes orgânicos polares (por exemplo, álcoois, e. g., metanol, etanol ou isopropanol, ou cetonas, e. g., acetona).

De um modo adequado, as conversões mencionadas nesta invenção podem ser realizadas de modo análogo ou semelhante aos métodos que são familiares *per se* para o especialista na técnica.

O especialista na técnica sabe, com base no seu conhecimento e com base nas vias de síntese que são mostradas e

descritas na descrição desta invenção, como encontrar outras vias de síntese possíveis para os compostos da fórmula I. Todas estas outras vias de síntese possíveis também fazem parte desta invenção.

Tendo descrito a invenção em detalhe, o âmbito da presente invenção não está limitada apenas às características ou formas de realização descritas. Como será aparente aos especialistas na técnica, modificações, analogias, variações, derivações, homologias e adaptações à invenção descrita podem ser realizadas com base no conhecimento da técnica e/ou, particularmente, na base na divulgação (e. g., a divulgação explícita, implícita ou inerente) da presente invenção sem se afastar do espírito e âmbito desta invenção, como definido pelo âmbito das reivindicações fixas.

Os exemplos seguintes servem para ilustrar a invenção. Do mesmo modo, outros compostos da fórmula I, cuja preparação não é explicitamente descrita, podem ser preparados de um modo análogo ou semelhante ou de uma maneira familiar *per se* para o especialista na técnica utilizando técnicas de processo correntes.

Quaisquer ou todos os compostos que são mencionados como compostos finais nos exemplos seguintes bem como os seus sais, N-óxidos e sais dos N-óxidos, são um objecto preferido da presente invenção.

Nos exemplos, p.f. significa ponto de fusão, h significa hora(s), min significa minutos, R_f significa factor de retenção em cromatografia em camada fina, p.s. significa ponto de sinterização, FE significa fórmula empírica, PM significa peso

molecular, MS significa espectro de massa, M significa ião molecular, enc. significa encontrado, calc. significa calculada, as outras abreviaturas têm os seus significados habituais *per se* para o especialista.

De acordo com a prática comum em estereoquímica, os símbolos RS e SR são utilizados para denotar a configuração específica de cada um dos centros quirais de um racemato. Em mais pormenor, por exemplo, o termo "(2RS,4aRS,10bRS)" significa um racemato (mistura racémica) compreendendo o enantiómero possuindo a configuração (2R,4aR,10bR) e o outro enantiómero possuindo a configuração (2S,4aS,10bS).

Exemplos

Compostos Finais

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

São adicionados 423 mg de éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético (Exemplo 1A) dissolvidos em 1 mL de diclorometano e 9 mL de metanol a 152 mg de carbonato de cézio e a solução é agitada durante 19 h. A mistura reaccional é adsorvida a sílica gel e purificada por cromatografia flash para dar 229 mg do composto em epígrafe como uma espuma incolor.

FE: C₂₃H₂₈N₂O₅; PM: calc.: 412,49

MS: enc.: 413,3 (MH⁺)

Partindo dos compostos éster apropriados, os quais são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos 18 a 34), ou que podem ser preparados de um modo conhecido ao especialista na técnica ou análoga ou similarmente aos exemplos aqui descritos são obtidos os compostos 2 a 17 seguintes e também, adicionalmente relevante, compostos semelhantes não explicitamente descritos de acordo com o procedimento como no Exemplo 1.

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

FE: C₂₀H₂₅N₃O₃; PM: calc.: 355,44

MS: enc.: 356,3 (MH⁺)

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

FE: C₂₄H₂₅N₃O₃S; PM: calc.: 435,55

MS: enc.: 436,2 (MH⁺)

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

FE: C₁₉H₂₂N₂O₄; PM: calc.: 342,4

MS: enc.: 343,2 (MH⁺)

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

FE: C₂₀H₂₂N₂O₃; PM: calc.: 338,41

MS: enc.: 339,4 (MH⁺)

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

FE: C₂₀H₂₂N₂O₃; PM: calc.: 338,41

MS: enc.: 339,3 (MH⁺)

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

FE: C₂₄H₂₉N₃O₄; PM: calc.: 423,52

MS: enc.: 424,4 (MH⁺)

**8. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-9-(1,1-
difluoro-metoxi)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-
2-ol**

FE: C₂₁H₁₉F₂N₃O₄; PM: calc.: 415,4

MS: 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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₂H₂₁F₂N₃O₄; PM: calc.: 429,43

MS: enc.: 416,3 (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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₁H₁₉F₂N₃O₄; PM: calc.: 415,4

MS: enc.: 416,3 (MH⁺)

11. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₄H₂₇F₂NO₅; PM: calc.: 409,49

MS: enc.: 410,3 (MH⁺)

12. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₃H₂₅F₂NO₅; PM: calc.: 395,46

MS: enc.: 496,2 (MH⁺)

13. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzotiazol-6-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₃H₂₄F₂N₂O₃S; PM: calc.: 408,52

MS: enc.: 409,2 (MH⁺)

14. (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-Dimetoxi-6-quinolin-6-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₄H₂₄N₂O₃; PM: calc.: 388,47

MS: 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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₂H₂₁F₂NO₃; PM: calc.: 317,41

MS: enc.: 418,4 (MH⁺)

16. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

FE: C₂₂H₂₃F₂N₃O₄; PM: calc.: 393,45

MS: 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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

São suspensos 1,67 g de pentacloreto de fósforo em 5 mL de diclorometano. São adicionados 1,227 g de éster (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)metanoil]amino}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)ciclo-hexílico do ácido acético em bruto (composto A1) dissolvido em 15 mL de diclorometano e a mistura reaccional agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura reaccional é arrefecida com um banho de gelo e são adicionados 20 mL de trietilamina, em seguida, cuidadosamente 10 mL de água com agitação vigorosa. A camada orgânica é separada, concentrada e o produto em bruto purificado por cromatografia flash para dar 715 mg do composto em epígrafe.

FE: C₂₅H₃₀N₂O₆; PM: calc.: 454,53

MS: enc.: 455,2 (MH⁺)

Partindo dos compostos de partida apropriados, os quais são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos A2 a A17), ou que podem ser preparados de um modo conhecido pelo especialista na técnica ou de forma análoga ou semelhante aos exemplos aqui descritos, são obtidos os compostos 19 a 34 e também outros compostos semelhantes relevantes, não explicitamente descritos, de acordo com o procedimento do Exemplo 18. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser

realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., tetracloreto de estanho.

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

FE: C₂₂H₂₇N₃O₄; PM: calc.: 397,48

MS: enc.: 398,2 (MH⁺)

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

FE: C₂₆H₂₇N₃O₄S; PM: calc.: 477,59

MS: enc.: 478,2 (MH⁺)

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

FE: C₂₁H₂₄N₂O₅; PM: calc.: 384,44

MS: enc.: 385,2 (MH⁺)

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

FE: C₂₂H₂₄N₂O₄; PM: calc.: 380,45

MS: enc.: 381,3 (MH⁺)

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

FE: C₂₂H₂₄N₂O₄; PM: calc.: 380,45

MS: enc.: 381,3 (MH⁺)

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

FE: C₂₆H₃₁N₃O₅; PM: calc.: 465,44

MS: enc.: 466,4 (MH⁺)

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

FE: C₂₃H₂₁F₂N₃O₅; PM: calc.: 457,44

MS: enc.: 458,2 (MH⁺)

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

FE: C₂₄H₂₃F₂N₃O₅; PM: calc.: 471,46

MS: enc.: 472,2 (MH⁺)

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

FE: C₂₃H₂₁F₂N₃O₅; PM: calc.: 457,44

MS: enc.: 458,2 (MH⁺)

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

FE: C₂₆H₂₉F₂NO₆; PM: calc.: 451,52

MS: enc.: 452,3 (MH⁺)

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

FE: C₂₅H₂₇NO₆; PM: calc.: 437,5

MS: enc.: 438,2 (MH⁺)

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

FE: C₂₅H₂₆N₂O₄S; PM: calc.: 450,56

MS: enc.: 451,2 (MH⁺)

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

FE: C₂₆H₂₆N₂O₄; PM: calc.: 430,51

MS: enc.: 431,3 (MH⁺)

32. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₄H₂₃FNO₆; PM: calc.: 459,48

MS: enc.: 460,3 (MH⁺)

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

FE: C₂₄H₂₅N₃O₅; PM: calc.: 435,48

MS: enc.: 436,3 (MH⁺)

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

FE: C₂₂H₂₇N₃O₄; PM: calc.: 397,48

MS: enc.: 398,2 (MH⁺)

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

São agitados 532 mg de éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(6-ciano-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético composto 44) e 428 mg de carbonato de cézio em 10 mL de metanol (opcionalmente 2 mL de diclorometano podem ser adicionados) durante 19 h. O solvente é removido e o resíduo purificado por cromatografia para dar 434 mg do correspondente éster imino (massa calc. 409,49, enc.: 410,3 (MH⁺)).

183 mg do éster imino são dissolvidos em 15 mL de HCL 1 M e agitados durante 5 h. É adicionado Na₂HPO₄ (pH = 10-11) e extraído com diclorometano. Após secar, (Na₂SO₄) o solvente é removido para dar 161 mg do composto em epígrafe como uma espuma incolor.

FE: C₂₂H₂₇N₃O₄; PM: calc.: 410,47

MS: enc.: 411,13 (MH⁺)

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

Partindo do composto 45, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₃H₂₆F₂N₂O₅; PM: calc.: 448,47

MS: enc.: 449,3 (MH⁺)

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

Partindo do composto 46, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₃H₂₆F₂N₂O₄; PM: calc.: 418,44

MS: enc.: 419,2 (MH⁺)

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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto 47, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₅H₂₉F₂N₃O₄; PM: calc.: 473,52

MS: enc.: 474,3 (MH⁺)

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

Partindo do composto 48, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₁H₂₂F₂N₂O₃; PM: calc.: 388,42

MS: enc.: 389,3 (MH⁺)

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

Partindo do composto 49, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: $C_{21}H_{22}F_2N_2O_3$; PM: calc.: 349,46

MS: enc.: 450,2 (MH^+)

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

Partindo do composto 50, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: $C_{23}H_{26}F_2N_2O_5$; PM: calc.: 448,47

MS: enc.: 449,3 (MH^+)

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

Partindo do composto 51, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: $C_{22}H_{26}N_2O_5$; PM: calc.: 398,46

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

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

Partindo do composto 52, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; PM: calc.: 398,46

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

Partindo dos compostos de partida correspondentes, que estão mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos A18 a A26), os seguintes compostos 44 a 52 são obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 18. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis tal como, e. g., cloridrato de estanho.

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

FE: $C_{24}H_{25}N_3O_4$; PM: calc.: 419,48

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

FE: $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6$; PM: calc.: 490,51

MS: enc.: 491,2

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

FE: $C_{24}H_{26}F_2N_2O_5$; PM: calc.: 460,48

MS: enc.: 461,2

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

FE: $C_{27}H_{31}F_2N_3O_5$; PM: calc.: 516,56

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

FE: $C_{23}H_{24}F_2N_2O_4$; PM: calc.: 430,46

MS: enc.: 431,3

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

FE: $C_{24}H_{27}F_2N_3O_6$; PM: calc.: 491,50

MS: enc.: 492,2

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

FE: C₂₅H₂₈F₂N₂O₆; PM: calc.: 490,51

MS: enc.: 491,3

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

FE: C₂₄H₂₈N₂O₆; PM: calc.: 440,5

MS: enc.: 441,3

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

FE: C₂₅H₃₀N₂O₆; PM: calc.: 454,53

MS: 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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto 54, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_5$; PM: calc.: 482,92

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

54. (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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto A27 o composto em epígrafe é obtido de acordo com o procedimento como no Exemplo 18. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., cloridrato de estanho

FE: $C_{25}H_{27}ClF_2N_2O_6$; PM: calc.: 524,95

MS: enc.: 525,3

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

Partindo do composto 68, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: $C_{20}H_{23}N_3O_3$; PM: calc.: 353,42

MS: enc.: 354,3

56. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto 69, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₄H₂₆N₄O₃; PM: calc.: 418,5

MS: enc.: 419,4

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -84^{\circ}$

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

Partindo do composto 70, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₆H₃₃N₃O₃; PM: calc.: 435,57

MS: enc.: 436,4

58. Éster metílico do ácido 6-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-nicotínico

Partindo do composto 71, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₃H₂₆N₂O₅; PM: calc.: 410,47

MS: enc.: 411,3

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -82^{\circ}$

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

Partindo do composto 72, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₁H₂₅N₃O₄; PM: calc.: 383,45

MS: 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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto 73, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₃H₂₉N₃O₆; PM: calc.: 443,5

MS: enc.: 444,3

61. 2R,4aR,10bR)-6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto 74, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₂H₂₇N₃O₅; PM: calc.: 413,48

MS: enc.: 414,3

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

Partindo do composto 75, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₁H₂₅N₃O₃; PM: calc.: 367,45

MS: enc.: 368,3

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

Partindo do composto 76, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₂H₂₇N₃O₅; PM: calc.: 413,48

MS: enc.: 414,3

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

64. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto 77, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₄H₂₆N₄O₃; PM: calc.: 418,5

MS: enc.: 419,3

65. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto 78, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₀H₂₃N₃O₃; PM: calc.: 353,42

MS: enc.: 354,3

66. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto 79, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₃H₂₆N₄O₃; PM: calc.: 406,49

MS: enc.: 407,2

$[\alpha]^{20}_D = -88^\circ$

67. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo do composto 80, o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₅H₃₀N₄O₄; PM: calc.: 450,54

MS: enc.: 451,4 (MH⁺)

Partindo dos compostos de partida correspondentes, que estão mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos A28 a A40), os seguintes compostos 68 a 80 são obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 18. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., cloridrato de estanho

68. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₂H₂₅N₃O₄; PM: calc.: 395,46

MS: enc.: 396,3

69. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₆H₂₈N₄O₄; PM: calc.: 460,54

MS: enc.: 461,3

70. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₈H₃₅N₃O₄; PM: calc.: 477,61

MS: enc.: 478,4

71. Éster metílico do ácido 6-((2R,4aR,10bR)-2-Acetoxi-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-nicotínico

FE: C₂₅H₂₈N₂O₆; PM: calc.: 452,51

MS: enc.: 453,3

72. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₃H₂₇N₃O₅; PM: calc.: 425,49

MS: enc.: 426,3

73. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₅H₃₁N₃O₇; PM: calc.: 485,54

MS: enc.: 486,3

74. Éster (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₄H₂₉N₃O₆; PM: calc.: 455,52

MS: enc.: 456,3

75. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(5-metil-pirazin-2-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₃H₂₇N₃O₄; PM: calc.: 409,49

MS: enc.: 410,3

76. Éster (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₄H₂₉N₃O₆; PM: calc.: 455,52

MS: enc.: 456,3

77. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₆H₂₈N₄O₄; PM: calc.: 460,55

MS: enc.: 461,3

78. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₂H₂₅N₃O₄; PM: calc.: 395,46

MS: enc.: 396,3

79. Éster (2R, 4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-2-ílico do ácido acético

FE: C₂₅H₂₈N₄O₄; PM: calc.: 448,53

MS: enc.: 449,3

80. Éster (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-ílico do ácido acético

FE: C₂₇H₃₂N₄O₅; PM: calc.: 492,58

MS: enc.: 493,4

81. (2S, 4aS, 10bS)-6-(2, 6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

O composto em epígrafe pode ser obtido por separação cromatográfica do correspondente racemato (Exemplo 1) utilizando uma coluna como descrito abaixo no final do capítulo "Compostos finais".

FE: C₂₃H₂₈N₂O₅; PM: calc.: 412,49

MS: enc.: 413,3

82. (2R, 4aR, 10bR)-6-(2, 6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8 metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

A partir do composto 83 o composto em epígrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1. Alternativamente, o título em epígrafe pode ser obtido por separação cromatográfica do correspondente racemato (Exemplo 1) utilizando uma coluna como descrito abaixo no final do capítulo "Compostos finais".

FE: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; PM: calc.: 412,49

MS: enc.: 413,3

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

Partindo do composto A25, o composto em epígrafe é obtido de acordo com o procedimento no Exemplo 1A. Se for necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., tetracloroeto de estanho.

FE: $C_{25}H_{30}N_2O_6$; PM: calc.: 454,53

MS: enc.: 455,3

84. (3SR, 4aRS, 10bRS)-8, 9-Dimetoxi-6-piridin-3-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-3-ol

A partir do composto 85 o composto em epigrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₀H₂₂N₂O₃; PM: calc.: 338,41

MS: enc.: 339,3

85. Éster (3SR, 4aRS, 10bRS)-8, 9-dimetoxi-6-piridin-3-il-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-3-ílico do ácido acético

Partindo do composto A42, o composto em epígrafe é obtido de acordo com o procedimento no Exemplo 1A. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., tetracloreto de estanho.

FE: C₂₂H₂₄N₂O₄; PM: calc.: 380,45

MS: enc.: 381,3

86. (2R, 4aR, 10bR)-6-(4-Cloro-2, 6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

A partir do composto 87 o composto em epigrafe é obtido de um modo análogo como descrito para o Exemplo 1.

FE: C₂₃H₂₇ClN₂O₅; PM: calc.: 446,94

MS: enc.: 447,3

87. Éster (2R,4aR,10bR)-6-(4-cloro-2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

A partir do composto A41 o composto em epigrafe é obtido de acordo com o procedimento como no exemplo 83 como produto secundário.

FE: $C_{25}H_{29}ClN_2O_6$; PM: calc.: 488,97

MS: enc.: 489,2

Partindo dos compostos éster apropriados, os quais são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos 96 a 103), ou que podem ser preparados de um modo conhecido ao especialista na técnica ou análoga ou similarmente aos exemplos aqui descritos são obtidos os compostos 88 a 95 seguintes e também, adicionalmente relevante, compostos semelhantes não explicitamente descritos de acordo com o procedimento como no Exemplo 1.

88. (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$

Calc.: 433,96

Encontrado (MH^+): 434,2 e 436,2

91. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{22}H_{27}ClN_4O_3$

Calc.: 430,94

Encontrado (MH^+): 431,3 e 433,2

95. (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-Dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{23}H_{30}N_4O_4$

Calc.: 426,52

Encontrado (MH^+): 427,3

Partindo dos compostos de partida correspondentes, que são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos A43 a A50), os compostos 96 a 103 seguintes são obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 18. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., tetracloreto de estanho.

96. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{28}N_2O_4S$

Calc.: 440,57

Encontrado (MH^+): 441,2

97. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{29}N_3O_4S$

Calc.: 455,58

Encontrado (MH^+): 456,2

98. Éster (2R,4aR,10bR)-6-(5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{23}H_{26}ClN_3O_4S$

Calc.: 476,00

Encontrado (MH^+): 476,2 e 478,1

99. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424,50

Encontrado (MH^+): 425,3

100. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424,50

Encontrado (MH^+): 425,3

101. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424,50

Encontrado (MH^+): 425,2

102. Éster (2R, 4aR, 10bR)-6-(4-cloro-2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

O composto em título é obtido a partir do composto A50 sob as condições de ciclização utilizadas.

$C_{24}H_{29}ClN_4O_4$

Calc.: 472,98

Encontrado (MH^+): 473,3 e 475.2

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

$C_{25}H_{32}N_4O_5$

Calc.: 468,56

Encontrado (MH^+): 469,3

Partindo dos compostos éster apropriados, os quais são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos 111 a 117), ou que podem ser preparados de um modo conhecido ao especialista na técnica ou análoga ou similarmente aos exemplos aqui descritos, os compostos 104 a 110 seguintes podem ser obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 1.

104. (2R, 4aR, 10bR)-6-(4, 6-Dietoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{22}H_{28}N_4O_3$

Calc.: 396, 49

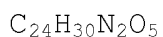
Encontrado (MH^+): 397, 3

107. (2R, 4aR, 10bR)-6-(5, 6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{23}H_{28}N_2O_5$

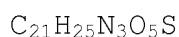
Calc.: 412, 49

108. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-6-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol



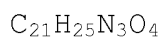
Calc.: 426,52

109. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol



Calc.: 399,52

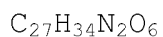
110. 5-((2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-pirimidin-2-ona



Calc.: 383,45

Partindo dos compostos de partida correspondentes, os quais são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos A51 a A57), os compostos seguintes 111 a 117 podem ser obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 18. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., tetracloreto de estanho.

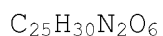
111. Éster (2R, 4aR, 10bR)-6-(4, 6-dietoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético



Calc.: 482,58

Encontrado (MH^+): 483,3

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



Calc.: 454,53

Encontrado (MH^+): 455,3

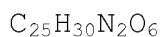
113. Éster (2R, 4aR, 10bR)-6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético



Calc.: 438,53

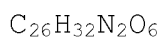
Encontrado (MH^+): 439,3

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



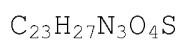
Calc.: 454,53

115. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-6-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético



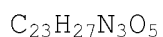
Calc.: 468,55

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



Calc.: 441,55

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



Calc.: 425,49

Partindo dos compostos éster apropriados, os quais são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos 121 a 123), ou que podem ser preparados de um modo conhecido ao especialista na técnica ou análoga ou similarmente aos exemplos aqui descritos, os compostos 118 a 120 seguintes podem ser obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 1.

118. (2R, 4aR, 10bR)-9-Etoxi-6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{22}H_{27}N_3O_5$

Calc.: 413,48

Encontrado (MH^+): 414,3

Partindo dos compostos de partida correspondentes, os quais são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos A58 a A60), os compostos seguintes 121 a 123 podem ser obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 18. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., tetracloreto de estanho.

121. Éster (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{23}H_{26}N_2O_5$

Calc.: 410,47

Encontrado (MH^+): 411,3

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

$C_{24}H_{29}N_3O_6$

Calc.: 455,52

Encontrado (MH^+): 456,3

123. Éster (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{29}N_3O_6$

Calc.: 455,52

Encontrado (MH^+): 456,3

Partindo dos compostos éster apropriados, os quais são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos 143 a 160), ou que podem ser preparados de um modo conhecido ao especialista na técnica ou análoga ou similarmente aos exemplos aqui descritos, os compostos 124 a 142 seguintes podem ser obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 1.

124. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-piridin-4-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{21}H_{24}N_2O_3$

Calc.: 352,44

Encontrado (MH^+): 353,3

126. (2RS,4aRS,10bRS)-9-Etoxi-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{22}H_{24}F_2N_2O_5$

Calc.: 434,44

Encontrado (MH^+): 435,2

129. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$

Calc.: 415,4

Encontrado (MH^+): 416,3

130. (2RS,4aRS,10bRS)-6-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{22}H_{27}N_3O_5$

Calc.: 413,48

Encontrado (MH^+): 412,2

131. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-Cloro-2,6-bis-dimetilamino-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-di-hidro-2H-
benzo[1,4]oxazin-7-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-
hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

$C_{23}H_{27}ClN_2O_5$

Calc.: 446,94

Encontrado (MH^+): 447,3

Partindo, a não ser que seja mencionado de outro modo, dos compostos de partida correspondentes, os quais podem ser preparados de um modo conhecido ao especialista na técnica análoga ou similarmente aos compostos de partida aqui descritos abaixo, os compostos 143 a 160 seguintes podem ser obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 18. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., tetracloroeto de estanho.

143. Éster (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-piridin-4-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{23}H_{26}N_2O_4$

Calc.: 394,47

Encontrado (MH+): 395,3

144. Éster (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{23}H_{26}N_2O_4$

Calc.: 394,47

Encontrado (MH+): 395,3

145. Éster (2RS, 4aRS, 10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{27}H_{33}N_3O_5$

Calc.: 479,58

Encontrado (MH+): 480,4

146. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-difluoro-metoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{26}F_2N_2O_6$

Calc.: 476,48

Encontrado (MH+): 477,4

147. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-difluoro-metoxi)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{26}F_2N_2O_6$

Calc.: 476,48

Encontrado (MH+): 477,3

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

149. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{29}N_3O_6$

Calc.: 455,52

Encontrado (MH+): 456,2

150. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-cloro-2,6-bis-dimetilamino-pirimidin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

O composto em epigrafe é obtido a partir do éster (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(bis-dimetilamino-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético sob as condições de ciclização utilizadas.

$C_{26}H_{34}ClN_5O_4$

Calc.: 516,04

Encontrado (MH+): 516,3/518,3

151. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{22}H_{25}N_3O_4$

Calc.: 395,46

Encontrado (MH+): 396,2

152. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{22}H_{25}N_3O_4$

Calc.: 395,46

Encontrado (MH+): 396,2

153. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-cloro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

O composto em epigrafe é obtido a partir do éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético sob as condições de ciclização utilizadas.

$C_{27}H_{31}ClN_2O_5$

Calc.: 499,01

Encontrado (MH+): 499,2/501,2

154. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{26}H_{28}N_4O_4$

Calc.: 460,54

Encontrado (MH+): 461,3

155. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{26}H_{28}N_4O_4$

Calc.: 460,54

Encontrado (MH+): 461,3

156. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-6-benzo[1,2,3]tiadiazol-5-il-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{25}N_3O_4S$

Calc.: 451,55

Encontrado (MH+): 452,1

157. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-3-il]-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{29}H_{37}N_3O_4$

Calc.: 491,64

Encontrado (MH+): 492,3

158. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{24}H_{28}N_2O_5$

Calc.: 424,5

Encontrado (MH+): 425,2

159. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{25}H_{28}N_4O_4$

Calc.: 448,53

Encontrado (MH+): 449,2

160. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-etoxi-8-metoxi-6-quinoxalin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{26}H_{27}N_3O_4$

Calc.: 445,52

Encontrado (MH+): 446,3

Partindo dos compostos éster apropriados, os quais são mencionados ou descritos explicitamente abaixo (compostos 163 a 164), ou que podem ser preparados de um modo conhecido ao especialista na técnica ou análoga ou similarmente aos exemplos aqui descritos, os compostos 161 a 162 seguintes podem ser obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 1.

161. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-Difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Partindo dos compostos de partida correspondentes, os quais podem ser preparados de um modo conhecido ao especialista na técnica - análoga ou similarmente aos compostos de partida aqui descritos abaixo, os compostos 163 a 164 seguintes podem ser obtidos de acordo com o procedimento como no Exemplo 18. Se necessário, a reacção de ciclização pode ser realizada na presença de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, tal como, e. g., tetracloreto de estanho.

163. Éster (2RS, 4aRS, 10bRS)-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-piridin-3-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

$C_{22}H_{22}F_2N_2O_4$

Calc.: 416,43

Encontrado (MH+): 417,3

164. Éster (2RS, 4aRS, 10bRS)-8-(1,1-difluoro-metoxi)-9-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do 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-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-piridina-2-carboxílico

Analogamente ao descrito para o Exemplo 35, o éster (2R,4aR,10bR)-6-(6-ciano-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acídico é convertido, num primeiro passo, no éster imino correspondente éster 5-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-piridina-2-catboxímidico do ácido metílico.

Num segundo passo, 443 mg (1,08 mmol) de éster 5-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-piridina-2-carboxímidico do ácido metílico são dissolvidos em 3 mL de THF. Uma solução de 51 mg (2,16 mmol) de LiOH.H₂O é adicionado e a solução agitada, a 60 °C, durante 18 horas. O pH é ajustado para 5 utilizando ácido fosfórico e dissódio-hidrogenfosfato. O solvente é removido e o resíduo sólido extraído com clorofórmio/metanol. Após a remoção por filtração e a remoção dos voláteis, 350 mg (82%) do composto em epígrafe é obtido.

C₂₂H₂₄N₂O₅

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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

O composto em epígrafe pode ser obtido por separação cromatográfica do correspondente racemato (Exemplo 42) utilizando uma coluna como descrito abaixo no final do capítulo "Compostos finais".

$C_{22}H_{26}N_2O_5$

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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

O composto em epígrafe pode ser obtido por separação cromatográfica do correspondente racemato (Exemplo 42) utilizando uma coluna como descrito abaixo no final do capítulo "Compostos finais".

$C_{22}H_{26}N_2O_5$

Calc.: 398,46

Encontrado (MH+): 399,2

168. Éster (2R, 4aR, 10bR)-6-(6-ciano-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ílico do ácido acídico

Partindo do composto A61 o composto em epígrafe pode ser obtido de forma análoga ao Exemplo 44.

169. (3SR,4aRS,10bRS)-6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-3-ol

Partindo do composto 170 o composto em epígrafe pode ser obtido de forma análoga ao Exemplo 1.

170. Éster (3SR,4aRS,10bRS)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-3-ílico do ácido acético

Partindo dos compostos de partida apropriados mencionados acima, o composto em epígrafe pode ser obtido de forma análoga ao exemplo 85.

Partindo dos compostos apropriados mencionados acima e do ácido apropriado podem ser obtidos os sais correspondentes, por exemplo, de acordo com o seguinte procedimento geral, ou de forma análoga ou semelhante ao mesmo:

Cerca de 1 g da base livre é dissolvida em cerca de 10 mL de um solvente adequado à temperatura ambiente. A esta solução é adicionado 1,1 eq. do ácido apropriado numa porção sob agitação. A mistura é agitada, de um dia para o outro, enquanto o sal precipita. O sal é filtrado, lavado com cerca de 2 mL do solvente adequado e seco, de um dia para o outro, a cerca de 50 °C, *in vacuo*. Assim, por exemplo, no caso de ácido clorídrico pode ser adequado um éter ou solvente de tipo álcool (e. g., dioxano, THF, éter dietílico, metanol, etanol ou semelhantes), ou no caso de ácidos orgânicos, tais

como e. g., ácido fumárico, tartárico ou oxoglutárico, um solvente de tipo cetona (e. g., acetona).

Os sais seguintes são obtidos de acordo com o procedimento acima mencionado ou de forma análoga ou semelhante ao mesmo:

Cloridrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Cloridrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

Cloridrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Cloridrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Cloridrato de ((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-ilo-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-ol

Cloridrato de ((2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-1-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Cloridrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(6-metoxi-pirimidin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

Cloridrato de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

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

Cloridrato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

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

Sulfato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-pirimidin-2-ona

Metanossulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Metanossulfonato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Metanossulfonato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Metanossulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Metanossulfonato 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

Metanossulfonato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Metanossulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

Metanossulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(2-Dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Metanossulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Metanossulfonato de (2R,4aR,10bR)-6-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Metanossulfonato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona

Metanossulfonato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Citrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Citrato de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

Citrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Citrato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

L-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

L-Tartrato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol; p.f.: enc.: decomposição começa a 107 °C

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

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

D-Tartrato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-pirimidin-2-ona

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-6-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2-Dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

meso-Tartrato de (2R,4aR,10bR)-6-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

meso-Tartrato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

L-Malato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

L-Malato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol;
p.f.: enc.: decomposição começa a 172 °C

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

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

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

Fumarato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

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

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

Maleinato de (2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Maleinato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Maleinato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Maleinato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

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

Maleinato de 5-((2R,4aR,10bR)-9-etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol; p.f.: enc.: decomposição começa a 110 °C

Oxoglutarato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Oxoglutarato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Oxoglutarato de (2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-pirazin-2-il-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

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

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

Oxalato de (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

Oxalato de (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-9-etoxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-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-hexa-hidro-fenantridin-2-ol

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

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

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

Opcionalmente, os sais acima mencionados podem ser convertidos, num solvente adequado com a ajuda de uma base adequada, nos compostos livres, os quais podem ser isolados de um modo conhecido *per se*.

Separação cromatográfica:

Alternativamente aos procedimentos de síntese descritos acima utilizando compostos de partida enantiomericamente puros, os compostos finais de fórmula I enantiomericamente puro, nos quais R41 ou R51 é hidrogénio, podem ser obtidos a partir dos racematos correspondentes por separação cromatográfica, a qual

pode ser proporcionada com uma ou mais das seguintes colunas quirais:

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

CHIRALPAK® AD 20 µm (285 × 110 mm), 30 °C,
acetonitrilo/isopropanol = 95:5; 570 mL/min, detecção a
250 nm ou 280 nm;

CHIRALPAK® AD 20 µm (250 × 50 mm), temperatura ambiente,
heptano/isopropanol = 95:5, 120 mL/min, detecção a 330 nm;
ou

CHIRALPAK® 50801 20 µm (250 × 50 mm), 25 °C, metanol,
120 mL/min, detecção a 330 nm.

Materiais de partida

A1. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)metanoil]amino}-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

Num balão sob azoto são colocados 555 mg de ácido 2,6-dimetoxinicotínico e 581 mg de cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. São adicionados 778 mg de éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)ciclo-hexílico do ácido acético (composto B1) e 2 mg de 4-dimetilaminopiridina ambos como solução em diclorometano e a solução agitada, durante

1 h, a 40 °C, em seguida 42 h à temperatura ambiente. A reacção é desactivada com 5 mL de água. Após separação das fases a camada orgânica é lavada com 2,5 mL de solução saturada de hidrogenocarbonato de potássio. Depois de secar a camada orgânica com sulfato de magnésio, o solvente é removido para dar 1,227 g do composto em epígrafe em bruto, o qual é utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

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

Partindo dos ácidos heteroaril-carboxílicos comercialmente disponíveis ou conhecidos na técnica apropriados e do composto B1, B2, B3, B4 ou B5 apropriado são obtidos outros compostos de partida relevantes, não explicitamente descritos análogos ao composto A1, os quais são também utilizados para dar, por meio do passo de ciclização acima mencionado, os compostos mencionados acima, de acordo com o procedimento do Exemplo A1.

Os compostos seguintes podem ser preparados a partir dos compostos de partida apropriados mencionados abaixo e dos ácidos heteroaril-carboxílicos comercialmente disponíveis ou conhecidos na técnica apropriados, de um modo de acordo com o Exemplo A1.

A2. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(3-metil-3H-imidazo)-4-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

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

A3. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM: calc.: 495,60 MS: enc: 496,0

A4. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-isoxazol-5-il-metanoil)-amino]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM: calc.: 402,45 MS: enc: 402,8

A5. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-piridin-4-il-metanoil)-amino]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 398,46 MS: enc: 399,2

A6. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-piridin-3-il-metanoil)-amino]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 398,46 MS: enc: 399,2

A7. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{[1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 483,57 MS: enc: 484,4

A8. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 475,45 MS: enc: 475,9

A9. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 489,48 MS: enc: 489,9

A10. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-[3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 475,45 MS: enc: 476,0

A11. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 469,54 MS: enc: 470,1

A12. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 455,51 MS: enc: 456,1

A13. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-benzotiazol-6-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 468,58 MS: enc: 469,0

A14. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[(1-quinolin-6-il-metanoil)-amino]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 448,52 MS: enc: 449,3

A15. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-{[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metanoil]-amino}-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 477,47 MS: enc: 478,0

A16. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-[(1-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-metanoil)-amino]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 453,50 MS: enc: 454,0

A17. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

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

A18. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-{[1-(6-ciano-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

A19. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 508,52 MS: enc: 509,1

A20. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-{[1-(2-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 578,50 MS: enc: 479,1

A21. Éster (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-difluoro-etoxi)-8-metoxi-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-2-ílico do ácido acético

PM calc.: 533,58 MS: enc: 534,3

A22. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-[(1-piridin-3-il-metanoil)-amino]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 448,47

A23. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-4-{[1-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 509,51

A24. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(2,2-difluoro-etoxi)-3-metoxi-fenil]-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 508,52 MS: enc: 509,2

A25. Éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 458,52 MS: enc: 459,1

A26. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

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

A27. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-{5-(2,2-difluoro-etoxi)-2-[1-(2,6-dimetoxi-piridin-4-il)-metanoil]-4-metoxi-fenil}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 508,52

A28. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirimidin-5-il-metanoil)-amino]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 413,48 MS: enc: 414,1

A29. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 478,55

A30. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il-metanoil)-amino]ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 495,62 MS: enc: 496,2

A31. Éster metílico 6-[(1R,2R,4R)-4-acetoxi-2-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexilcarbamoil] do ácido 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}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 443,50 MS: enc: 444,2

A33. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(2,4,6-trimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 503,65 MS: enc: 504,02

A34. Éster (1R,3R,4R)-4-{[1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 473,53 MS: enc: 474,2

A35. Éster (1R,3R,4R)-4-{[1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 427,50 MS: enc: 428,2

A36. Éster (1R,3R,4R)-4-([1-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 473,53 MS: enc: 474,2

A37. Éster (1R,3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 478,58 MS: enc: 479,3

A38. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirazin-2-il-metanoil)-amino]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 413,48 MS: enc: 414,2

A39. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-[(1-pirazin-2-il-metanoil)-amino]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 466,54

A40. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(4-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 510,60 MS: enc: 511,2

A41. Éster (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 472,54 MS: enc: 473,2

A42. Éster (1SR, 3RS, 4RS)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[(1-piridin-3-il-metanoil)-amino]-ciclo-hexílico do ácido acético

PM calc.: 398,46 MS: enc: 399,2

A43. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

A44. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

A45. Éster (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

A46. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(2-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

A47. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

A48. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do 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)-ciclo-hexílico do ácido acético

A50. Éster (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

A51. Éster (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(4,6-dietoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

A52. Éster (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

A53. Éster ((1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

A54. Éster (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(5,6-dimetoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

A55. Éster (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(5-etoxi-6-metoxi-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

A56. Éster acético (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

A57. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-pirimidin-5-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

A58. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{(1-(6-hidroxi-piridin-3-il)-metanoil)-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

A59. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{[1-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-metanoil]-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

A60. Éster (1R, 3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-{(1-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-metanoil)-amino}-ciclo-hexílico do ácido acético

A61. Éster (1R, 3R, 4R)-4-{[1-(6-ciano-piridin-3-il)-metanoil]-amino}-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

Outros compostos de partida relevantes para os exemplos finais mencionados acima podem ser preparados a partir dos compostos de partida apropriados mencionados abaixo e dos ácidos heteroaril-carboxílicos comercialmente disponíveis ou conhecidos na técnica apropriados, de um modo de acordo com o Exemplo A1.

B1. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

Partindo do composto C1 mencionado abaixo, o composto em epígrafe é obtido de forma análoga ao procedimento do Exemplo B2.

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

MS: 308,0 (MH^+)

B1a. Éster (1R, 3R, 4R)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

São suspensos 24,0 g (55,0 mmol) do piroglutamato do composto em epígrafe (composto B1b) em 150 mL de água, são adicionados 100 mL de diclorometano, em seguida solução saturada de $KHCO_3$ até parar a libertação de gás. Após separação das fases, reextracção da camada aquosa e secagem das camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio, o solvente é removido para dar

16,9 g do composto em epígrafe isento de sal. Cromatografia em Coluna Analítica (CHIRALPAK AD-H 250 × 4,6 mm, 5 µ, N° ADH0CE-DB030, Eluente: n-Hexan/iPrOH = 80/20 (v/v) + 0,1% de Dietilamina): Tempo de retenção: 6,54 min

B1b. Éster (1R,3R,4R)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético, [l]oma com ácido L-pirolutâmico

Solução A: 55,2 g (180 mmol) de éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-ciclo-hexílico do ácido acético racémico (composto B1) são dissolvidos em 540 mL de acetato de isopropilo.

Solução B: 18,6 g (144 mmol) de ácido L-pirolutâmico são dissolvidos em 260 mL de isopropanol sob aquecimento, em seguida são cuidadosamente adicionados 290 mL de acetato de isopropilo.

A solução B é adicionada à solução A e deixada durante 48 horas. O sólido é filtrado e lavado com um pouco de acetato de isopropilo para dar, após secagem, 32,48 g de cristais incolores com uma proporção dos enantiômeros de 97:3 em favor do composto em epígrafe.

P.f.: 165-167 °C

B2. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)ciclo-hexílico do ácido acético

Uma solução de 10,37 g de éster (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclo-hexílico do ácido acético (composto C2) em 240 mL de etanol é adicionada a um par zinco-cobre, preparado a partir de 16,8 g de zinco em pó e 920 mg de acetato de cobre(II) mono-hidratado em ácido acético, a suspensão resultante é submetida a refluxo e tratada com 26 mL de ácido acético, 3,2 mL de água e 26 mL de etanol. A mistura resultante é submetida a refluxo durante mais 15 min. O precipitado é filtrado com sucção e o solvente é removido. A purificação cromatográfica sobre sílica gel utilizando uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo/trietilamina na proporção 2/7/1 e concentração das frações de eluato correspondentes proporcionam 5,13 g (55 % do teórico) do composto em epígrafe como um óleo castanho pálido.

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

B3. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[4-(1,1-difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-ciclo-hexílico do ácido acético

Partindo do composto C3 mencionado abaixo, o composto em epígrafe é obtido de forma análoga ao procedimento do Exemplo B2.

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

MS: 330,0 (MH^+)

B4. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclo-hexílico do ácido acético

Partindo do composto C4 mencionado abaixo, o composto em epígrafe é obtido de forma análoga ao procedimento do Exemplo B2.

FE: C₁₆H₂₁F₂NO₄; PM: 329,35

MS: 330,0 (MH⁺)

B5. Éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclo-hexílico do ácido acético

Partindo do composto C5 mencionado abaixo, o composto em epígrafe é obtido de forma análoga ao procedimento do Exemplo B2.

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

O composto em epígrafe é obtido a partir do seu sal de piroglutamato (composto B5b) de forma análoga à descrita para o composto B1a utilizando solução de hidrogenocarbonato de sódio.

B5b. Éster (1R,3R,4R)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil]-ciclo-hexílico do ácido acético, sal com ácido L-piroglutâmico

São dissolvidos 343 mg (1,00 mmol) de éster (1RS,3RS,4RS)-4-amino-3-[3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxifenil]-ciclo-hexílico do ácido acético (composto B5) em 3 mL de isopropanol. É adicionada uma solução de 103 mg (0,80 mmol) de ácido L-piroglutâmico em 2 mL de isopropanol. Depois de filtrar e secar são isolados 162 mg de piroglutamato com uma proporção enantiomérica de 97:3 em favor do composto em epígrafe.

B6. Éster (1SR,3RS,4RS)-3-amino-4-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

São dissolvidos 3,0 g (7,36 mmol) de éster (1SR,3RS,4RS)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)-ciclo-hexílico do ácido acético (composto C6) em 6 mL de HCl 4 M em dioxano e agitados durante 30 min. Após remoção do solvente, o resíduo é dissolvido em diclorometano e são cuidadosamente adicionados 25 mL de solução sat. de NaHCO₃. Após separação das fases, reextracção da camada aquosa e secagem das camadas orgânicas combinadas (Na₂SO₄), o solvente é removido para dar 2,25 g do composto em epígrafe.

FE: C₁₇H₂₅N₀₄; PM: 307,39

MS: 308,1 (MH⁺)

B7. Éster (1SR, 3RS, 4RS)-3-amino-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

O composto em epígrafe pode ser obtido a partir do composto C7 de forma análoga à descrita para o composto B6.

C1. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclo-hexílico do ácido acético

Partindo do composto D1 mencionado abaixo, o composto em epígrafe é obtido de acordo com o procedimento do Exemplo C2.

C2. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclo-hexílico do ácido acético

São dissolvidos 10,18 g de (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclo-hexanol (composto D2) em 100 mL de anidrido acético e a solução é aquecida, a 100 °C, durante 1-2 h. Após remoção do solvente, o resíduo é submetido a cromatografia sobre sílica gel utilizando uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo na proporção de 2/1. A concentração das frações de eluato correspondentes forneceu 10,37 g (89 % do teórico) do composto em epígrafe como um óleo.

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

Partindo dos compostos de partida mencionados abaixo, são obtidos os seguintes de acordo com o procedimento do Exemplo C2:

C3. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-[4-(1,1-difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclo-hexílico do ácido acético

C4. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclo-hexílico do ácido acético

C5. Éster (1RS, 3RS, 4RS)-3-(3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclo-hexílico do ácido acético

C6. Éster (1SR, 3RS, 4RS)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

São dissolvidos 22,64 g (65 mmol) de éster terc-butílico do ácido [(1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hex-3-enil]-carbâmico (composto D6) em 180 mL de THF e são adicionados 50 mL de BH_3 (solução 1 M em THF), gota a gota, (30 min). Depois de agitar, durante 2 h, a mistura é arrefecida utilizando um banho de gelo e é adicionada uma mistura de 30 mL de H_2O_2 (30%) e 60 mL de NaOH aquoso (3 M). A mistura é agitada durante 30 min à temperatura ambiente. São adicionados 400 mL de água e 200 mL de diclorometano. Após separação das fases, reextracção da camada aquosa e secagem das camadas orgânicas combinadas (Na_2SO_4), o solvente é removido e o produto em bruto (23,42 g, mistura dos dois regioisómeros mencionados - 2:1 em favor do composto em epígrafe) é utilizado directamente sem mais purificação.

O material em bruto do anterior é, em seguida, dissolvido em 50 mL de piridina. São adicionados 50 mg de 4-dimetilaminopiridina e 60 mL de anidrido acético e a mistura

agitada, durante 90 min, a 100 °C. Os solventes e o anidrido acético são removidos (solução sat. De NaHCO₃). A purificação por meio de cromatografia produz 9,4 g do composto em epígrafe como uma espuma incolor.

FE: C22 H33 N 06; PM: 407,51

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

C7. Éster (1SR,3RS,4RS)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclo-hexílico do ácido acético

O composto em epígrafe pode ser obtido a partir do composto D7 de forma análoga à descrita para o composto C6.

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

Partindo do composto E1 mencionado abaixo, o composto em epígrafe é obtido de acordo com o procedimento do Exemplo D2.

D2. (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-4-nitrociclo-hexanol

São dissolvidos 10 g de (1RS,3RS,4SR)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclo-hexanol (composto E2) em 170 mL de 1,2-dimetoxietano absoluto. São adicionados, gota a gota, 14,3 mL de uma solução de metanolato de sódio a 30% em metanol. Após adição completa, a agitação é prosseguida, durante 10 min, e é adicionada uma mistura consistindo de ácido fosfórico a 85%

e metanol até pH 1. Ao adicionar solução saturada de hidrogenocarbonato de potássio a suspensão resultante é neutralizada. A mistura é diluída com água e diclorometano, a camada orgânica é separada e extraída com diclorometano. Os solventes são removidos sob pressão reduzida para produzir o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido, o qual cristaliza. O composto em epígrafe é utilizado sem mais purificação no passo seguinte.

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

P.f.: 126-127 °C

Partindo dos compostos de partida apropriados mencionados abaixo são obtidos os seguintes de acordo com o procedimento do Exemplo D2:

D3. (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclo-hexanol

D4. (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclo-hexanol

D5. (1RS,3RS,4RS)-3-(3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclo-hexanol

D6. Éster terc-butílico do ácido [(1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hex-3-enil]-carbâmico

Partindo de (1RS,6RS)-6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hex-3-enilamina (composto E6), o composto em epígrafe é obtido de forma análoga à descrita para o composto D7.

FE: C₂₀ H₂₉ N 04; PM: 347,46,

MS: 370,1 (Mn⁺)

D7. Éster terc-butílico do ácido [(1RS,6RS)-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-ciclo-hex-3-enil]-carbâmico

São agitados 15,18 g (65,06 mmol) de (±)-cis-6-(3,4-dimetoxifenil)-ciclo-hex-3-enilamina (composto E7) e 14,21 g (65,11 mmol) de Boc₂O em diclorometano, durante 2,5 h, em seguida o solvente é removido e o resíduo cristalizado de acetato de etilo/n-heptano para dar 19,1 g do composto em epígrafe.

FE: C₁₉ H₂₇ N 04; PM: 333,43,

MS: 334,2 (MH⁺)

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

Partindo do composto F1 mencionado abaixo, o composto em epígrafe é obtido de acordo com o procedimento do Exemplo E2.

E2. (1RS, 3RS, 4SR)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-4-nitrociclo-hexanol

Sob atmosfera de azoto são dissolvidos 16,76 g de (3RS,4SR)-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrociclo-hexanona (composto F2) em 300 mL de tetra-hidrofurano, a solução é arrefecida, até -78 °C, e são adicionados, gota a gota, 75 mL de solução de tri-sec-butilboro-hidreto de potássio 1 M em tetra-hidrofurano. Depois de agitar durante mais 1 h é adicionada uma mistura consistindo de solução de peróxido de hidrogénio a 30% e solução de tampão de fosfato. A agitação é prosseguida durante mais 10 min, a mistura reaccional é diluída com 400 mL de acetato de etilo e a camada aquosa é extraída com acetato de etilo, as fases orgânicas combinadas são concentradas para dar uma espuma, a qual é purificada por cromatografia sobre sílica gel utilizando uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo na proporção de 1/1 para fornecer 10,18 g (60% do teórico) do composto em epígrafe.

FE: C₁₄H₁₉NO₅; PM: 281,31

MS: 299,1 (MNH₄⁺)

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

P.f.: 139-141 °C

Partindo dos compostos de partida apropriados mencionados abaixo são obtidos os seguintes de acordo com o procedimento do Exemplo E2:

E3. (1RS, 3RS, 4SR)-3-[4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil]-4-nitrociclo-hexanol

E4. (1RS,3RS,4SR)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclo-hexanol

E5. (1RS,3RS,4SR)-3-(3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclo-hexanol

E6. (1RS,6RS)-6-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-ciclo-hex-3-enilamina

Partindo de 2-etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6RS)-6-nitro-ciclo-hex-3-enil)-benzeno (composto F6), o composto em epígrafe é obtido de forma análoga à descrita para o composto E7.

E7. (±)-cis-6-(3,4-Dimetoxifenil)-ciclo-hex-3-enilamina

São dissolvidos 40 g de (±)-cis-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrociclo-hex-4-enil)benzeno (composto F7) em 400 mL de etanol e são adicionados 40 g de zinco em pó. Depois de aquecer até à temperatura de ebulição, são adicionados, gota a gota, 65 mL de ácido acético glacial. Depois disso, a mistura reaccional é filtrada e concentrada. O resíduo é redissolvido em ácido clorídrico diluído e extraído com tolueno. A camada aquosa é alcalinizada utilizando solução de hidróxido de sódio 6 N e extraída várias vezes com tolueno. As fases orgânicas combinadas da extracção alcalina são secas utilizando sulfato de sódio e concentradas. O resíduo é submetido a cromatografia sobre sílica gel. São obtidos 11,5 g do composto em epígrafe.

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

Partindo do composto G1 mencionado abaixo é obtido o composto em epígrafe de acordo com o procedimento do Exemplo F2.

F2. (3RS,4SR)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-4-nitrociclo-hexanona

Numa autoclave são colocados 90,0 g de 3,4-dimetoxi- ω -nitroestireno (composto G2), 90 mL de 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno e 180 mL de tolueno abs., onde a mistura é agitada, a 140 °C, durante 2 dias e em seguida arrefecida. Após adição de 1000 mL de acetato de etilo são adicionados 300 mL de uma solução de ácido clorídrico 2 N sob agitação. As fases são separadas e a camada aquosa é extraída três vezes com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados são lavados com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, secos sobre sulfato de magnésio e os solventes são removidos sob pressão reduzida para dar 150 g do composto em epígrafe em bruto. É realizada purificação adicional por cromatografia sobre sílica gel utilizando éter de petróleo/acetato de etilo na proporção de 1/1 como eluente para dar 81,5 g (67% do teórico) do composto em epígrafe puro.

FE: C₁₄H₁₇NO₅; PM: 279,30

MS: 279 (M⁺), 297,1 (MNH₄⁺)

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

P.f.: 147-148 °C

Partindo dos compostos de partida apropriados mencionados abaixo são obtidos os seguintes de acordo com o procedimento do Exemplo F2:

F3. (3RS,4SR)-3-(4-(1,1-Difluoro-metoxi)-3-metoxi-fenil)-4-nitrociclo-hexanona

F4. (3RS,4SR)-3-[3-(1,1-Difluoro-metoxi)-4-metoxi-fenil]-4-nitrociclo-hexanona

F5. (3RS,4SR)-3-(3-(2,2-Difluoro-etoxi)-4-metoxi-fenil)-4-nitrociclo-hexanona

F6. 2-Etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6RS)-6-nitro-ciclo-hex-3-enil)-benzeno

Partindo de 2-etoxi-1-metoxi-4-((1RS,6SR)-6-nitro-ciclo-hex-3-enil)-benzeno (composto G6), o composto em epígrafe é obtido de forma análoga à descrita para o composto F7.

F7. (±)-cis-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrociclo-hex-4-enil)benzeno

São dissolvidos 10,0 g de (±)-trans-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrociclo-hex-4-enil)benzeno (composto G7) e 20,0 g de hidróxido de potássio em 150 mL de etanol e 35 mL de dimetilformamida. Em seguida é adicionada, gota a gota, uma solução de 17,5 mL de ácido sulfúrico conc. em 60 mL de etanol, de tal forma que a temperatura interna não excede 4 °C. Depois

de agitar, durante 1 h, a mistura é adicionada a 1 L de água gelada, o precipitado é filtrado por sucção, lavado com água e seco, e o produto em bruto é recristalizado em etanol. São obtidos 8,6 g do composto em epígrafe de p.f. 82,5-84 °C.

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

Partindo de compostos de partida conhecidos na técnica, o composto em epígrafe é obtido de acordo com o procedimento do Exemplo G2:

G2. 3,4-Dimetoxi- ω -nitroestireno

São aquecidos até ebulição durante 3-4 h, 207,0 g de 3,4-dimetoxibenzaldeído, 100,0 g de acetato de amônio e 125 mL de nitrometano em 1,0 L de ácido acético glacial. Depois de arrefecer num banho de gelo, o precipitado é filtrado por sucção, lavado com ácido acético glacial e éter de petróleo e seco. P.f.: 140-141 °C. Rendimento: 179,0 g.

Partindo de compostos de partida, que são conhecidos na técnica ou que podem ser obtidos de forma análoga a compostos conhecidos na técnica ou de acordo com procedimentos conhecidos na técnica (tal como, e. g., como descrito no documento WO 95/01338 ou de forma análoga ou semelhante ao mesmo), os compostos seguintes são obtidos de acordo com o procedimento do Exemplo 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

O composto em epígrafe é obtido partindo de 3-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldeído (composto H1) de acordo com o procedimento do Exemplo G2.

P.f.: 164-165 °C

G6. 2-Etoxi-1-metoxi-4-((1R,6SR)-6-nitro-ciclo-hex-3-enil)-benzeno

Partindo de 3-etoxi-4-metoxi- ω -nitroestireno (composto G1), o composto em epígrafe é obtido de forma análoga à descrita para o composto G7.

G7. ($\pm$)-trans-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrociclo-hex-4-enil)benzeno

São suspensos 50,0 g de 3,4-dimetoxi- ω -nitroestireno (composto G2) e 1,0 g (9,1 mmol) de hidroquinona em 200 mL de tolueno abs. e tratados, a -70 °C, com 55,0 g (1,02 mol) de 1,3-butadieno líquido. A mistura é agitada, a 160 °C, durante 6 dias, numa autoclave e, em seguida, arrefecida. Algum do solvente é removido num evaporador rotativo e o precipitado

resultante é filtrado por sucção e recristalizado em etanol.
P.f.: 113,5-115,5°C.

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

Numa autoclave são colocados 10,04 g de isovanilina e 15,5 g de carbonato de potássio. São adicionados 50 mL de DMF bem como 12,44 g de 2-bromo-1,1-difluoroetano. A autoclave é fechada e aquecida, a 60 °C, durante 20 h. Em seguida, os sólidos são filtrados e lavados com 120 mL de DMF. São destilados cerca de 120 mL do solvente e o resíduo vertido sobre 200 mL de gelo/água, onde o produto precipita. Depois de agitar a suspensão espessa durante 30 minutos o produto é filtrado e seco para dar 13,69 g do produto desejado.

P.f.: 66-68 °C

Utilidade comercial

Os compostos de acordo com a invenção têm propriedades farmacológicas úteis, as quais os tornam industrialmente utilizáveis. Como inibidores selectivos da fosfodiesterase de nucleótidos cíclicos (PDE) (especificamente de tipo 4), eles são adequados, por um lado, como agentes terapêuticos brônquicos (para o tratamento de obstruções das vias aéreas por causa da sua acção de dilatação mas também por causa da sua acção de aumento da frequência respiratória ou impulso respiratório) e para a remoção da disfunção erétil por causa da sua acção de dilatação vascular, mas por outro lado, especialmente para o tratamento de distúrbios, em particular, de uma natureza

inflamatória, e. g., das vias aéreas (profilaxia da asma), da pele, do intestino, dos olhos, do SNC e das articulações, os quais são mediados por mediadores, tais como histamina, PAF (factor de activação de plaquetas), derivados do ácido araquidónico, tais como leucotrienos e prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- e gama-interferão, factor de necrose tumoral (TNF) ou radicais livres de oxigénio e proteases. Neste contexto, os compostos de acordo com a invenção distinguem-se por uma toxicidade baixa, uma boa absorção entérica (alta biodisponibilidade), uma grande largura terapêutica e pela ausência de efeitos secundários significativos.

Por causa das suas propriedades de inibição da PDE, os compostos de acordo com a invenção podem ser utilizados em medicina humana e veterinária como agentes terapêuticos, onde podem ser utilizados, por exemplo, para o tratamento e profilaxia das seguintes doenças: distúrbios agudos e crónicos (em particular, inflamatórios e induzidos por alergénios) das vias aéreas de várias origens (bronquite, bronquite alérgica, asma brônquica, enfisema, COPD); dermatoses (especialmente do tipo proliferativo, inflamatório e alérgico), tal como psoríase (vulgaris), eczema de contacto tóxico e alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, Líquen simplex, queimadura solar, prurido na área anogenital, alopecia areata, cicatrizes hipertróficas, lúpus eritematoso discóide, piodermite folicular e disseminada, acne endógena e exógena, acne rosácea e outros distúrbios proliferativos, inflamatórios e alérgicos da pele; distúrbios que se baseiam numa libertação excessiva de TNF e leucotrienos, por exemplo, distúrbios do tipo artrite (artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite e outras condições artríticas), distúrbios do sistema imunitário (SIDA,

esclerose múltipla), reacção do enxerto contra o hospedeiro, rejeição de aloenxertos, tipos de choque (choque séptico, choque de endotoxinas, septicemia gram-negativa, síndrome do choque tóxico e ARDS (síndrome de insuficiência respiratória do adulto)) e também inflamações generalizadas da região gastrointestinal (doença de Crohn e colite ulcerosa); distúrbios que se baseiam em reacções imunológicas falsas, alérgicas e/ou crónicas na região das vias aéreas superiores (faringe, nariz) e as regiões adjacentes (seios paranasais, olhos), tais como rinite/sinusite alérgica, rinite/sinusite crónica, conjuntivite alérgica e também pólipos nasais; mas também distúrbios cardíacos que podem ser tratados com inibidores de PDE, tal como a insuficiência cardíaca ou distúrbios que podem ser tratados por causa da acção relaxante de tecidos dos inibidores de PDE, tal como, por exemplo, disfunção eréctil ou cólicas do rins e dos ureteres relacionadas com cálculos renais. Além disso, os compostos da invenção são úteis no tratamento de diabetes insípida e condições associadas a inibição metabólica cerebral, tais como senilidade cerebral, demência senil (doença de Alzheimer), défice de memória associado a doença de Parkinson ou demência por enfarte múltiplo; e também doenças do sistema nervoso central, tais como depressões ou demência arteriosclerótica; bem como para melhorar a cognição. Além disso, os compostos da invenção são úteis no tratamento de diabetes mellitus, leucemia e osteoporose.

A invenção refere-se, ainda, aos compostos de acordo com a invenção para serem utilizados no tratamento e/ou profilaxia de doenças, especialmente das doenças mencionadas.

A invenção refere-se, também, à utilização dos compostos de acordo com a invenção para a produção de composições

farmacêuticas que são utilizadas para o tratamento e/ou profilaxia das doenças mencionadas.

A invenção refere-se, também, à utilização dos compostos de acordo com a invenção para a produção de composições farmacêuticas para o tratamento de distúrbios que são mediados por fosfodiesterases, em particular distúrbios mediados por PDE4, tais como, por exemplo, aqueles mencionados na especificação desta invenção ou aqueles que são evidentes ou conhecidos pelo especialista.

A invenção refere-se, também, à utilização dos compostos de acordo com a invenção para o fabrico de composições farmacêuticas possuindo actividade inibidora de PDE4.

Além disso, a invenção refere-se a composições farmacêuticas para o tratamento e/ou profilaxia das doenças mencionados compreendendo um ou mais dos compostos de acordo com a invenção.

Além disso, a invenção refere-se, ainda, a composições compreendendo um ou mais compostos de acordo com esta invenção e um transportador farmaceuticamente aceitável. As referidas composições podem ser utilizadas em terapia, tal como, e. g., para o tratamento, prevenção ou melhoria de uma ou mais das doenças acima mencionadas.

Além disso, a invenção refere-se, ainda, a composições farmacêuticas de acordo com esta invenção possuindo actividade inibidora de PDE, particularmente, PDE4.

Adicionalmente, a invenção refere-se a um artigo de fabrico, que compreende material de embalagem e um agente farmacêutico contido no referido material de embalagem, em que o agente farmacêutico é terapeuticamente eficaz para antagonizar os efeitos da fosfodiesterase de nucleótidos cíclicos de tipo 4 (PDE4), melhorando os sintomas de um distúrbio mediado por PDE4 em que o material de embalagem compreende um rótulo ou bula que indica que o agente farmacêutico é útil para prevenir ou tratar distúrbios mediados por PDE4, e em que o referido agente farmacêutico compreende um ou mais compostos de fórmula 1 de acordo com a invenção. O material de embalagem, rótulo e bula de outro modo paralelo ou que se assemelha, é geralmente considerado como material de embalagem, rótulo e bula convencional para produtos farmacêuticos com utilidade relacionada.

As composições farmacêuticas são preparadas por processos que são conhecidos *per se* e familiares do especialista na técnica. Como composições farmacêuticas, os compostos de acordo com a invenção (= compostos activos) são utilizados tal e qual ou, de um modo preferido, em associação com auxiliares farmacêuticos e/ou excipientes adequados, *e. g.*, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, comprimidos ovais, supositórios, adesivos (*e. g.*, como TTS), emulsões, suspensões, geles ou soluções, estando o teor de composto activo vantajosamente entre 0,1 e 95% e onde, pela escolha apropriada dos auxiliares e/ou excipientes, pode ser conseguida uma forma de administração farmacêutica (*e. g.*, uma forma de libertação retardada ou uma forma entérica) exactamente adequada ao composto activo e/ou ao início de acção desejado.

O especialista na técnica está familiarizado com auxiliares, excipientes, transportadores, veículos, diluentes ou adjuvantes que são adequados para as formulações farmacêuticas desejadas por causa do seu conhecimento especializado. Além dos solventes podem ser utilizados gelificantes, bases para pomadas e outros excipientes de composto activo, por exemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, corantes, agentes de complexação ou promotores da penetração.

A administração das composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, pode ser realizada por qualquer modo de administração geralmente aceite, disponível na técnica. Os exemplos ilustrativos de modos de administração adequados incluem administração intravenosa, oral, nasal, parentérica, tópica, transdérmica e rectal. A administração oral é preferida.

Para o tratamento de distúrbios do aparelho respiratório, os compostos de acordo com a invenção são de um modo preferido também administrados por inalação na forma de um aerossol; as partículas de aerossol da composição sólida, líquida ou mista têm, de um modo preferido, um diâmetro de 0,5 a 10 μm , vantajosamente de 2 a 6 μm .

A produção de aerossol pode ser realizada, por exemplo, por atomizadores de jacto impulsioneados por pressão ou atomizadores ultra-sónicos, mas, vantajosamente, por aerossóis calibrados impulsioneados por propulsor ou pela administração sem propulsor de compostos activos micronizados a partir de cápsulas para inalação.

Dependendo do sistema inalador utilizado, além dos compostos activos, as formas de administração contêm adicionalmente os excipientes necessários, tais como, por exemplo, propulsores (e. g., Frigen no caso de aerossóis calibrados), substâncias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, aromatizantes, enchimentos (e. g., lactose no caso de inaladores de pó) ou, se apropriado, outros compostos activos.

Para os fins de inalação, está disponível um grande número de aparelhos com os quais podem ser gerados e administrados aerossóis de tamanho de partícula óptimo, utilizando uma técnica de inalação que é tão directa quanto possível para o doente. Além da utilização de adaptadores (espaçadores, extensores) e recipientes moldados em pêra (e. g., Nebulator[®], Volumatic[®]) e dispositivos automáticos que emitem uma nuvem pulverizada por sopro (Autohaler[®]), no caso de aerossóis calibrados, em particular no caso de inaladores de pó, encontra-se disponível um número de soluções técnicas (e. g., Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®] ou o inalador descrito no Pedido de Patente Europeia EP 0505321) cuja utilização pode permitir uma administração óptima do composto activo.

Para o tratamento de dermatoses, os compostos de acordo com a invenção são, em particular, administrados na forma daquelas composições farmacêuticas que são adequadas para aplicação tópica. Para a produção das composições farmacêuticas, os compostos de acordo com a invenção (= compostos activos) são, de um modo preferido, misturados com auxiliares farmacêuticos adequados e adicionalmente processados para dar formulações

farmacêuticas adequadas. As formulações farmacêuticas adequadas são, por exemplo, pós, emulsões, suspensões, formulações para pulverização, óleos, pomadas, pomadas gordas, cremes, pastas, geles ou soluções.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são preparadas por processos conhecidos *per se*. A dosagem dos compostos activos é realizada na ordem de grandeza habitual para os inibidores de PDE. Assim, as formas para aplicação tópica (tais como pomadas) para o tratamento de dermatoses contêm os compostos activos numa concentração de, por exemplo, 0,1-99%. A dose para administração por inalação situa-se habitualmente entre 0,01 e 3 mg por dia. A dose habitual no caso de terapia sistémica (p.o. ou i.v.) é entre 0,003 e 3 mg/kg por dia. Noutra forma de realização, a dose para administração por inalação é entre 0,1 e 3 mg por dia, e a dose no caso de terapia sistémica (p.o. ou i.v.) é entre 0,03 e 3 mg/kg por dia.

Investigações biológicas

O AMP cíclico segundo mensageiro (cAMP) é bem conhecido por inibir células inflamatórias e imunocompetentes. A isoenzima PDE4 é amplamente expressada nas células envolvidas no início e propagação de doenças inflamatórias (H Tenor e C Schudt, em "Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996) e a sua inibição leva a um aumento da concentração de cAMP intracelular e, desse modo, à inibição da activação celular (JE Souness *et al.*, Immunopharmacology 47: 127-162, 2000).

Foi descrito o potencial anti-inflamatório dos inibidores de PDE4 *in vivo* em vários modelos animais (MM Teixeira, TiPS 18: 164-170, 1997). Para investigar a inibição de PDE4 ao nível celular (*in vitro*) pode ser medida uma grande variedade de respostas pró-inflamatórias. Os exemplos são a produção de superóxido de granulócitos neutrofílicos (C Schudt *et al.*, Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991) ou eosinofílicos (A Hatzelmann *et al.*, Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1995), a qual pode ser medida como quimioluminescência intensificada por luminol ou a síntese do factor de necrose tumoral- α em monócitos, macrófagos ou células dendríticas (Gantner *et al.*, Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1997, e Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1999). Além disso, o potencial imunomodulador dos inibidores de PDE4 é evidente a partir da inibição das respostas de células T como a síntese de citocina ou proliferação (DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1999). As substâncias que inibem a secreção dos mediadores pró-inflamatórios acima mencionados são aquelas que inibem a PDE4. A inibição da PDE4 pelos compostos de acordo com a invenção é, deste modo, um indicador central para a supressão de processos inflamatórios.

Métodos para medir a inibição da actividade da PDE4

A PDE4B2 (GB n° M97515) foi uma oferta do Prof. M. Conti (Stanford University, EUA). Foi amplificada a partir do plasmídeo original (pCMV5) por meio de PCR com iniciadores Rb9 (5'-GCCAGCGTGCAAATAATGAAGG-3') e Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3') e clonada no vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

O baculovírus recombinante foi preparado por meio de reassociação homóloga em células de insecto SF9. O plasmídeo de expressão foi co-transfectado com Bac-N-Blue (Invitrogen, Groningen, NL) ou ADN Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburgo) utilizando um protocolo padrão (Pharmingen, Hamburgo). O sobrenadante de vírus recombinante isento de vírus Wt foi seleccionado utilizando métodos de ensaio em placa. Depois disso, foi preparado sobrenadante de vírus de título elevado amplificando 3 vezes. A PDE foi expressada em células SF21 infectando 2×10^8 células/mL com uma MOI (multiplicidade de infecção) entre 1 e 10 em meio SF900 isento de soro (Life Technologies, Paisley, RU). As células foram cultivadas, a 28 °C, durante 48 - 72 horas, após o que foram sedimentadas durante 5-10 min a 1000 g e 4 °C.

As células de insecto SF21 foram ressuspensas, a uma concentração de aprox. 10^7 células/mL, em tampão de homogeneização (Tris 20 mM, pH 8,2, contendo as seguintes adições: NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, β -mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, Pefablock 0,4 mM, leupeptina 10 μ M, pepstatina A 10 μ M, inibidor de tripsina 5 μ M) gelado (4 °C) e rompidas por aplicação de ultra-sons. O homogenato foi então centrifugado, durante 10 min, a 1000xg e o sobrenadante foi conservado a -80°C até utilização subsequente (ver abaixo). O teor de proteína foi determinado pelo método de Bradford (BioRad, Munique) utilizando BSA como padrão.

A actividade da PDE4B2 é inibida pelos referidos compostos num teste SPA (ensaio de proximidade de cintilação) modificado, fornecido pela Amersham Biosciences (ver instruções

procedimentais "phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, código TRKQ 7090"), realizado em placas microtítulo de 96 poços (MTP). O volume de ensaio é de 100 µL e contém tampão Tris 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg de BSA (albumina de soro bovino)/mL, Mg^{2+} 5 mM, cAMP 0,5 µM (incluindo cerca de 50000 cpm de [3H]cAMP), 1 µL da respectiva diluição da substância em DMSO e PDE recombinante suficiente (sobrenadante 1000×g, ver acima) para garantir que 10-20% do cAMP é convertido nas referidas condições experimentais. A concentração final de DMSO no ensaio (1 % v/v) não afecta substancialmente a actividade da PDE investigada. Após uma pré-incubação de 5 min, a 37 °C, a reacção é iniciada adicionando o substrato (cAMP) e o ensaio é incubado durante mais 15 min; depois disso, ele é parado adicionando esferas de SPA (50 µL). De acordo com as instruções do fabricante, as esferas de SPA foram previamente ressuspensas em água, mas foram em seguida diluídas a 1:3 (v/v) em água; a solução diluída contém também IBMX 3 mM, para garantir uma paragem completa da actividade da PDE. Depois de as esferas terem sido sedimentadas (> 30 min), as MTP são analisadas em dispositivos de detecção de luminescência comercialmente disponíveis. Os valores de IC₅₀ correspondentes dos compostos para a inibição da actividade da PDE são determinados a partir das curvas concentração-efeito por meio de regressão não linear.

Os valores inibitórios representativos determinados para os compostos de acordo com a invenção estão na tabela A seguinte, na qual os números dos compostos correspondem aos números dos Exemplos.

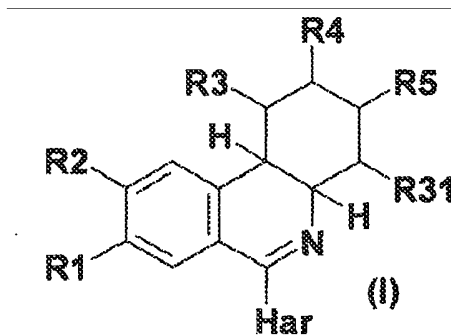
Tabela A

Inibição da actividade da PDE4	
Composto	$-\log IC_{50}$ (mol/L)
1	Os valores inibitórios destes compostos 1 a 16 listados situam-se na gama desde 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, e 82	Os valores inibitórios destes compostos 35 a 40, 52,53, 55 a 67, 70 a 72, e 82 listados situam-se na gama desde 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, e 167	Os valores inibidores destes compostos 86, 88 a 95, 98, 101, 102, 118, 119, 124 a 127, 129 a 141, 145, 156, 158 a 160, 165, e 167 listados situam-se na gama desde 7,02 a 9,4

Lisboa, 18 de Agosto de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



no qual

R1 é metoxilo,

R2 é metoxilo, etoxilo, difluormetoxilo ou
2,2-difluoroetoxilo,

R3 é hidrogénio,

R31 é hidrogénio,

R4 é -O-R41, no qual

R41 é hidrogénio,

R5 é hidrogénio,

Har está substituído com R6 e/ou R7 e é piridinilo,
no qual

R6 é oxo, e

R7 é metilo,

ou um enantiómero, um sal, um N-óxido ou um sal de um
enantiómero ou N-óxido deste composto.

2. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, no qual

R1 é metoxilo,
R2 é metoxilo, etoxilo, difluormetoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo,
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har é 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo,

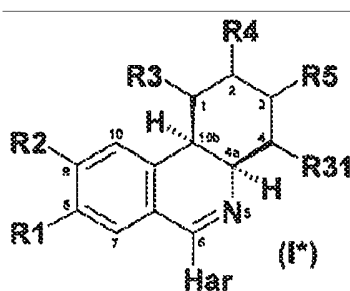
ou um enantiómero, um sal, um N-óxido ou um sal de um enantiómero ou N-óxido deste composto.

3. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, no qual

R1 é metoxilo,
R2 é etoxilo, difluormetoxilo ou 2,2-difluoroetoxilo
R3 é hidrogénio,
R31 é hidrogénio,
R4 é -O-R41, no qual
R41 é hidrogénio,
R5 é hidrogénio,
Har é 1-metil-1H-piridin-2-ona-5-ilo,

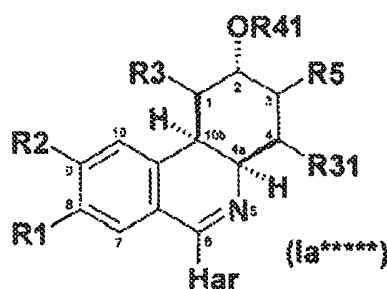
ou um enantiómero, um sal, um N-óxido ou um sal de um enantiómero ou N-óxido deste composto.

4. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, o qual é 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona ou um sal deste composto.
5. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, o qual é 5-((2R,4aR,10bR)-9-Etoxi-2-hidroxi-8-metoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexa-hidro-fenantridin-6-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona.
6. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, o qual tem, em relação às posições 4a e 10b, a configuração mostrada na fórmula I*



ou um sal, um N-óxido ou um sal de um N-óxido deste composto.

7. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, o qual tem, em relação às posições 2, 4a e 10b, a configuração mostrada na fórmula Ia*****



ou um sal, um N-óxido ou um sal de um N-óxido deste composto.

8. Composto de fórmula I ou um sal deste composto, como reivindicado na reivindicação 4, para ser utilizado no tratamento de doenças.
9. Composto de fórmula I como reivindicado na reivindicação 5, para ser utilizado no tratamento de doenças.
10. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais composto(s) de fórmula I ou um enantiômero, um sal, um N-óxido ou um sal de um enantiômero ou N-óxido deste(s) composto(s), como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em conjunto com excipientes e/ou veículos farmacêuticos habituais.
11. Composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula I ou um sal deste composto, como reivindicado na reivindicação 4, em conjunto com excipientes e/ou veículos farmacêuticos habituais.
12. Composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula I como reivindicado na reivindicação 5, em conjunto com excipientes e/ou veículos farmacêuticos habituais.

13. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais composto(s) de fórmula I ou um sal, um N-óxido ou um sal de um N-óxido deste(s) composto(s), como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 6 ou 7, em conjunto com excipientes e/ou veículos farmacêuticos habituais.
14. Utilização de um composto de fórmula I ou um enantiômero, um sal, um N-óxido ou um sal de um enantiômero ou N-óxido deste(s) composto(s), como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para a produção de composições farmacêuticas para o tratamento de asma brônquica, COPD, psoríase, eczema atópico ou diabetes mellitus.
15. Utilização do composto de fórmula I ou um sal deste composto, como reivindicado na reivindicação 4, para a produção de composições farmacêuticas para o tratamento de asma brônquica, COPD, psoríase ou eczema atópico.
16. Utilização do composto de fórmula I ou um sal deste composto, como reivindicado na reivindicação 4, para a produção de composições farmacêuticas para o tratamento de diabetes mellitus.
17. Utilização do composto de fórmula I, como reivindicado na reivindicação 5, para a produção de composições farmacêuticas para o tratamento de asma brônquica, COPD, psoríase ou eczema atópico.
18. Utilização do composto de fórmula I, como reivindicado na reivindicação 5, para a produção de composições farmacêuticas para o tratamento de diabetes mellitus.

19. Utilização do composto de fórmula I ou um sal, um N-óxido ou um sal de um N-óxido deste composto, como reivindicado na reivindicação 6 ou 7, para a produção de composições farmacêuticas para o tratamento de asma brônquica, COPD, psoríase, eczema atópico ou diabetes mellitus.
20. Composto de fórmula I ou um enantiômero, um sal, um N-óxido ou um sal de um enantiômero ou N-óxido deste composto, como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para ser utilizado no tratamento de asma brônquica, COPD, psoríase, eczema atópico ou diabetes mellitus.
21. Composto de fórmula I ou um sal deste composto, como reivindicado na reivindicação 4, para ser utilizado no tratamento de asma brônquica, COPD, psoríase, eczema atópico.
22. Composto de fórmula I ou um sal deste composto, como reivindicado na reivindicação 4, para ser utilizado no tratamento de diabetes mellitus.
23. Composto de fórmula I, como reivindicado na reivindicação 5, para ser utilizado no tratamento de asma brônquica, COPD, psoríase, eczema atópico.
24. Composto de fórmula I, como reivindicado na reivindicação 5, para ser utilizado no tratamento de diabetes mellitus.
25. Composto de fórmula I ou um sal, um N-óxido ou um sal de um N-óxido deste composto, como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 6 ou 7, para ser utilizado no tratamento

de asma brônquica, COPD, psoríase, eczema atópico ou diabetes mellitus.

Lisboa, 18 de Agosto de 2014