

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 11
BOGOTÁ 8

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
40 0860
81 9660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-007751- -00012-0000

Fecha: 2007-12-10 17:03:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RLSPUESTAREQUE Folios: 91

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **04.007.751**
Asunto : Solicitud de patente para **DERIVADOS DE**
TETRAHIDROQUINOLINA
Solicitante : **N.V. ORGANON**
Fecha solicitud : 2 de febrero de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **11367** notificado por fijación en lista del 14 de septiembre de 2007.

2. Mediante el Oficio No. **11367** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD Y REIVINDICACIONES DE USO.

Para subsanar las objeciones que sobre claridad y por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho, presento nuevo pliego descriptivo y reivindicatorio con 5 reivindicaciones en el cual se han hecho cambios que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Las modificaciones al capítulo reivindicatorio fueron las siguientes:

- La antigua reivindicación 1 se ha eliminado y la reivindicación 2 (nueva reivindicación 1) se ha limitado para comprender sólo grupos que han sido ejemplificados.
- Las reivindicaciones 5 y 6 se han eliminado.
- De otra parte, se han agregado tres compuestos a las limitaciones de la reivindicación 1. A saber, (i) 1-acetil-1-6-amino-4-(4-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (descrito previamente en Chemical Abstracts 56990, RN 91147-49-8); (ii) 6-amino-1-etilcarbonil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (CAS XP002185093, Ambinter screening collection, RN 339273-93-7); y (iii) 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (CAS XP002185095, Vitas-M screening collection, RN 332904-33-3).
- La expresión "hetero" se ha definido de acuerdo con la descripción de la presente solicitud.
- De la misma forma, se han corregido algunos errores de impresión encontrados principalmente en la parte experimental, toda vez que en algunas páginas los símbolos μ y α no fueron impresos.
- Por otra parte, respetuosamente ponemos de presente que el objeto de la presente invención son compuestos que tienen el mismo núcleo y se muestran activos al receptor FSH. Por lo tanto, toda vez que el título **"DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLINA"** indica el núcleo de la clase de compuestos que se desean proteger y hace referencia al tipo o familia del producto objeto de la invención, el mismo cumple con los requisitos de claridad.
- Es importante resaltar que en el cuerpo el receptor FSH es ocupado por la hormona glicoproteína FSH y que como se indicó en la descripción, la modulación del receptor ha

sido una práctica normal durante un largo tiempo. Adicionalmente, si bien se sabe que la forma de administración es intravenosa, ya que no es posible una administración oral, debido a la inminente degradación de la proteína antes de ingresar al torrente sanguíneo. Los compuestos de peso molecular bajo no sufren de esta desventaja. Por lo tanto, el término "análogo" da a entender alternativas a la hormona FSH natural, aún unida al receptor FSH, que trabaja de manera similar; es decir, se une al receptor e inicia un proceso de señalización que conduce finalmente a una respuesta. Tal actividad también se suministra por la hormona natural FSH. Esto significa que la modulación de la actividad receptora por los compuestos de peso molecular bajo se espera que tengan efectos similares como con el FSH.

Así la respuesta obtenida por el proceso de señalización es medida por medio de un ensayo *in vitro* que permite determinar la bioactividad de la hormona análoga (ver Anexo 4.3.), la cual se puede leer como una respuesta a la actividad luciferasa.

- Adicionalmente, deseamos aclarar que la presente invención se relaciona con compuestos que tienen un concepto inventivo general simple, es decir, un núcleo en común que permite obtener un efecto modulador sobre el receptor FSH. Así, las características técnicas de los compuestos, le otorgan a los mismos la propiedad de controlar la fertilidad, tal y como se indica en la descripción de la presente solicitud y en el Anexo 4.3..

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad y por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego reivindica un producto en los términos sugeridos por su Despacho y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 14 y 30 de la Decisión 486.

2.2 UNIDAD DE INVENCION

Su Despacho considera que la solicitud carece de unidad de invención, ya que afirma que se reclaman un sinnúmero de compuestos con características estructurales diferentes. Teniendo en cuenta la recomendación de su Despacho, los compuestos reclamados en la nueva reivindicación 1 poseen características estructurales similares, ya que las funciones sustituyentes de la formula general (I) fueron limitadas de acuerdo a las descritas en la descripción.

El nuevo pliego reivindicatorio ahora cumple con el requisito de unidad de invención ya que involucra un único concepto inventivo, por lo tanto queda subsanada la objeción que sobre unidad de invención hizo ese Despacho.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

4. **Anexos:**

- 4.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 5 reivindicaciones;
- 4.2. Nuevo pliego descriptivo;
- 4.3. Bioactividad de las hormonas análogas;
- 4.4. Formulario para modificaciones;
- 4.5. Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: N. V. ORGANON Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Países Bajos. Dirección: Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS, Países Bajos Domicilio: AB OSS, Países Bajos Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.007.751</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de Patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.	
6	Comprobante de pago No. <u>07-98.214</u> Fecha: <u>3 de diciembre de 2007</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$99.000.00 por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

225
224

1

DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLINA

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un compuesto que tiene actividad moduladora de la FSH, en particular un derivado de tetrahidroquinolina, a una composición farmacéutica que lo contiene, y también al uso de dicho compuesto en terapia médica.

Las gonadotrofinas cumplen importantes funciones en una variedad de funciones corporales, incluyendo el metabolismo, la regulación de la temperatura y el proceso reproductivo. Las gonadotrofinas actúan sobre tipos específicos de células gonadales para iniciar la diferenciación ovárica y testicular y la esteroidogénesis. La gonadotrofina hipofisiaria FSH (hormona folículo estimulante), por ejemplo, juega un rol fundamental en la estimulación del desarrollo y la maduración de los folículos, en tanto que la LH (hormona luteinizante) induce la ovulación (Sharp, R.M. Clin Endocrinol. 33:787-807, 1990; Dorrington y Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35:301-342, 1979). Actualmente, la FSH se aplica en clínica, en combinación con LH, para la estimulación ovárica, o sea la hiperestimulación ovárica para la fertilización in vitro (IVF) y la inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias infértiles (Insler, V., Int. J. Fertility 33:85-97, 1988; Navot y Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3-13, 1988), y también para el hipogonadismo masculino y la infertilidad masculina.

La gonadotrofina FSH es liberada desde la pituitaria anterior, bajo la influencia de la hormona liberadora de



gonadotrofinas y los estrógenos, y desde la placenta durante el embarazo. En la hembra, la FSH actúa sobre los ovarios promoviendo el desarrollo de los folículos, y es la principal hormona que regula la secreción de estrógenos. En el macho, la FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa sobre las células de Sertoli para apoyar la gametogénesis. La FSH purificada se usa en clínica para tratar la infertilidad en la hembra y para algunos tipos de falla de la espermatogénesis en el macho. Las gonadotrofinas destinadas a propósitos terapéuticos pueden ser aisladas de fuentes de orina humana y son de baja pureza (Morse et al, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17:143, 1988). Alternativamente, pueden ser preparadas como gonadotrofinas recombinantes. La FSH humana recombinante está disponible en el comercio y está siendo usada en la reproducción asistida (Olijve et al. Mol. Hum. Reprod. 2:371, 1996; Devroey et al. Lancet 339:1170, 1992).

Las acciones de la hormona FSH son mediadas por un receptor específico de la membrana plasmática que es un miembro de la gran familia de receptores acoplados a proteína G. Estos receptores consisten en un polipéptido único con siete dominios transmembrana, y son capaces de interactuar con las proteínas G, lo que lleva a la activación de la adenilato ciclasa.

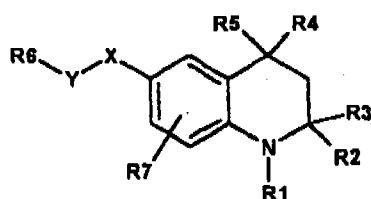
El receptor de FSH es un blanco altamente específico en el proceso de crecimiento de los folículos ováricos, y se expresa exclusivamente en el ovario. Bloquear este receptor o inhibir la señalización que es inducida normalmente después de la activación del receptor mediada por FSH, alterará el

227
126

desarrollo de los folículos y, así, la ovulación y la fertilidad. Por lo tanto, los antagonistas de FSH de bajo peso molecular podrían formar la base de nuevos anticonceptivos. Estos antagonistas de FSH podrían dar origen a un desarrollo disminuido de los folículos (no hay ovulación), quedando todavía suficiente producción de estrógenos como para evitar los efectos adversos, por ejemplo sobre la masa ósea.

La presente invención describe la preparación de análogos de hormonas de bajo peso molecular que selectivamente tienen actividad moduladora sobre el receptor de FSH. Los compuestos de la invención pueden usarse ya sea como agonistas (parciales) o antagonistas (parciales) del receptor de FSH.

Por lo tanto, se ha encontrado ahora que la siguiente clase de compuestos de tetrahydroquinolina de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen actividad moduladora de FSH:



Fórmula I

donde

R^1 es formilo, (1-6C)alquilcarbonilo o (1-6C)-alquilsulfonilo;

R^2 y R^3 son H ó (1-4C)alquilo;

R^4 es fenilo, opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo de hidroxí, amino,

halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)(di)-alquilamino. La posición de substitución preferida es la posición para;

R^5 es (1-4C)alquilo;

Y-X es C(O)-O, S(O)₂-O, NHC(O)-O, NHC(S)-O, OC(O)-O, enlace-O, C(O)-NH, S(O)₂-NH, NHC(O)-NH, NHC(S)-NH, OC(O)-NH, enlace-NH, NH-C(O), O-C(O), NH-S(O)₂, u O-S(O)₂, o bien X-Y es un enlace;

R^6 es H, trifluorometilo, (1-6C)alquilo, 1- ó 2-adamantil(1-4C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (6-10C)arilo, (3-9C)heteroarilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-6C)-heterocicloalquilo, (1-4C)alquiltio(1-4C)alquilo, (6-10C)-aril(1-4C)alquilo, (3-9C)heteroaril(1-4C)alquilo, (3-6C)-cicloalquil(1-4C)alquilo, (2-6C)heterocicloalquil(1-4C)-alquilo, R^8, R^9 -aminocarbonil(1-4C)alquilo, R^8, R^9 -amino(1-4C)alquilo, R^8 -oxicarbonil(1-4C)alquilo, R^8 -oxi(1-4C)-alquilo, R^8 -carbonil(1-4C)alquilo;

si R^6 es H, debe hacerse notar que X-Y puede no ser un enlace;

si R^6 es fenilo, el fenilo, además de los substituyentes para los grupos (6-10C)arilo mencionados en las definiciones, puede estar opcionalmente substituido con (6-10C)arilo, (6-10C)ariloxi, (6-10C)aril(1-4C)alcoxi, (3-9C)-heteroarilo, (3-9C)heteroariloxi, (3-9C)heteroaril(1-4C)-alcoxi, (1-4C)alquilcarbonilamino, (1-4C)alquilcarboniloxi, (3-6C)cicloalquilcarboniloxi, (1-4C)alcoxicarbonil(1-4C)-alquilcarboniloxi, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilcarboniloxi, (6-10C)arilcarboniloxi, (3-9C)heteroarilcarboniloxi, (1-4C)-

2/9
226
2

alquilsulfoniloxi, (6-10C)arilsulfoniloxi, (3-9C)hetero-
arilsulfoniloxi, (1-4C)(di)alquilcarbamoílo, (6-10C)(di)aril-
carbamoílo, (2-6C)heterocicloalquilcarbamoílo, (6-10C)(di)-
arilamino, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil(1-4C)alquilo,
(2-6C)heterocicloalquilo, (2-6)heterocicloalquil(1-4C)alquilo;

R^7 es H, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, halógeno,
trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo;

R^8 y/o R^9 es H, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo,
(2-4C)alquinilo, (6-10C)arilo, (3-9C)heteroarilo, (6-10C)-
aril(1-4C)alquilo, (3-9C)heteroaril(1-4C)alquilo, (3-6C)-
cicloalquil(1-4C)alquilo, (2-6C)heterocicloalquil(1-4C)-
alquilo, (1-4C)(di)alquilamino(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-
4C)alquilo, (1-4C)alquiltio(1-4C)alquilo, (1-4C)alquil-
carbonilamino(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxycarbonil(1-4C)alquilo,
(1-4C)alcoxycarbonilamino(1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo,
(2-6C)heterocicloalquilo, o bien R^8 y R^9 pueden estar unidos
en un anillo (2-6C)heterocicloalquilo.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención
modulan la función del receptor de FSH y pueden usarse para
los mismos propósitos clínicos que la FSH nativa si se
comportan como agonistas, con la ventaja de que presentan
propiedades de estabilidad alteradas y pueden ser
administrados en forma diferente. Si bloquean el receptor de
FSH pueden usarse, por ejemplo, como un agente anticonceptivo.

Por lo tanto, los moduladores del receptor de FSH de
la presente invención pueden usarse para tratar la
infertilidad, para la anticoncepción y para el tratamiento de
trastornos dependientes de hormonas, tales como cáncer de

mama, cáncer de próstata y endometriosis. De preferencia, los compuestos de la presente invención se usan para inactivar el receptor de FSH.

El término (1-4C)alquilo, como se usa en la definición, significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y ter-butilo.

El término (1-6C)alquilo, como se usa en la definición, significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, ter-butilo y hexilo. Son preferidos los grupos (1-5C)alquilo, siendo (1-4C)alquilo el más preferido.

El término 1- ó 2-adamantil(1-4C)alquilo significa un grupo adamantilo unido en la posición 1 ó 2 a un grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono, con el mismo significado definido anteriormente.

El término (2-4C)alquenilo significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene 2-4 átomos de carbono, tal como etenilo y 2-butenilo.

El término (2-6C)alquenilo significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etenilo, 2-butenilo y n-pentenilo.

El término (2-4C)alquinilo significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 2-4 átomos de carbono, tal como etinilo y propinilo.

7/3
21
2

El término (2-6C)alquinilo significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo y n-pentinilo.

El término (3-6C)cicloalquilo significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, y que es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término (2-6C)heterocicloalquilo significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 2-6 átomos de carbono, de preferencia 3-5 átomos de carbono, e incluye al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y/o S, que puede estar unido a través de un heteroátomo si es factible, o un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos son N u O. Los más preferidos son piperidina, morfolina y pirrolidina.

El término (1-4C)alcoxi significa un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, teniendo la porción alquilo el mismo significado definido anteriormente. Son preferidos los grupos (1-2C)alcoxi.

El término (6-10C)arilo significa un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-10 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o indenilo, que puede estar opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre hidroxí, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)(di)alquilamino, donde las porciones alquilo tienen el mismo significado definido anteriormente. El grupo hidrocarburo aromático preferido es fenilo.

El término (3-9C)heteroarilo significa un grupo aromático substituido o no substituido que tiene 3-9 átomos de

carbono, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y/o S, como imidazolilo, tiadiazolilo, piridilo, (benzo)tienilo, (benzo)furilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, quinoxalilo o indolilo. Los substituyentes en el grupo heteroarilo pueden seleccionarse del grupo de substituyentes enumerados para el grupo arilo. El grupo heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, si es factible. Los grupos heteroarilo preferidos son tienilo, furilo y piridilo.

El término (6-10C)ariloxi significa un grupo arilo que contiene 6-10 átomos de carbono como se definió anteriormente, unido a un átomo de oxígeno. Los grupos (3-9C)heteroariloxi son análogos de los grupos (6-10C)ariloxi, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O ó S.

El término (1-4C)alcoxycarbonil(1-4C)alquilo significa un grupo alcoxycarbonilalquilo, donde el grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente, y el grupo alquilo* contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente.

El término (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo significa un grupo alcoxialquilo, donde el grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente, y el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente.

El término (3-6C)cicloalquil(1-4C)alquilo significa un grupo cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono unido a un grupo alquilo de 1-4 átomos de carbono, donde el grupo

273
14

cicloalquilo es un grupo (3-6C)cicloalquilo como el definido anteriormente, y el grupo alquilo es un grupo (1-4C)alquilo como el definido anteriormente.

El término (2-6C)heterocicloalquil(1-4C)alquilo significa un grupo heterocicloalquilo de 2-6 átomos de carbono unido a un grupo alquilo de 1-4 átomos de carbono, donde el grupo heterocicloalquilo es un grupo (2-6C)heterocicloalquilo como el definido anteriormente, y el grupo alquilo es un grupo (1-4C)alquilo como el definido anteriormente.

El término (1-4C)(di)alquilamino significa un grupo (di)alquilamino, cuyos grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono y tienen el mismo significado definido anteriormente.

El término (6-10C)(di)arilamino significa un grupo (di)arilamino, cuyos grupos arilo contienen 6-10 átomos de carbono y tienen el mismo significado definido anteriormente.

El término (1-4C)(di)alquilamino(1-4C)alquilo significa un grupo (di)alquilaminoalquilo, cuyos grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono y tienen el mismo significado definido anteriormente.

El término (1-4C)alquiltio(1-4C)alquilo significa un grupo alquiltioalquilo, cuyos grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono y tienen el mismo significado definido anteriormente.

El término aminocarbonil(1-4C)alquilo en la definición de R^8, R^9 -aminocarbonil(1-4C)alquilo significa un grupo aminocarbonilalquilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente. El grupo aminocarbonilmetilo es el grupo aminocarbonilalquilo preferido.

El término amino(1-4C)alquilo en la definición de R^8, R^9 -amino(1-4C)alquilo significa un grupo aminoalquilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente.

El término oxicarbonil(1-4C)alquilo en la definición de R^8 -oxicarbonil(1-4C)alquilo significa un grupo oxicarbonilalquilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente. El grupo oxicarbonilmetilo es el grupo oxicarbonilalquilo preferido.

El término oxi(1-4C)alquilo en la definición de R^8 -oxi(1-4C)alquilo significa un grupo oxialquilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente.

El término carbonil(1-4C)alquilo en la definición de R^8 -carbonil(1-4C)alquilo significa un grupo carbonilalquilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente.

El término (6-10C)aril(1-4C)alquilo significa un grupo arilalquilo que tiene 7-14 átomos de carbono, donde el grupo alquilo es un grupo (1-4C)alquilo y el grupo arilo es un grupo (6-10C)arilo, definidos anteriormente. Los grupos fenil(1-4C)alquilo, tal como bencilo, son grupos arilalquilo preferidos. Los grupos (3-9C)heteroaril(1-4C)alquilo son análogos de los grupos (6-10C)aril(1-4C)alquilo, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y/o S, cuyo grupo heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo, si es factible.

El término unidos en un anillo (2-6C)heterocicloalquilo en la definición de NR^8R^9 , donde R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo, significa un anillo que contiene el átomo de nitrógeno y además tiene como máximo 2-6 átomos de carbono, cuyo anillo puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y/o S. Ejemplos de estos anillos son azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y (tio)morfolina.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término (1-6C)alquilcarbonilo significa un grupo alquilcarbonilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente. Son preferidos los grupos (1-4C)alquilcarbonilo.

El término (1-4C)alquilcarbonilamino(1-4C)alquilo significa un grupo alquilcarbonilaminoalquilo, cuyos grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono y tienen el mismo significado definido anteriormente.

El término (6-10C)aril(1-4C)alcoxi significa un grupo arilo que contiene 6-10 átomos de carbono como se definió anteriormente, unido a un grupo (1-4C)alcoxi como se definió anteriormente. Los grupos (3-9C)heteroaril(1-4C)alcoxi son análogos de los grupos (6-10C)aril(1-4C)alcoxi, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O ó S, cuyo grupo heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo, si es factible.

El término (1-4C)alquilcarboniloxi significa un grupo alquilcarboniloxi, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono. El término (3-6C)cicloalquilcarboniloxi significa un grupo cicloalquilcarboniloxi, cuyo grupo cicloalquilo contiene 3-6 átomos de carbono, y cuya porción cicloalquilo tiene el mismo significado definido anteriormente.

El término (1-4C)alcoxicarbonil(1-4C)alquilcarboniloxi significa un grupo (1-4C)alcoxicarbonilo unido a un grupo alquilcarboniloxi cuya porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono, y cuyo grupo alcoxi tiene el mismo significado definido anteriormente.

El término (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilcarboniloxi significa un grupo alcoxi con 1-4 átomos de carbono unido a un grupo alquilcarboniloxi con 1-4 átomos de carbono, teniendo los grupos alcoxi y alquilo el mismo significado definido anteriormente.

El término (1-4C)alquilcarbonilamino significa un grupo alquilcarbonilamino, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

El término (1-4C)alcoxicarbonilamino(1-4C)alquilo significa un grupo alcoxicarbonilo que contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente, unido a un grupo aminoalquilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente.

El término (6-10C)arilcarboniloxi significa un grupo arilcarboniloxi, cuyo grupo arilo contiene 6-10 átomos de carbono. El grupo arilcarboniloxi preferido es un grupo

237
236

fenilcarboniloxi. Los grupos (3-9C)heteroarilcarboniloxi son análogos de los grupos (6-10C)arilcarboniloxi, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O ó S, y pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, si es factible.

El término (1-4C)alquilsulfonilo significa un grupo alquilsulfonilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente.

El término (1-6C)alquilsulfonilo significa un grupo alquilsulfonilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente. Son preferidos los grupos (1-3C)alquilsulfonilo.

El término (1-4C)alquilsulfoniloxi significa un grupo alquilsulfoniloxi, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente. Son preferidos los grupos (1-3C)alquilsulfoniloxi.

El término (6-10C)arilsulfoniloxi significa un grupo arilsulfoniloxi, cuyo grupo arilo contiene 6-10 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente. Es preferido el grupo fenilsulfoniloxi. Los grupos (3-9C)heteroarilsulfoniloxi son análogos de los grupos (6-10C)arilsulfoniloxi, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O ó S, que pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, si es factible.

El término (1-4C)(di)alquilcarbamoílo significa un grupo (di)alquilcarbamoílo, cuyos grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono y tienen el mismo significado definido anteriormente.

El término (6-10C)(di)arilcarbamoilo significa un grupo (di)arilcarbamoilo, cuyas porciones arilo contienen 6-10 átomos de carbono y tienen el mismo significado definido anteriormente.

El término (2-6C)heterocicloalquilcarbamoilo significa un grupo heterocicloalquilcarbamoilo, cuyo grupo heterocicloalquilo contiene 2-6 átomos de carbono y tiene el mismo significado definido anteriormente.

Los compuestos preferidos de la invención son compuestos de fórmula I, donde Y-X es C(O)-NH, OC(O)-NH ó C(O)-O. Más preferidos son los compuestos en que Y-X es C(O)-NH.

Más preferidos son los compuestos donde R¹ es (1-4C)alquilcarbonilo, de preferencia acetilo, y/o R² y/o R³ y R⁵ son independientemente (1-4C)alquilo, de mayor preferencia metilo.

De preferencia, R⁶ es un grupo voluminoso. Los compuestos preferidos son aquéllos donde R⁶ es (6-10C)arilo, (3-9C)heteroarilo, (6-10C)aril(1-4C)alquilo o (3-9C)-heteroaril(1-4C)alquilo. Los más preferidos son los compuestos donde R⁶ es (6-10C)arilo, más preferido aún fenilo. El grupo R⁷ preferido es H, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi. Los más preferidos son H ó (1-4C)alquilo, más preferido aún H ó metilo. Los más preferidos son los compuestos donde R⁷ es H.

En los compuestos más preferidos de acuerdo con la invención, R¹ es (1-4C)alquilcarbonilo, R², R³, R⁵ son independientemente (1-4C)alquilo, R⁴ es fenilo, Y-X es C(O)-NH y R⁷ es H. Aún más preferidos son los compuestos donde R¹

269
0238

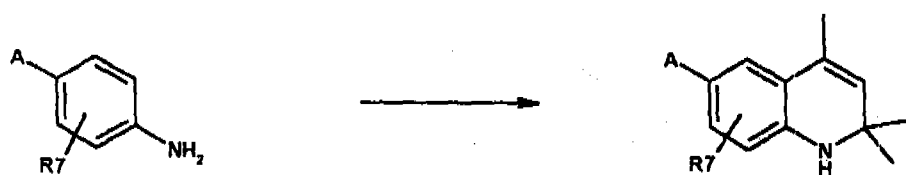
es acetilo, R^2 , R^3 , R^5 son independientemente metilo, R^4 es fenilo, Y-X es C(O)-NH y R^7 es H.

En los compuestos preferidos mencionados más arriba, se permiten substituciones como se indica en las definiciones de los grupos. El fenilo en R^6 puede además estar substituido como se indicó en la definición de R^6 .

Están excluidos de la invención los compuestos 1-acetil-6-benzoilamino-4-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina, 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,6-tetrametilquinolina, 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,6,8-pentametilquinolina, 1-acetil-6-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina, 1-acetil-6-trifluoroacetilamino-4-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina, 1-acetil-6-trifluoroacetilamino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina, 1-acetil-4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,6-tetrametilquinolina y 1-acetil-4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,6-tetrametilquinolina.

La renuncia se refiere a las enseñanzas en Ref. Zh., Khim. Abstr. No. 1Zh311, 1972; Khim. Geterosikl. Soedin. 7:795, 1971; Ambinter Screening Collection, números de orden 28020-A0839/0039328 (CAS 310456-97-4) y -A0705/0032919 (CAS 327981-38-4); ChemDiv. Inc. número de orden 8005-9747 (CAS 60760-14-1); ChemStar Product list, número de orden CHS0065413 (CAS 299418-67-0); Asinex Compound Collection, número de orden BAS0068990 (CAS 299970-20-0).

Los métodos adecuados para la preparación de los compuestos de la invención se resumen a continuación.



II-a: A = OAlquilo
 II-b: A = NH(grupo protector)
 II-c: A = C(O)OAlquilo
 II-d: A = S(O)₂OAlquilo
 II-e: A = alquilo(substituido), arilo

III-a: A = OAlquilo
 III-b: A = NH(grupo protector)
 III-c: A = C(O)OAlquilo
 III-d: A = S(O)₂OAlquilo
 III-e: A = alquilo(substituido), arilo

Los compuestos de la presente invención donde R² y R³ son metilo pueden prepararse partiendo de anilinas (protegidas) de fórmula general II-a-e, donde R⁷ tiene el mismo significado definido anteriormente, por medio de la bien documentada reacción de Skraup, que da derivados de 1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina de fórmula III-a-e.

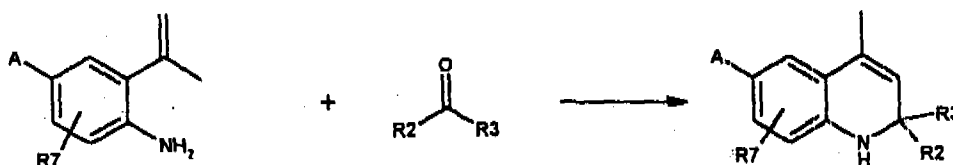
Ciclaciones de Skraup relacionadas se encuentran en la literatura: A. Knoevenagel, Chem. Ber. 54:1726, 1921; R.L. Atkins y D.E. Bliss, J. Org. Chem. 43:1975, 1978; J.V. Johnson, B.S. Rauckman, D.P. Baccanari y B. Roth, J. Med. Chem. 32:1942, 1989; W.C. Lin, S.T. Huang y S.T. Lin, J. Chin. Chem. Soc. 43:497, 1996; J.P. Edwards, S.J. West, K.B. Marschke, D.E. Mais, M.M. Gottardis y T.K. Jones, J. Med. Chem. 41:303, 1998.

La reacción mencionada más arriba se efectúa típicamente a temperatura elevada en acetona, óxido de mesitilo o acetoacetato de etilo, en presencia de yodo o un ácido prótico tal como ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico o yoduro de hidrógeno acuoso. Alternativamente, las 1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolinas de fórmula III-a-e pueden

24/10

prepararse haciendo reaccionar la anilina correspondiente de fórmula II-a-e con acetona, en presencia de MgSO_4 , 4-ter-butilcatecol y yodo (L.G. Hamann, R.I. Higuchi, L. Zhi, J.P. Edwards y X.N. Wang, J. Med. Chem, 41:623, 1998). Los materiales de partida pueden obtenerse directamente de fuentes comerciales, o bien pueden prepararse por substituciones en el anillo aromático conocidas en el arte, como se describe por ejemplo en H. Cerfontain, Y. Zou y B.H. Bakker, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 113:403, 1994; A. Coppock, J. Org. Chem. 22:325, 1957; M. Schlosser, J.H. Choi y S. Takagishi, Tetrahedron, 46:5633, 1990.

Alternativamente, los compuestos de la estructura general VI-a-e, donde R^2 y R^3 son (2-4C)alquilo y R^7 es como se definió anteriormente, pueden sintetizarse en general por ciclación de una anilina de fórmula IV-a-e con una cetona apropiada de fórmula V.



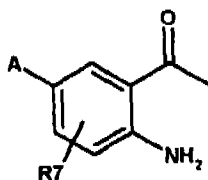
IV-a: A = OAlquilo
 IV-b: A = NH(grupo protector)
 IV-c: A = C(O)OAlquilo
 IV-d: A = S(O)₂OAlquilo
 IV-e: A = alquilo(substituido), arilo

VI-a: A = OAlquilo
 VI-b: A = NH(grupo protector)
 VI-c: A = C(O)OAlquilo
 VI-d: A = S(O)₂OAlquilo
 VI-e: A = alquilo(substituido), arilo

La reacción mencionada más arriba se efectúa típicamente en un solvente inerte tal como tolueno, a temperatura elevada usando ácidos próticos o de Lewis tales

como, pero no limitados a, ácido p-toluenosulfónico o trifluoruro de boro, para promover la ciclación (H. Walter, H. Sauter y T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, 75:1274, 1992; H. Walter, *Helv. Chim. Acta*, 77:608, 1994; H. Walter y J. Schneider, *Heterocycles*, 41:1251, 1995; J.P. Edwards, J.D. Ringgenberg y T.K. Jones, *Tetrahedron Lett.* 39:5139, 1998).

Los bloques de construcción requeridos de fórmula IV-a-e pueden prepararse por reacción de Wittig de cetonas de fórmula VII-a-e. La introducción de los sustituyentes A en el anillo aromático puede efectuarse usando substituciones en el anillo aromático conocidas en el arte, ya sea en la etapa de anilina o en la etapa de 1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, como se mencionó más arriba para los compuestos de fórmula II.



VII-a: A = OAlquilo

VII-b: A = NH(grupo protector)

VII-c: A = C(O)OAlquilo

VII-d: A = S(O)₂OAlquilo

VII-e: A = alquilo(substituido), ariilo

En otra propuesta, los compuestos de fórmula VI-a-e donde $R^2 = R^3 = H$ pueden prepararse a partir de anilinas de fórmula general II-a-e, por reacción con 1-metilestireno y formaldehído en acetonitrilo, a temperatura ambiente o elevada. Ciclaciones relacionadas se describen en la

literatura: J.M. Mellor y G.D. Merriman, Tetrahedron, 51:6115, 1995.



VI

VIII-a: $R^1 = C(O)Alquilo$
 VIII-b: $R^1 = S(O)_2Alquilo$

La 1-N-acilación o 1-N-sulfonilación subsiguiente de los compuestos de fórmula VI donde R^2 , R^3 , R^7 y A son como se definió anteriormente, puede efectuarse usando condiciones estándar, bien conocidas para los expertos en el arte. En un experimento típico, los compuestos de fórmula VI se hacen reaccionar en un solvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno o piridina, con un acilhaluro o anhídrido de ácido o un sulfonilcloruro, en presencia de una base tal como, pero no limitada a, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, piperidina o hidruro de sodio, para dar derivados N-acilados o N-sulfonilados de 1,2-dihidro-4-metilquinolina de las fórmulas VIII-a y VIII-b, respectivamente.

N-acilaciones relacionadas de un andamiaje de dihidroquinolina se encuentran en la literatura: Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev y E.B. Shpanig, Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol. 31:45, 1988; Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev, L.P. Zalukaev, Y.A. Ivanov, Y.S. Ryabokobylko e I.E. Pokrovskaya, Zh. Obshch. Khim. 59:1391, 1989.

La 1-N-formilación puede efectuarse fácilmente por reacción de una dihidroquinolina de fórmula VI con ácido fórmico, en presencia de ácido trifluoroacético a temperatura elevada (véase por ejemplo P. Bouyssou, C. Le Goff y J. Chenault, J. Heterocycl. Chem. 29:895, 1992) o con etil éster de ácido fórmico en presencia de acetato de sodio, como está descrito en la literatura, por ejemplo en N. Atanes, S. Perez, E. Guitan, L. Castedo y J.M. Saa, Tetrahedron, 50:11257, 1994.

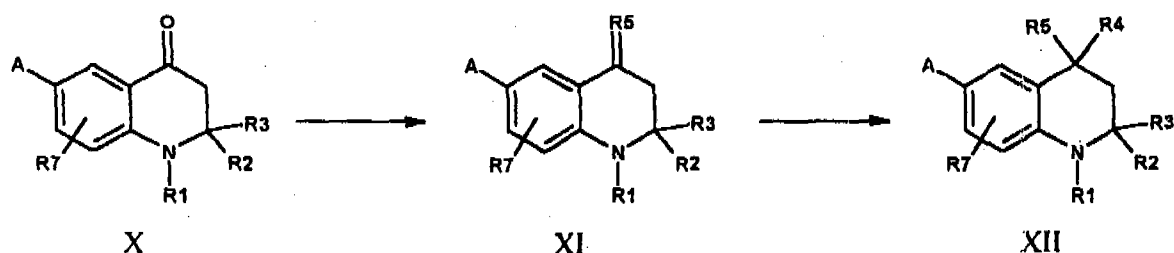
La introducción del grupo fenilo requerido en la posición 4 del andamiaje de dihidroquinolina puede efectuarse por alquilación de Friedel-Crafts de derivados de benceno (sustituido) con los compuestos de estructura general VIII, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 y A son como se definió anteriormente.



Esta última reacción se efectúa típicamente a temperaturas elevadas ya sea en benceno (sustituido) puro o en un solvente inerte apropiado tal como heptano o hexano con benceno (sustituido) como reactivo, bajo la catálisis de un ácido de Lewis (por ejemplo $AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeCl_3$ ó $SnCl_4$). Alquilaciones de Friedel-Crafts con 1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolinas se describen en la literatura en B.A. Lugovik, L.G. Yudin y A.N. Kost, Dokl. Akad. Nauk SSSR,

170:340, 1966; B.A. Lugovik, L.G. Yudin, S.M. Vinogradova y A.N. Kost, Khim. Geterosikl. Soedin, 7:795, 1971.

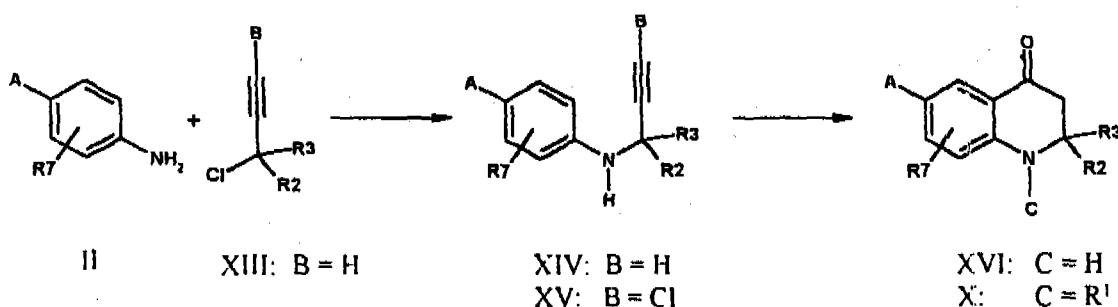
Los compuestos de la presente invención, donde $R^5 \neq \text{Me}$ y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y A son como se definió anteriormente, representados por la fórmula XII, pueden sintetizarse partiendo de tetrahydroquinolina cetonas de fórmula X. Así, la reacción de Wittig de una cetona de fórmula X con el reactivo de Wittig apropiado, da el derivado insaturado representado por la fórmula XI, que a su vez es el material de partida para una alquilación de Friedel-Crafts de benceno (sustituido), por el mismo procedimiento descrito más arriba para la preparación de los compuestos con la estructura general IX.



La reacción de Wittig mencionada más arriba es bien conocida para los expertos en el arte.

La cetona requerida de fórmula X puede prepararse por reacción de una anilina de fórmula II con 3-cloro-3-metil-1-butino (XIII) en dietiléter/agua, en presencia de cobre en polvo y trietilamina, lo que da un alquino de fórmula XIV. El intercambio hidrógeno-halógeno puede efectuarse por desprotonación de un compuesto de fórmula XIV en un solvente inerte tal como tetrahydrofurano con n-butil litio a

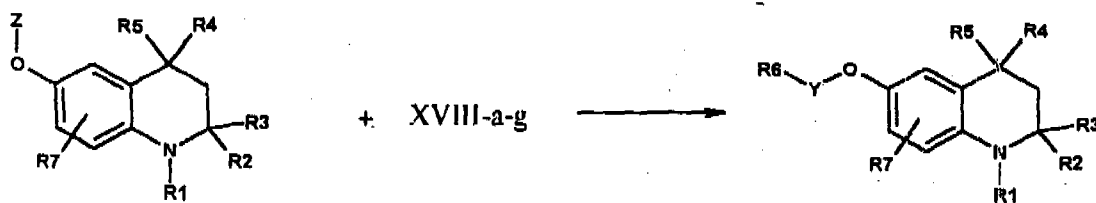
temperaturas bajo -50°C , con la adición de p-tolueno-sulfonilcloruro para dar un cloruro de fórmula general XV. Finalmente, la ciclación catalizada por ácido (por ejemplo ácido sulfúrico) puede efectuarse a temperatura elevada en un solvente tal como polietilenglicol, para dar compuestos de fórmula XVI, que pueden ser acilados o sulfonilados como se describió anteriormente para los derivados de fórmula general VI.



La secuencia de reacciones mencionada más arriba está descrita en la literatura: P. Barmettler y H.J. Hansen, *Helv. Chim. Acta*, 73:1515, 1990 (y las referencias allí citadas).

La funcionalización de la posición 6 en las tetrahydroquinolinas de estructura general XII puede efectuarse por procedimientos de desprotección-acoplamiento conocidos en el arte:

Los compuestos de la presente invención donde $X = O$ e $Y = C(O)$, $S(O)_2$, $NHC(O)$, $NHC(S)$, $OC(O)$ o un enlace, representados por la fórmula I-a, pueden prepararse a partir de la tetrahydroquinolina que contiene 6-metoxi de fórmula XII-a. La desmetilación es bien conocida para los expertos en el arte.

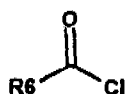


XII-a: Z = Me

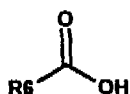
XVII: Z = H

I-a

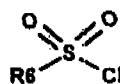
En un experimento típico, la desmetilación se efectúa por reacción de un compuesto de fórmula XII-a con BBr_3 en un solvente inerte tal como, pero no limitado a, diclorometano o tetrahidrofurano a baja temperatura, para dar los compuestos desprotegidos de fórmula general XVII. Alternativamente, la desmetilación puede efectuarse por la reacción de compuestos de fórmula XII-a con el complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ a temperatura ambiente en un solvente inerte, como se mencionó para las desmetilaciones usando BBr_3 .



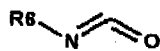
XVIII-a



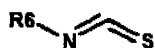
XVIII-b



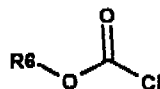
XVIII-c



XVIII-d



XVIII-e



XVIII-f



XVIII-g

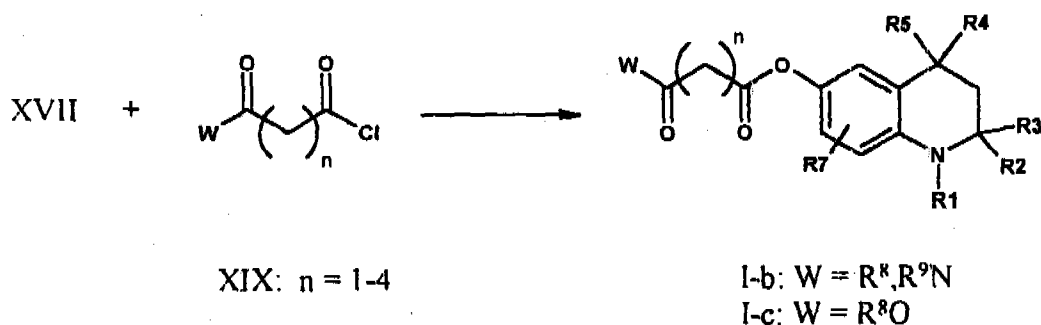
Las funcionalizaciones subsiguientes del grupo OH libre en los derivados de fórmula XVII también son bien

conocidas para los expertos en el arte, y pueden establecerse fácilmente usando reactivos de fórmula XVIII-a-g.

Para los reactivos que contienen haluro de fórmula XVIII, la reacción mencionada más arriba se efectúa típicamente a temperatura ambiente en un solvente adecuado, por ejemplo un solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como, pero no limitada a, N,N-diisopropiletilamina o hidruro de sodio. Aditivos tales como N,N-dimetilaminopiridina o yoduro de tetrabutilamonio pueden acelerar esta última reacción. Además, la utilización de isocianatos o isotiocianatos de fórmula XVIII-d y XVIII-e en un solvente inerte a temperaturas ambientes o elevadas, da los compuestos de fórmula I-a donde $Y = \text{NHC(O)} \text{ ó } \text{NHC(S)}$, respectivamente.

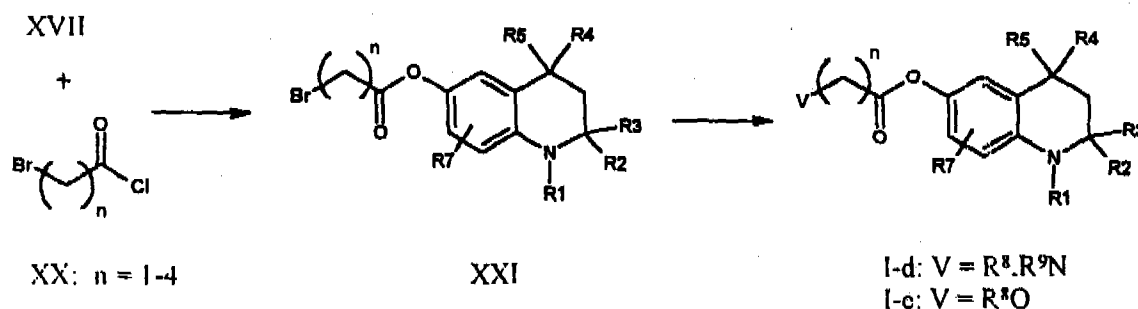
Los compuestos donde $Y = \text{C(O)}$ también pueden obtenerse de una manera alternativa usando ácidos carboxílicos de fórmula general XVIII-b, usando un reactivo de acoplamiento tal como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP) y una base terciaria, por ejemplo N,N-diisopropiletilamina, en un solvente como N,N-dimetilformamida o diclorometano, a temperatura ambiente o elevada.

Los compuestos representados por la fórmula I-b-c, donde $W = \text{R}^8, \text{R}^9\text{N} \text{ ó } \text{R}^8\text{O}$, respectivamente, pueden sintetizarse haciendo reaccionar compuestos de fórmula general XVII con un cloruro de ácido de fórmula XIX, usando condiciones estándar.

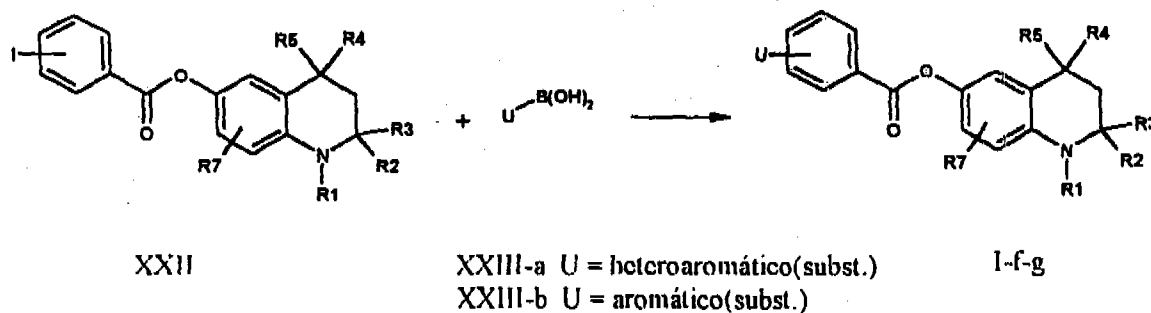


Alternativamente, los compuestos de la estructura I-b-c pueden prepararse a partir de derivados de fórmula XVII y un cloruro de ácido de fórmula XIX donde $W = \text{OEt}$, seguido por saponificación mediada por base (por ejemplo NaOH) y posterior condensación del ácido carboxílico libre, ya sea con aminas de estructura general $R^8, R^9\text{NH}$ o alcoholes de estructura general $R^8\text{OH}$, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU, HATU ó PyBrOP mencionados anteriormente, y una base terciaria tal como N,N-diisopropiletilamina.

Los compuestos representados por la fórmula I-d-e, donde $V = R^8, R^9N$ ó R^8O , respectivamente, pueden obtenerse por sustitución nucleofílica de un halógeno tal como Br, presente en los compuestos de fórmula XXI, por aminas de estructura general $R^8, R^9\text{NH}$ o alcoholes de estructura general $R^8\text{OH}$. A su vez, la tetrahydroquinolina requerida de fórmula XXI puede sintetizarse a partir de un compuesto de fórmula XVII y un bromoacilcloruro de estructura general XX, usando procedimientos sintéticos conocidos en el arte.



Los compuestos representados por la fórmula I-f-g, donde U = heteroaromático (substituido) o fenilo (substituido), respectivamente, pueden prepararse por acoplamiento de Suzuki de yodobenzoil derivados (substituidos) de fórmula XXII con ácidos borónicos de fórmula general XXIII-a-b.

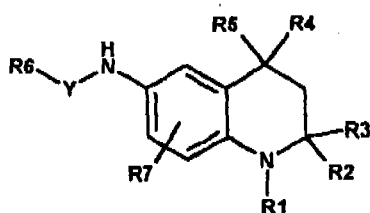


En un experimento típico, un yoduro de fórmula XXII se hace reaccionar con un ácido borónico de fórmula XXIII-a-b en una mezcla de solventes tal como dimetoxietano/etanol, usando fluoruro de cesio y un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio o tris(dibenciliden-acetona)dipaladio, a temperatura elevada bajo una atmósfera de nitrógeno. La adición de trifenilfosfina puede acelerar la reacción y mejorar el rendimiento. La reacción mencionada más

2/50

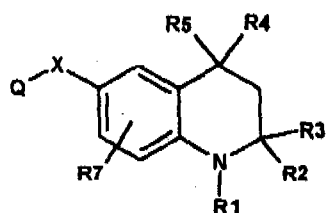
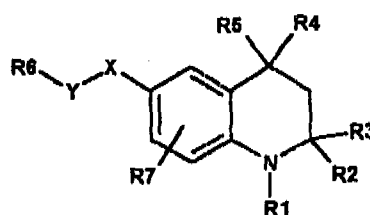
arriba está descrita extensamente en la literatura. Véase por ejemplo: A. Suzuki, Acc. Chem. Res. 15:178, 1982; N. Miyaara, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh y A. Suzuki, J. Am. Chem. Soc. 111:314, 1989.

De manera similar, los compuestos representados por la fórmula I-h donde $X = NH$ e Y es como se definió anteriormente, pueden sintetizarse por los mismos métodos descritos más arriba para los compuestos de fórmula general Ia-g donde $X = O$.



I-h

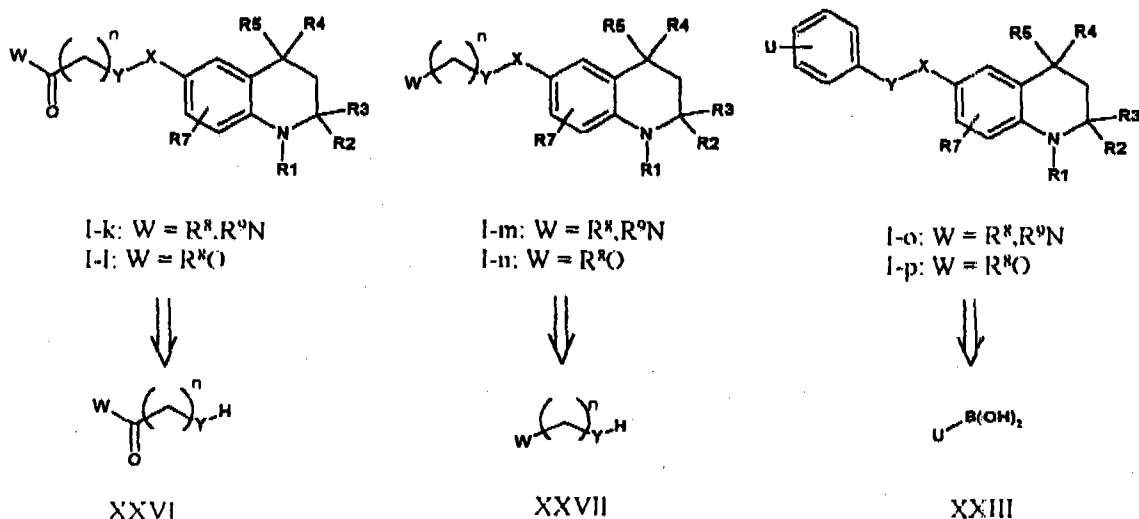
Los compuestos representados por la fórmula I-i-j donde $X = C(O)$ ó $S(O)_2$ e $Y = NH$ u O , respectivamente, pueden obtenerse por la reacción de los acil o sulfonyl cloruros correspondientes de fórmula XXV, con aminas de estructura general R^6NH_2 o alcoholes de estructura general R^6OH , por el mismo método que se describió anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula I-a.

XXIV: $Q = OH$ XXV: $Q = Cl$ I-i: $Y = NH$ I-j: $Y = O$

Los acil o sulfonil cloruros requeridos de fórmula XXV pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula XXIV, por tratamiento por ejemplo con POCl_3 , PCl_5 , oxalilcloruro, fosgeno o SOCl_2 , en solventes tales como tolueno, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, como está descrito extensamente en la literatura. Véase por ejemplo M. Bonnat, M. Bradley y J.D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* 37:5409, 1996; J.G. Montana, G.M. Buckley, N. Cooper, H.J. Dyke y L. Gowers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8:2635, 1998; J. Hayler, P.D. Kane, D. LeGrand, F. Lugrin, K. Menear, R. Price, M. Allen, X. Cockcroft, J. Ambler, K. Butler y K. Durren, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10:1567, 2000..

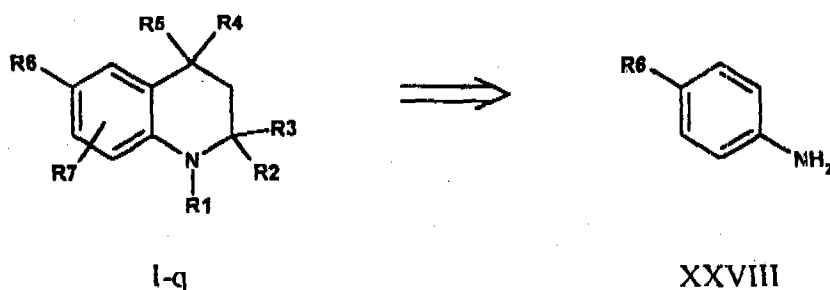
Alternativamente, los compuestos de fórmula XXIV donde $\text{X} = \text{C}(\text{O})$ pueden usarse directamente como materiales de partida para la preparación de derivados de fórmula I-i-j, usando reactivos de acoplamiento como los mencionados anteriormente.

Para los compuestos representados por la fórmula I-k-p, donde $\text{X} = \text{C}(\text{O})$ ó $\text{S}(\text{O})_2$ e $\text{Y} = \text{NH}$ u O , y $n = 1-4$, pueden seguirse procedimientos sintéticos conocidos en el arte.

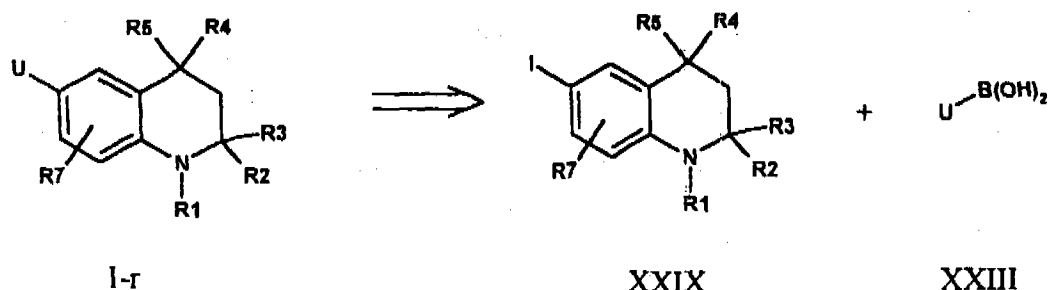


Así, la preparación de tetrahidroquinolinas de fórmula I-k-l puede efectuarse condensando una amina o alcohol representado por la fórmula XXVI ($Y = NH$ u O , respectivamente) con cloruros de fórmula general XXV, usando condiciones estándar. En una propuesta similar, aminas o alcoholes de fórmula XXVII pueden utilizarse para preparar compuestos de fórmula I-m-n. Finalmente, el uso de los ácidos borónicos XXIII mencionados anteriormente lleva a la preparación de compuestos de fórmula I-o-p, mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki mencionada anteriormente.

Los compuestos de la presente invención donde X-Y es un enlace, representados por la fórmula I-q, pueden prepararse directamente a partir de anilinas de fórmula XXVIII disponibles en el comercio o que se pueden preparar fácilmente, mediante la secuencia de reacciones de Skraup, acilación y alquilación de Friedel-Crafts.



En otra propuesta, los compuestos representados por la fórmula I-r donde X-Y es un enlace y U = heteroaromático (substituido) o fenilo (substituido), pueden prepararse por condensación de Suzuki de los 6-yodo tetrahidroquinolina derivados correspondientes de fórmula XXIX con ácidos borónicos de fórmula general XXIII, como se mencionó anteriormente.



El yoduro requerido de fórmula XXIX puede obtenerse a partir de la amina correspondiente por medio de la bien conocida reacción de Sandmeijer.

Algunos de los compuestos de la invención, que pueden estar en la forma de una base libre, pueden ser aislados de la mezcla de reacción en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden obtenerse tratando la base libre de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico tal como cloruro

275
254

de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico.

Los compuestos de la presente invención poseen al menos un átomo de carbono quiral y, por lo tanto, pueden obtenerse como enantiómeros puros o como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. Los métodos para obtener los enantiómeros puros son bien conocidos en el arte, por ejemplo cristalización de sales que se obtienen de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, o cromatografía usando columnas quirales. Para los diastereómeros, pueden usarse columnas de fase directa o fase inversa.

Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Es sabido por los expertos en el arte que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando son liofilizados con agua, o forman especies solvatadas cuando son concentrados en una solución con un solvente orgánico apropiado. Los compuestos de esta invención incluyen los hidratos o solvatos de los compuestos presentados.

Para seleccionar compuestos activos, el análisis a 10^{-5} M debe dar como resultado una actividad de más del 20% de la actividad máxima, cuando se usa FSH como referencia. Otro criterio podría ser el valor EC_{50} , que debe ser $< 10^{-5}$ M, de preferencia $< 10^{-7}$ M.

El experto en el arte podrá reconocer que los valores deseables de EC_{50} son dependientes del compuesto

analizado. Por ejemplo, un compuesto con una EC_{50} que es menor de 10^{-5} M, generalmente se considera candidato para la selección de fármacos. De preferencia, este valor es menor que 10^{-7} M. Sin embargo, un compuesto que tiene una EC_{50} más alta pero es selectivo para el receptor particular, puede ser un candidato aún mejor.

Los métodos para determinar la unión al receptor, y también los ensayos in vitro e in vivo para determinar la actividad biológica, de las gonadotrofinas, son bien conocidos. En general, el receptor expresado se pone en contacto con el compuesto que será analizado, y se mide la unión, o la estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

Para medir una respuesta funcional, DNA aislado que codifica el gen del receptor de FSH, de preferencia el receptor humano, es expresado en células huéspedes adecuadas. Esta célula puede ser la célula de ovario de hámster chino, pero otras células también son adecuadas. De preferencia, las células son de origen de mamífero (Jia et al, Mol. Endocrin., 5:759-776, 1991).

Los métodos para construir líneas celulares que expresan FSH recombinante son bien conocidas en el arte (Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edición). La expresión del receptor se obtiene por la expresión del DNA que codifica para la proteína deseada. Las técnicas para mutagénesis dirigida al sitio, ligazón de secuencias adicionales, PCR y construcción de sistemas de expresión adecuados son todas, hoy en día, bien conocidas en

7/2
256

el arte. Porciones, o el total, del DNA que codifica para la proteína deseada pueden construirse sintéticamente usando técnicas estándar de fase sólida, de preferencia incluyendo sitios de restricción para facilitar la ligazón. Elementos de control adecuados para la transcripción y traducción de la secuencia de codificación incluida, pueden ser proporcionados a las secuencias de codificación del DNA. Como es bien sabido, actualmente hay disponibles sistemas de expresión que son compatibles con una amplia variedad de huéspedes, incluyendo huéspedes procarióticos tales como bacterias y huéspedes eucarióticos tales como levadura, células vegetales, células de insectos, células de mamíferos, células de aves y similares.

Enseguida, las células que expresan el receptor se ponen en contacto con el compuesto de prueba para observar la unión, o la estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

Alternativamente, membranas celulares aisladas que contienen el receptor expresado, pueden usarse para medir la unión del compuesto.

Para la medición de la unión, pueden usarse compuestos marcados con radioactividad o marcados con fluorescencia. Como compuesto de referencia, puede usarse FSH recombinante humana. Como alternativa, también pueden efectuarse ensayos de unión por competencia.

Otro ensayo involucra sondear para compuestos agonistas del receptor de FSH determinando la estimulación de la acumulación de cAMP mediada por el receptor. Así, este método involucra la expresión del receptor en la superficie

celular de una célula huésped, y exponer la célula al compuesto de prueba. Enseguida, se mide la cantidad de cAMP. El nivel de cAMP estará reducido o aumentado, dependiendo del efecto inhibitor o estimulante del compuesto de prueba sobre la unión al receptor.

Además de la medición directa, por ejemplo de los niveles de cAMP en la célula expuesta, pueden usarse líneas celulares que además de la transfección con el DNA que codifica para el receptor, también son transfectadas con un segundo DNA que codifica para un gen reportero, cuya expresión responde al nivel de cAMP. Estos genes reporteros podrían ser inducibles por cAMP o podrían ser contruidos de manera tal que estén conectados con nuevos elementos que responden a cAMP. En general, la expresión de los genes reporteros podría ser controlada por cualquier elemento de respuesta que reaccione a niveles cambiantes de cAMP. Genes reporteros adecuados son por ejemplo LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína con fluorescencia verde. Los principios de estos ensayos de transactivación son bien conocidos en el arte y están descritos por ejemplo en Stratowa, Ch., Himmler, A. y Czernilofsky, A.P., (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6:574.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de tetrahydroquinolina o sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la fórmula general I, mezclado con auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la

27/5

composición y no ser dañinos para los sujetos receptores de la misma. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender los derivados de tetrahydroquinolina 1-acetil-6-benzoilamino-4-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina³, 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetrametilquinolina², 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6,8-pentametilquinolina³, 1-acetil-6-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina⁴, 1-acetil-6-trifluoroacetilamino-4-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina⁵, 1-acetil-6-trifluoroacetilamino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina⁶, 1-acetil-4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetrametilquinolina⁷ y 1-acetil-4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetrametilquinolina⁸.

Las composiciones incluyen, por ejemplo, aquéllas adecuadas para administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, local o rectal y similares, todas en formas de dosificación unitarias para administración.

Para la administración oral, el ingrediente activo puede ser presentado como unidades separadas tales como tabletas, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones y similares.

Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención puede ser presentada en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en frascos sellados y ampollas, y también puede ser almacenada en un estado secado por congelación

(liofilizado) que requiere sólo de la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes del uso.

Mezclado con los auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los descritos en la referencia estándar, Gennaro, A.R. y colaboradores, Remington: "The Science and Practice of Pharmacy" (20a. Edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente Parte 5: "Pharmaceutical Manufacturing"), el agente activo puede ser comprimido para formar unidades de dosificación sólidas tales como píldoras y tabletas, o puede ser procesado para formar cápsulas o supositorios. Mediante líquidos farmacéuticamente aceptables, el agente activo puede ser aplicado como una composición fluida, por ejemplo como una preparación inyectable, en la forma de una solución, suspensión o emulsión, o como un rocío, por ejemplo un rocío nasal.

Para fabricar unidades de dosificación sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los vehículos adecuados con los cuales el agente activo de la invención puede ser administrado en composiciones sólidas, incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas. Para la administración parenteral, pueden usarse suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, conteniendo agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol.

28/10

La invención además incluye una composición farmacéutica, como se describió anteriormente, en combinación con material de envase adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envase instrucciones para el uso de la composición, como se describió anteriormente.

Los derivados de tetrahidroquinolina de la invención también pueden ser administrados en la forma de dispositivos farmacéuticos implantables, que consisten en un núcleo de material activo, encerrado por una membrana que regula la velocidad de liberación. Estos implantes son para ser aplicados en forma subcutánea o local, y liberarán el ingrediente activo a una velocidad aproximadamente constante durante períodos de tiempo relativamente largos, por ejemplo desde semanas hasta años. Los métodos para la preparación de dispositivos farmacéuticos implantables son bien conocidos en el arte, por ejemplo como se describe en la patente europea 0.303.306 (AKZO Nobel N.V.).

La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o de una composición farmacéutica del mismo, necesariamente serán dependientes del efecto terapéutico que se debe lograr (tratamiento de la infertilidad; contracepción), y pueden variar con el compuesto particular, la vía de administración, y la edad y condición del sujeto individual al que será administrado el medicamento.

En general, la administración parenteral requiere dosificaciones más bajas que otros métodos de administración que son más dependientes de la absorción. Sin embargo, una dosificación para seres humanos de preferencia contiene 0,0001-25 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada puede

ser presentada como una sola dosis o como subdosis múltiples, administradas a intervalos apropiados a través del día o, en el caso de sujetos receptores hembras, como dosis para ser administradas a intervalos diarios apropiados a través del ciclo menstrual. La dosificación y también el régimen de administración pueden diferir entre un sujeto receptor hembra y uno macho.

Así, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser usados en terapia.

Otro aspecto de la invención reside en el uso de un compuesto derivado de tetrahydroquinolina que tiene la fórmula general I, para la fabricación de un medicamento para ser usado para el tratamiento de trastornos que responden a las rutas mediadas por el receptor de FSH, de preferencia para el control de la fertilidad, de mayor preferencia para el tratamiento de la infertilidad o para impedir la fertilidad. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse para el tratamiento de trastornos dependientes de hormonas, tales como cáncer de mama, cáncer de próstata y endometriosis.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

1-Acetil-6-(ter-butoxicarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

263
ab

(a). 6-(ter-Butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetil-quinolina

Una mezcla de N-Boc-1,4-fenilendiamina (5,0 g) y yodo (1,3 g) en óxido de mesitilo (25 ml) fue agitada a 100°C por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo fue sometido a cromatografía en Al₂O₃ (Alumina B, act. III), en heptano/diclorometano = 8/2 como eluyente.

Rendimiento: 2,9 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 289,2.

(b). 1-Acetil-6-(ter-butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina

Acetil cloruro (11,1 ml) y anhídrido acético (11,1 ml) fueron agregados gota a gota a una solución de 6-(ter-butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (8,5 g) en piridina (22 ml) y diclorometano (212 ml). Después de agitar por 18 horas, la mezcla de reacción fue lavada con HCl 2 M y agua. La capa orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 8/2 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 6,7 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 331,2.

(c). 1-Acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-acetil-6-(ter-butoxicarbonil)amino-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (2,4 g) y AlCl₃ (9,5 g) en benceno (150 ml) fue agitada a 70°C por 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada (0°C) y extinguida con agua, y además se le agregó una solución de NaOH 2 M. La capa orgánica fue

separada, secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 8/2 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1,6 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309,2$.

(d). 1-Acetil-6-(ter-butoxicarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (20 mg), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (30 mg) y N,N-diisopropiletilamina (20 μl) en tetrahidrofurano (4 ml) fue agitada a 60°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en diclorometano/metanol = 1/0 $\Rightarrow$ 95/5 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 8 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409,2$.

Ejemplo 2

6-Amino-1-butiril-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 6-(ter-Butoxicarbonil)amino-1-butiril-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina

Butiril cloruro (185 μl) fue agregado gota a gota a una solución de 6-(ter-butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (50 mg) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina en piridina (4 ml). Después de agitar por 18 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con agua.

265
469

La capa orgánica fue separada, secada (MgSO_4) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 $\Rightarrow$ 7/3 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 47 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,4$.

(b). 6-Amino-1-butiril-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-butiril-6-(ter-butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (47 mg) y AlCl_3 (52 mg) en benceno (2 ml), fue agitada a 60°C por 6 horas. La mezcla de reacción fue enfriada (0°C) y extinguida con agua, y además se le agregó una solución de NaOH 2 M. La capa orgánica fue separada, secada sobre MgSO_4 y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por HPLC preparativa.

Rendimiento: 10 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,2$; HPLC: $R_t = 6,97$ min. (método 1).

Ejemplo 3

1-Acetil-6-amino-4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-acetil-6-(ter-butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (25 mg) y AlCl_3 (35 mg) en clorobenceno (2 ml) fue agitada por 1 hora. La mezcla de reacción fue extinguida con agua y además se le agregó una solución de NaOH 2 M y acetato de etilo. La capa orgánica fue separada, secada sobre MgSO_4 y concentrada al vacío.

Rendimiento: 20 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343,4$; HPLC: $R_t = 6,16$ min. (método 1).

2/6/4
26

Ejemplo 4

1-Acetil-6-amino-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La alquilación de Friedel-Crafts de fluorobenceno (2 ml) con 1-acetil-6-(ter-butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (25 mg) en presencia de AlCl_3 (35 mg), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3.

Rendimiento: 15 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327,4$; HPLC: $R_t = 5,63$ min. (método 1).

Ejemplo 5

1-Acetil-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-(4-toloíl)-2,2,4-trimetilquinolina

La alquilación de Friedel-Crafts de tolueno (2 ml) con 1-acetil-6-(ter-butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (25 mg) en presencia de AlCl_3 (35 mg), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3.

Rendimiento: 22 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323,2$.

Ejemplo 6

1-Acetil-6-(4-clorobenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg), 4-clorobenzoíl cloruro (11 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μl) en tetrahidrofurano (1 ml), fue agitada por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con HCl 0,5 N, agua, NaHCO_3

26/11/88
acuoso al 5%, agua y solución salina. La capa orgánica fue separada, secada (MgSO_4) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 => 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 9,5 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447,4$; HPLC: $R_t = 10,87$ min. (método 1).

Ejemplo 7

1-Acetil-6-benzoilamino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con benzoil cloruro (9,1 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 1,2 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413,4$; HPLC: $R_t = 10,01$ min. (método 1).

Ejemplo 8

1-Acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-6-(4-[trifluorometil]-benzoil)amino-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con 4-trifluorometilbenzoil cloruro (14 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 8,9 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,4$; HPLC: $R_t = 10,76$ min. (método 1).

Ejemplo 9

1-Acetil-6-(4-nitrobenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con 4-nitrobenzoíl cloruro (12 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 8,2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 458,4; HPLC: R_t = 10,02 min. (método 1).

Ejemplo 10

1-Acetil-4-fenil-6-(4-n-propilbenzoíl)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con 4-n-propilbenzoíl cloruro (12 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 6,7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 455,4; HPLC: R_t = 11,19 min. (método 1).

Ejemplo 11

1-Acetil-6-(3-bromo-2,6-dimetoxibenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (25 mg), ácido 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoico (23 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (68

37
6
2

mg) y N,N-diisopropiletilamina (32 µl) en diclorometano (4 ml), fue agitada por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con HCl 0,5 M, agua, NaHCO₃ acuoso al 5%, agua y solución salina. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 => 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 28 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 551,4; HPLC: R_t = 3,75 min. (método 2).

Ejemplo 12

1-Acetil-4-fenil-6-(4-fenilbenzoíl)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (11 mg) con 4-bifenil-carbonil cloruro (16 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 1,0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 489,4; HPLC: R_t = 11,62 min. (método 1).

Ejemplo 13

1-Acetil-6-(4-[4-clorofenil]benzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1-Acetil-6-(4-yodobenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

2/10/91
26

Una mezcla de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (300 mg), 4-yodobenzoil cloruro (520 mg) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina en piridina (4 ml), fue agitada por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y solución salina. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada al vacío.

Rendimiento: 460 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 539,4; HPLC: R_t = 10,98 min. (método 1).

(b). 1-Acetil-6-(4-[4-clorofenil]benzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-acetil-6-(4-yodobenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (25 mg), ácido 4-clorobencenoborónico (22 mg), fluoruro de cesio (14 mg), trifenilfosfina (5,0 mg) y tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (4,3 mg) en dimetoxi-etano/etanol 4:1 (5 ml) fue agitada por 15 minutos, a medida que se hacía burbujear nitrógeno a través de la solución. Después de 3 horas a 80°C, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con HCl 0,5 M, agua, NaHCO₃ acuoso al 5%, agua y solución salina. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 => 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 16 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 523,4; HPLC: R_t = 4,40 min. (método 2).

27/10/20

Ejemplo 14

1-Acetil-4-fenil-6-(4-[3-piridil]benzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

El acoplamiento cruzado de Suzuki de 1-acetil-6-(4-yodobenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (25 mg), éster cíclico de 1,3-propanodiol de ácido piridina-3-borónico (23 mg), fluoruro de cesio (14 mg), trifenilfosfina (5,0 mg) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (4,3 mg) en dimetoxietano/etanol 4:1 (v/v) (5 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 13.

Rendimiento: 17 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 490,4; HPLC: R_t = 7,11 min. (método 1).

Ejemplo 15

1-Acetil-4-fenil-6-(2-fenil-5-metoxibenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina(a). 1-Acetil-6-(2-bromo-5-metoxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (25 mg) con ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (21 mg), por acción de HATU (68 mg) y N,N-diisopropiletilamina (32 μ l) en diclorometano (4 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 31 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 521,4; HPLC: R_t = 3,74 min. (método 2).

(b). 1-Acetil-4-fenil-6-(2-fenil-5-metoxibenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

El acoplamiento cruzado de Suzuki de 1-acetil-4-fenil-6-(2-bromo-5-metoxibenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (30 mg), ácido bencenoborónico (25 mg), fluoruro de cesio (21 mg), trifenilfosfina (7,0 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6,0 mg) en dimetoxietano/etanol 4:1 (v/v) (5 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 13.

Rendimiento: 23 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 519,4; HPLC: R_t = 10,87 min. (método 1).

Ejemplo 16

1-Acetil-4-fenil-6-(2-fenil-3-metilbenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1-Acetil-4-fenil-6-(2-bromo-3-metilbenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (25 mg) con ácido 2-bromo-3-metilbenzoico (19 mg), por acción de HATU (68 mg) y N,N-diisopropiletilamina (32 μ l) en diclorometano (4 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 16,3 mg. MS ESI: $[M+H]^+$ = 505,2; HPLC: R_t = 3,80 min. (método 2).

(b). 1-Acetil-4-fenil-6-(2-fenil-3-metilbenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

2/3 2

El acoplamiento cruzado de Suzuki de 1-acetil-4-fenil-6-(2-bromo-3-metilbenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (16 mg), ácido bencenoborónico (25 mg), fluoruro de cesio (21 mg), trifenilfosfina (7,0 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6,0 mg) en dimetoxietano/etanol 4:1 (v/v) (5 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 13.

Rendimiento: 4,9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 503,3$; HPLC: $R_t = 4,61$ min (método 2).

Ejemplo 17

1-Acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-6-(α -toluenosulfonil)-amino-2,2,4-trimetilquinolina

La sulfonilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con α -toluenosulfonil cloruro (12 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μ l) en tetrahidrofurano (25 ml), se efectuó de acuerdo con el método de acilación descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 9,8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 463,4$; HPLC: $R_t = 9,49$ min. (método 1).

Ejemplo 18

1-Acetil-4-fenil-6-(fenilaminocarbonil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg), isocianato de fenilo (8,0 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μ l) en tetrahidrofurano (1 ml), fue agitada por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, el residuo fue disuelto

en acetato de etilo y lavado con HCl 0,5 M, agua, NaHCO₃ acuoso al 5%, agua y solución salina. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 => 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 3,8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 428,4; HPLC: R_t = 10,39 min. (método 1).

Ejemplo 19

1-Acetil-6-(ter-butilaminotiocarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La formación de tiourea de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con isotiocianato de ter-butilo (7,5 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 18.

Rendimiento: 0,50 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 424,4; HPLC: R_t = 5,90 min. (método 1).

Ejemplo 20

1-Acetil-6-(4-ter-butilbencil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina.ácido trifluoroacético

Una mezcla de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg), 4-(ter-butil)bencilcloruro (6,5 mg) y N,N-diisopropiletilamina (10 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), fue agitada a 50°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con HCl 0,5 M, agua, NaHCO₃ acuoso al 5%, agua y solución salina. La capa orgánica

294
225

fue secada (MgSO_4) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 3,1 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455,4$; HPLC: $R_t = 10,00$ min. (método 1).

Ejemplo 21

1-Acetil-4-fenil-6-(3-fenilpropionil)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con 3-fenilpropionil cloruro (11 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μl) en tetrahydrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 1,2 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441,4$; HPLC: $R_t = 10,25$ min. (método 1).

Ejemplo 22

1-Acetil-6-(2-furoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con 2-furoil cloruro (8,5 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μl) en tetrahydrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 7,7 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403,4$; HPLC: $R_t = 8,91$ min. (método 1).

Ejemplo 23

1-Acetil-6-(isovaleril)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con isovaleril cloruro (7,8 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 5,3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 393,4; HPLC: R_t = 9,35 min. (método 1).

Ejemplo 24

1-Acetil-6-(3-[adamantan-1-il]propionil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con ácido 3-(adamantan-1-il)propiónico (10 mg), por acción de HATU (25 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 µl) en diclorometano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 6,7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 499,4; HPLC: R_t = 12,43 min. (método 1).

Ejemplo 25

1-Acetil-6-(etilmalonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (150 mg) con etil malonil cloruro (147 mg) y N,N-diisopropiletilamina (314 µl) en

tetrahidrofurano (8 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 163 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 423,2$; HPLC: $R_t = 8,48$ min. (método 1).

Ejemplo 26

1-Acetil-6-([4-metoxibencilamino]carbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1-Acetil-6-(hidroxicarbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una solución de NaOH 2 M fue agregada gota a gota a una solución con agitación de 1-acetil-6-(etil malonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (161 mg) en dioxano/agua 4:1 (v/v) (12 ml), hasta pH 14. Después de agitar por 3,5 horas, la mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo a pH 2. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada ($MgSO_4$) y concentrada al vacío.

Rendimiento: 163 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 395,2$; HPLC: $R_t = 7,43$ min. (método 1).

(b). 1-Acetil-6-([4-metoxibencilamino]carbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de 4-metoxibencilamina (5,2 mg) con 1-acetil-6-(hidroxicarbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg), por acción de HATU (19 mg) y N,N-diisopropiletilamina (16 μ l) en

tetrahidrofurano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 7,3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 514,4$; HPLC: $R_t = 8,80$ min. (método 1).

Ejemplo 27

1-Acetil-6-([etoxicarbonilmetilamino]carbonilmetilcarbonil)-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de etil éster de glicina.HCl (5,3 mg) con 1-acetil-6-(hidroxicarbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg), por acción de HATU (19 mg) y N,N-diisopropiletilamina (16 μ l) en tetrahidrofurano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 4,6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 480,6$; HPLC: $R_t = 7,94$ min. (método 1).

Ejemplo 28

1-Acetil-6-([N-etil-N-bencilamino]carbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de N-etilbencilamina (5,2 mg) con 1-acetil-6-(hidroxicarbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg), por acción de HATU (19 mg) y N,N-diisopropiletilamina (16 μ l) en tetrahidrofurano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 7,3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 512,6$; HPLC: $R_t = 9,36$ min. (método 1).

289
277

Ejemplo 29

1-Acetil-6-([2,4-difluorobencilamino]metilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1-Acetil-6-(bromoacetil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (130 mg) con bromoacetil cloruro (69 μ l) y N,N-diisopropiletilamina (121 μ l) en diclorometano (10 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 151 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 431,2$.

(b). 1-Acetil-6-([2,4-difluorobencilamino]metilcarbonil)-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-acetil-6-(bromoacetil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg), 2,4-difluorobencilamina (6,0 mg) y N,N-diisopropiletilamina (10 μ l) en dioxano (2 ml), fue agitada a 40°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en diclorometano/metanol = 1/0 => 95/5 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 5,5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 492,4$; HPLC: $R_t = 6,74$ min. (método 1).

Ejemplo 30

1-Acetil-6-([4-{1-fenil}-piperazinil]metilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La N-alquilación de 1-fenilpiperazina (7,0 µl) con 1-acetil-6-(bromoacetil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) y N,N-diisopropiletilamina (10 µl) en dioxano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 29.

Rendimiento: 8,4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 511,4; HPLC: R_t = 7,01 min. (método 1).

Ejemplo 31

1-Acetil-6-([N-morfolino]metilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La N-alquilación de morfolina (4,0 µl) con 1-acetil-6-(bromoacetil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) y N,N-diisopropiletilamina (9,0 µl) en diclorometano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 29.

Rendimiento: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 436,4; HPLC: R_t = 5,64 min. (método 1).

Ejemplo 32

1-Acetil-6-(2-tiofenmetilamino)carbonil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). Metil éster del ácido 1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico

La reacción de Skraup de 4-aminobenzoato de metilo (5,0 g) y yodo (1,7 g) en óxido de mesitilo (25 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Rendimiento: 2,3 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 232,2.

(b). Metil éster del ácido 1-acetil-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico

Una mezcla de metil éster del ácido 1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico (2,3 g) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina en anhídrido acético (60 ml), fue agitada a 100°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con agua y solución salina. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/1 => 1/9 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 2,3 g.

(c). Metil éster del ácido 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico

La alquilación de Friedel-Crafts de benceno (60 ml) con metil éster del ácido 1-acetil-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico (2,3 g) en presencia de AlCl₃ (4,4 g), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3.

Rendimiento: 1,2 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 352,4; HPLC: R_t = 9,72 min. (método 1).

(d). Acido 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico

Una solución de NaOH 2 M fue agregada gota a gota a una solución con agitación de metil éster del ácido 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-

carboxílico (1,2 g) en dioxano/agua 4:1 (v/v) (50 ml), hasta pH 12. Después de agitar por 18 horas, la mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo a pH 2. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada (MgSO_4) y concentrada al vacío.

Rendimiento: 891 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338,2$.

(e). 1-Acetil-6-(2-tiofenmetilamino)carbonil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de 2-tiofenmetilamina (5,0 mg) con ácido 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico (10 mg), por acción de HATU (23 mg) y N,N-diisopropiletilamina (19 μl) en diclorometano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 3,0 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433,4$; HPLC: $R_t = 9,28$ min. (método 1).

Ejemplo 33

1-Acetil-6-(2-[4-metoxifenil]etilamino)carbonil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de 2-(4-metoxifenil)etilamina (6,1 mg) con ácido 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico (10 mg), por acción de HATU (23 mg) y N,N-diisopropiletilamina (19 μl) en diclorometano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 9,9 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,4$; HPLC: $R_t = 9,34$ min. (método 1).

292

Ejemplo 34

1-Acetil-6-(3-isopropoxipropilamino)carbonil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de 3-isopropoxipropilamina (5,2 mg) con ácido 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico (10 mg), por acción de HATU (23 mg) y N,N-diisopropiletilamina (19 µl) en diclorometano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 8,8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 437,4; HPLC: R_t = 8,80 min. (método 1).

Ejemplo 35

1-Acetil-6-(2-[metiltio]etilamino)carbonil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de 2-(metiltio)etilamina (4,1 mg) con ácido 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico (10 mg), por acción de HATU (23 mg) y N,N-diisopropiletilamina (19 µl) en diclorometano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 411,4; HPLC: R_t = 3,33 min. (método 2).

Ejemplo 36

1-Acetil-6-(4-metoxibenciloxi)carbonil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de alcohol 4-metoxibencílico (6,2 mg) con ácido 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina-6-carboxílico (10 mg), por acción de HATU

(23 mg) y N,N-diisopropiletilamina (19 µl) en diclorometano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 7,2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 458,4; HPLC: R_t = 3,90 min. (método 2).

Ejemplo 37

1-Acetil-6-(4-fenilbenzoil)oxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1,2-Dihidro-6-metoxi-2,2,4-trimetilquinolina

La reacción de Skraup de 4-anisidina (5,0 g) y yodo (1,7 g) en óxido de mesitilo (25 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Rendimiento: 2,3 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 204,2.

(b). 1-Acetil-1,2-dihidro-6-metoxi-2,2,4-trimetilquinolina

Acetil cloruro (8 ml) fue agregado gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 1,2-dihidro-6-metoxi-2,2,4-trimetilquinolina (1,7 g) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina en piridina (60 ml). Después de agitar por 18 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano y lavado con HCl 1 M, agua, NaHCO₃ acuoso al 5%, agua y solución salina. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 1,8 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 246,2.

(c). 1-Acetil-6-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La alquilación de Friedel-Crafts de benceno (25 ml) con 1-acetil-1,2-dihidro-6-metoxi-2,2,4-trimetilquinolina (1,8 g) en presencia de AlCl_3 (3,0 g), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3.

Rendimiento: 1,9 g. HPLC: $R_t = 9,62$ min. (método 1).

(d). 1-Acetil-6-hidroxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Tribromuro de boro (1,30 ml) fue agregado gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 1-acetil-6-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (0,9 g) en diclorometano (75 ml). Después de agitar por 18 horas, la mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua, NaHCO_3 acuoso al 5% y agua, secada (MgSO_4) y concentrada al vacío.

Rendimiento: 950 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310,2$; HPLC: $R_t = 8,41$ min. (método 1).

(e). 1-Acetil-4-fenil-6-(4-fenilbenzoil)oxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-hidroxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con 4-bifenil-carbonil cloruro (14 mg) y N,N-diisopropiletilamina (28 μl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 8,2 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490,4$; HPLC: $R_t = 12,81$ min. (método 1).

299
2236

Ejemplo 38

1-Acetil-6-(ter-butilacetil)oxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-
2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-hidroxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con ter-butilacetil cloruro (9,0 μ l) y N,N-diisopropiletilamina (28 μ l) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 3,9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 408,4; HPLC: R_t = 11,28 min. (método 1).

Ejemplo 39

1-Acetil-6-(ciclopropilmetil)oxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-
2,2,4-trimetilquinolina

Una mezcla de 1-acetil-6-hidroxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (20 mg), carbonato de cesio (63 mg), bromuro de tetrabutilamonio (29 mg) y clorometilciclopropano (8,4 μ l) en acetonitrilo (1 ml), fue agitada a 50°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 => 6/4 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 364,2; HPLC: R_t = 10,73 min. (método 1).

Ejemplo 40

1-Acetil-6-(3-piridilmetil)oxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-
2,2,4-trimetilquinolina

La alquilación de 1-acetil-6-hidroxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (20 mg) con 3-picolilcloruro.HCl (12 mg), carbonato de cesio (63 mg) y bromuro de tetrabutilamonio (30 mg) en acetonitrilo (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 39.

Rendimiento: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 401,2; HPLC: R_t = 8,40 min. (método 1).

Ejemplo 41

1-Acetil-6-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetil-quinolina

(a). 1,2-Dihidro-6-etil-2,2,4-trimetilquinolina

La reacción de Skraup de p-etilanilina (1,0 g) y yodo (0,34 g) en óxido de mesitilo (5 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Rendimiento: 800 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 202,2.

(b). 1-Acetil-6-etil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetil-quinolina

La acilación de 1,2-dihidro-6-etil-2,2,4-trimetil-quinolina (800 mg) con acetil cloruro (3,5 ml) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina en piridina (25 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 37.

Rendimiento: 410 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 244,2.

(c). 1-Acetil-6-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La alquilación de Friedel-Crafts de benceno (10 ml) con 1-acetil-6-etil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (410 mg) en presencia de AlCl_3 (710 mg), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3.

Rendimiento: 407 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322,4$.

Ejemplo 42

1-Acetil-6-(1,1'-bifenil)-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1-Acetil-6-yodo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

Una solución de nitrito de sodio (31 mg) fue agregada gota a gota a una solución enfriada (0°C) de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (128 mg) y ácido sulfúrico (82 mg) en agua (2 ml). Después de agitar a 0°C por 15 minutos, se agregó una solución de yoduro de potasio (105 mg). Después de agitar por 18 horas, la mezcla de reacción fue vertida en diclorometano. La capa orgánica fue separada y lavada con tiosulfato de sodio acuoso al 5% y agua, secada (MgSO_4) y concentrada al vacío.

Rendimiento: 160 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420,0$.

(b). 1-Acetil-6-(1,1'-bifenil-il)-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

El acoplamiento cruzado de Suzuki de 1-acetil-6-yodo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (20 mg), ácido (1,1'-bifenil-4-il)borónico (28 mg), fluoruro de cesio (15 mg), trifenilfosfina (5 mg) y tris-

290
269

(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (4,5 mg) en dimetoxietano/etanol 4:1 (v/v) (5 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 13.

Rendimiento: 16 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 446,4; HPLC: R_t = 6,84 min. (método 2).

Ejemplo 43

1-Acetil-6-(4-clorofenil)-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

El acoplamiento cruzado de Suzuki de 1-acetil-6-yodo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (20 mg), ácido 4-clorofenilborónico (22 mg), fluoruro de cesio (15 mg), trifenilfosfina (5 mg) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (4,5 mg) en dimetoxietano/etanol 4:1 (v/v) (5 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 13.

Rendimiento: 8,6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 404,4; HPLC: R_t = 5,94 min. (método 2).

Ejemplo 44

1-Acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,7-tetrametilquinolina

(a). 1-Acetil-6-amino-1,2-dihidro-2,2,4,7-tetrametilquinolina

Una mezcla de N-Boc-2-metil-1,4-fenilendiamina (2,3 g), sulfato de magnesio (6,3 g), 4-ter-butilcatecol (100 mg) y yodo (300 mg) en acetona (15 ml), fue agitada a reflujo por 20 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío y el

residuo fue sometido a cromatografía en SiO₂, con heptano/acetato de etilo = 1/0 => 3/1 (v/v) como eluyente. El producto, 6-(ter-butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4,7-tetrametilquinolina, fue acilado con acetyl cloruro (1,0 ml) en una mezcla de piridina (1,0 ml) y tolueno (10 ml). Después de agitar por 1 hora, la mezcla de reacción fue lavada con ácido cítrico acuoso al 3% y agua. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 => 3/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 350 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 345,4

(b). 1-Acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,7-tetrametilquinolina

AlCl₃ (266 mg) fue agregado a una solución caliente (70°C) de 1-acetil-6-amino-1,2-dihidro-2,2,4,7-tetrametilquinolina (100 mg) en benceno (10 ml). Después de 3 horas, la mezcla fue enfriada y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado con agua. La capa orgánica fue separada, secada (MgSO₄) y concentrada al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 => 3/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 75 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 323,4.

Ejemplo 45

1-Acetil-6-(4-fenilbenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,7-tetrametilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,7-tetrametilquinolina (20 mg) con 4-

300 27

bifenilcarbonil cloruro (100 mg) y piridina (100 μ l) en tetrahidrofurano (5 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 24 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 503,4$.

Ejemplo 46

1-Acetil-6-(4-fenilbenzoíl)amino-8-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1-Acetil-6-amino-8-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La reacción de Skraup de N-Boc-3-metoxi-1,4-fenilendiamina (450 mg), sulfato de magnesio (1,0 g), 4-ter-butilcatecol (10 mg) y yodo (20 mg) en acetona (10 ml), la acilación del producto con acetil cloruro (250 μ l) y piridina (250 μ l) en tolueno (10 ml), y la alquilación de Friedel-Crafts subsiguiente con $AlCl_3$ (266 mg), se efectuaron de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 44.

Rendimiento: 71 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 339,4$.

(b). 1-Acetil-6-(4-fenilbenzoíl)amino-8-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-8-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (20 mg) con 4-bifenilcarbonil cloruro (100 mg) y piridina (100 μ l) en tetrahidrofurano (5 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 25 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 519,4$.

Ejemplo 47

1-Acetil-6-(2-furoíl)amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-toloíl-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-toloíl-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con 2-furoíl cloruro (8,1 mg) y N,N-diisopropiletilamina (20 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 12 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 417,4; HPLC: R_t = 4,90 min. (método 2).

Ejemplo 48

1-Acetil-6-(4-fenilbenzoíl)amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-toloíl-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-toloíl-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con 4-bifenilcarbonil cloruro (14 mg) y N,N-diisopropiletilamina (20 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 9,3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 503,4; HPLC: R_t = 6,08 min. (método 2).

Ejemplo 49

1-Acetil-6-(etilmalonil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-toloíl-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-toloíl-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con etil malonil cloruro (9,4 mg) y N,N-diisopropiletilamina (20 µl) en tetrahidrofurano (1

ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 12 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 437,4; HPLC: R_t = 4,71 min. (método 2).

Ejemplo 50

1-Acetil-6-(3,5-dibromobenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación con HATU de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con ácido 3,5-dibromobenzoico (10 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μ l) en tetrahydrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 15,9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 470,9; HPLC: R_t = 10,11 min. (método 1).

Ejemplo 51

1-Acetil-6-(5-bromo-2-metilaminobenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación con HATU de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con ácido 5-bromo-2-metilaminobenzoico (8,4 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μ l) en tetrahydrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 13,2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 522,1; HPLC: R_t = 8,95 min. (método 1).

Ejemplo 52

1-Acetil-6-(3,4,5-trimetoxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con 3,4,5-trimetoxibenzoil cloruro (12 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 14,5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 503,2; HPLC: R_t = 11,26 min. (método 1).

Ejemplo 53

1-Acetil-6-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación con HATU de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con ácido 3,5-dicloro-2,6-dimetoxibenzoico (9,0 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 15,1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 541,1; HPLC: R_t = 10,92 min. (método 1).

Ejemplo 54

1-Acetil-6-(2-acetiloxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación con HATU de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con ácido 2-acetiloxibenzoico (6,0 mg) y N,N-diisopropiletilamina

204
1298

(22 μ l) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 1,1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 471,2; HPLC: R_t = 14,35 min. (método 1).

Ejemplo 55

1-Acetil-6-(2-acetamido-5-bromobenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación con HATU de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con ácido 2-acetamido-5-bromobenzoico (6,0 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μ l) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 2,3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 530,2; HPLC: R_t = 12,01 min. (método 1).

Ejemplo 56

1-Acetil-6-(5-bromo-2-N,N-dimetilcarbamoilbenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación con HATU de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con ácido 5-bromosalicílico (8,0 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 μ l) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 3,0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 580,2; HPLC: R_t = 12,53 min. (método 1).

Ejemplo 57

1-Acetil-6-(2-[4-toloiloxi]benzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación con HATU de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) con ácido 2-[4-toloiloxi]benzoico (8,0 mg) y N,N-diisopropiletilamina (22 µl) en tetrahydrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 8,0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 519,4; HPLC: R_t = 13,11 min. (método 1).

Ejemplo 58

1-Acetil-6-(2-metilsulfoniloxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1-Acetil-6-(2-metoxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (0,60 g) con 2-metoxibenzoil cloruro (1,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,7 ml) en tetrahydrofurano (60 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 0,65 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 443,4.

(b). 1-Acetil-6-(2-hidroxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

BBr₃ (0,69 ml) fue agregado gota a gota a una solución de 1-acetil-6-(2-metoxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (0,64 g) en diclorometano

306
3297

(40 mL). Después de agitar por 4 horas, el análisis TLC indicó una conversión completa. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la agitación se continuó por 15 minutos. La mezcla fue lavada con NaHCO_3 acuoso al 5% y agua. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y concentrada al vacío. El producto resultante fue usado sin mayor purificación.

Rendimiento: 0,62 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 429,4$.

(c). 1-Acetil-6-(2-metilsulfoniloxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La sulfonilación de 1-acetil-6-(2-hidroxibenzoil)-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (12 mg) con metilsulfonil cloruro (6,5 μl), se efectuó en piridina (1 ml). El análisis TLC después de agitar por 16 horas, mostró la conversión a un producto que subía más alto. La mezcla fue concentrada, el residuo fue disuelto en diclorometano y lavado con agua. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna en sílica gel. Eluyente: heptano/acetato de etilo = 8/2 (v/v).

Rendimiento: 8,0 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 507,4$; HPLC: $R_t = 5,03$ min. (método 2).

Ejemplo 59

1-Acetil-6-(2-[3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil]oxibenzoil)-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina

La sulfonilación de 1-acetil-6-(2-hidroxibenzoil)-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimetilquinolina (20 mg) con 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil cloruro (27 mg) en

piridina (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 58.

Rendimiento: 14 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 588,4$; HPLC: $R_t = 14,46$ min. (método 1).

Ejemplo 60

1-Acetil-6-(2-metoxycarboniletílcarboniloxibenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-(2-hidroxibenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (20 mg) con 3-carbometoxipropionil cloruro (14 mg) y N,N-diisopropiletilamina (40 µl) en tetrahidrofurano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 21,4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 543,6$; HPLC: $R_t = 6,98$ min. (método 1).

Ejemplo 61

1-Acetil-6-(2-[5-metilisoxazol-3-carbonil]oxibenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-(2-hidroxibenzoíl)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (15 mg) con 5-metilisoxazol-3-carbonil cloruro (10 mg) y N,N-diisopropiletilamina (30 µl) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 4,0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 538,4$; HPLC: $R_t = 9,84$ min. (método 1).

103
27

Ejemplo 62

1-Acetil-6-(2-[2-oxazolidinona-5-metil]oxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La alquilación de 1-acetil-6-(2-hidroxibenzoil)-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (20 mg) con 5-clorometil-2-oxazolidinona (7 mg), carbonato de cesio (63 mg) y bromuro de tetrabutilamonio (30 mg) en acetonitrilo (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 39.

Rendimiento: 25 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 542,4$; HPLC: $R_t = 8,21$ min. (método 1).

Ejemplo 63

1-Acetil-6-(2-[morfolino-4-carbonil]oxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-(2-hidroxibenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (15 mg) con morfolino-4-carbonil cloruro (12 μ l) y N,N-diisopropiletilamina (30 μ l) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 5,4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 542,4$; HPLC: $R_t = 10,02$ min. (método 1).

Ejemplo 64

1-Acetil-6-(2-fenilaminobenzoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación con HATU de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (15 mg) con ácido N-fenilantranílico (21 mg) y N,N-diisopropiletilamina

(33 μ l) en tetrahidrofurano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 5,8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 504,4; HPLC: R_t = 13,42 min. (método 1).

Ejemplo 65

1-Acetil-6-(2-pirrolidona-N-etilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1-Acetil-6-acriloilamino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La acilación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (0,12 g) con acriloil cloruro (39 μ l) y N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml) en tetrahidrofurano (10 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 0,13 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 363,2.

(b). 1-Acetil-6-(2-pirrolidona-N-etilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

A una mezcla de 2-pirrolidona (19 mg) y NaH (18 mg, al 60% en aceite) en THF (1 mL), se agregó 1-acetil-6-acriloilamino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (8 mg) en THF (1 mL). Después de agitar por 18 horas, el análisis TLC indicó la conversión a un producto que subía más alto. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua, HCl 0,5 N y agua. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada al vacío. La purificación se

11
201/310
efectuó por cromatografía en columna en sílica gel, usando heptano/acetato de etilo = 8/2 $\Rightarrow$ 1/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 4,6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 448,4; HPLC: R_t = 4,51 min. (método 2).

Ejemplo 66

1-Acetil-6-(etoxietoxietilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La adición de Michael de 2-etoxietanol (19 mg) y 1-acetil-6-acriloilamino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (8 mg) en THF (1 mL), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 65.

Rendimiento: 1,0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 453,4; HPLC: R_t = 5,03 min. (método 2).

Ejemplo 67

1-Acetil-6-(2-pirrolidona-N-metoxycarbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de N-hidroximetil-2-pirrolidona (22 mg) y 1-acetil-6-(hidroxicarbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (15 mg), por acción de HATU (29 mg) y N,N-diisopropiletilamina (33 μ l) en tetrahidrofurano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 4,6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 478,4; HPLC: R_t = 5,53 min. (método 2).

Ejemplo 68

1-Acetil-6-(ter-butilcarbamoil-N-[2-etoxi]carbonilmetil-carbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetil-quinolina

La condensación de carbamato de ter-butil-N-(2-hidroxietilo) (29 μ l) y 1-acetil-6-(hidroxicarbonilmetil-carbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetil-quinolina (15 mg), por acción de HATU (29 mg) y N,N-diisopropiletilamina (33 μ l) en tetrahidrofurano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 11 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 538,4$; HPLC: $R_t = 5,32$ min. (método 2).

Ejemplo 69

1-Acetil-6-(2-furilmetoxi)carbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de alcohol furfúrico (17 μ l) y 1-acetil-6-(hidroxicarbonilmetilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (15 mg), por acción de HATU (29 mg) y N,N-diisopropiletilamina (33 μ l) en tetrahidrofurano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 7,1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 475,4$; HPLC: $R_t = 5,30$ min. (método 2).

Ejemplo 70

1-Acetil-6-([ciclopropilmetilamino]metilcarbonil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La alquilación de ciclopropilmetilamina (4 μ l) con 1-acetil-6-(bromoacetil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (10 mg) y N,N-diisopropiletilamina (13 μ l) en diclorometano (1 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 29.

Rendimiento: 6,8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 535,6$; HPLC: $R_t = 6,29$ min. (método 2).

Ejemplo 71

1-Acetil-4-(2-metoxifenil)-6-(4-fenilbenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

(a). 1-Acetil-6-(4-fenilbenzoil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina

Se disolvió 1-acetil-6-(ter-butoxicarbonil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (1,0 g) en una mezcla de ácido trifluoroacético/ CH_2Cl_2 (1/1, v/v, 25 ml) y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, diluida con acetato de etilo y lavada con $NaHCO_3$ acuoso al 5%. La capa orgánica fue separada, secada ($MgSO_4$) y concentrada. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (25 ml), se agregó N,N-diisopropiletilamina (5,2 ml) y 4-fenilbenzoil cloruro (2,0 g), y la mezcla fue agitada por 16 horas. La mezcla fue concentrada y sometida a cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 0,63 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 411,2$.

304
313

(b). 1-Acetil-4-(2-metoxifenil)-6-(4-fenilbenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina y 1-acetil-4-(4-metoxifenil)-6-(4-fenilbenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La alquilación de Friedel-Crafts de anisol (25 ml, almacenado en tamices moleculares de 3Å) con 1-acetil-6-(4-fenilbenzoil)amino-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (0,50 g) en presencia de AlCl_3 (0,50 g), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3. La purificación por cromatografía en sílica gel (eluyente: heptano/acetato de etilo = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1, v,v) dio el derivado 2-metoxifenil-substituido como producto minoritario y el derivado 4-metoxifenil-substituido como el producto mayoritario.

Rendimiento: 46 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,0$ (2-metoxifenil).

Rendimiento: 0,20 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,1$ (4-metoxifenil).

Ejemplo 72

1-Acetil-4-(4-hidroxifenil)-6-(4-fenilbenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

A una solución enfriada (0°C) de 1-acetil-4-(4-metoxifenil)-6-(4-fenilbenzoil)amino-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (0,46 g) en CH_2Cl_2 , se agregó BBr_3 bajo una atmósfera de nitrógeno. La conversión completa se obtuvo después de agitar por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada, se agregó NaOH 1 M hasta pH básico, posteriormente se agregó acetato de etilo y la mezcla fue acidificada con HCl 1 M. La capa orgánica fue separada, secada (MgSO_4) y concentrada. El residuo fue sometido a

cromatografía en sílica gel, en heptano/acetato de etilo = 1/0
⇒ 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 0,13 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 504,0$.

Ejemplo 73

1-Acetil-6-(5-metilnicotinoil)amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina

La condensación de 1-acetil-6-amino-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetilquinolina (0,10 g) con ácido 5-metil nicotínico (0,13 g), por acción de HATU (0,18 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml) en diclorometano (2 ml), se efectuó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 0,12 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 427,0$.

Example 74

Bioactividad in vitro de CHO-FSH

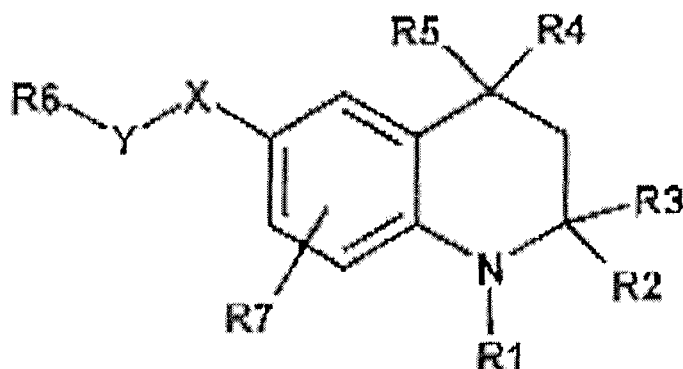
La actividad de FSH de los compuestos se determinó en células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas en forma estable con el receptor de FSH humano, y cotransfectadas con un promotor/elemento que responde a cAMP (CRE), que dirige la expresión de un gen reportero de luciferasa de luciérnaga. La unión del ligando al receptor de FSH acoplado con Gs dará como resultado un aumento de cAMP, que a su vez inducirá una transactivación aumentada del constructo reportero de luciferasa. La señal de luciferasa fue cuantificada usando un contador de luminiscencia. Para los compuestos de prueba, se calcularon los valores de EC₅₀ (concentración del compuesto de prueba que causa una estimulación semi-máxima (50%)). Para ese

propósito, se usó el programa de software GraphPad PRISM, versión 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego).

Los compuestos de todos los ejemplos tenían una actividad (EC_{50}) de menos de 10^{-5} M. Los compuestos de los ejemplos 1, 6-13, 15, 16, 21-24, 30, 36, 37, 45, 46, 48, 50-53, 55, 57, 58, 61, 63 y 64 presentaron una EC_{50} de menos de 10^{-7} M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de tetrahydroquinolina de acuerdo a la Fórmula 1,



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, en donde

R¹ alquilcarbonil (1-6C);

R² y R³ es alquilo (1-4C);

R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo hidroxil, halógeno, alquilo (1-4C) o alcoxi (1-4C); R⁵ es alquilo (1-4C); Y-X es C(O)-O, enlace-O, C(O)-NH, S(O)₂-NH, NHC(O)-NH, NHC(S)-NH, OC(O)-NH, enlace-NH, NH-C(O), O-C(O) o X-Y es un enlace;

R⁶ es H, excepto para Y-X es un enlace, alquilo (1-6C), 1- o 2-adamantil-alquilo (1-4C), heteroarilo (3-9C) que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, cicloalquilo (3-6C), heterocicloalquilo (2-6C) que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, alquiltio (1-4C), alquilo (1-4C), arilo (6-10C), alquilo (1-4C), heteroarilo (3-9C), alquilo (1-4C), cicloalquilo (3-6C), alquilo (1-4C), heterocicloalquilo (2-6C), alquilo (1-4C), el grupo heterocicloalquilo tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, R⁸, R⁹-aminocarbonilo-alquilo (1-4C), R⁸, R⁹-amino-alquilo (1-4C), R⁸-oxi-alquilo (1-4C), R⁸-carbonilo-alquilo (1-4C) o fenilo siendo opcionalmente sustituido con hidroxil, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), (di)alquilamino (1-4C), arilo (6-10C), ariloxi (6-10C), heteroarilo (6-9C) que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, alquilcarbonilamino (1-4C), alquilcarboniloxi (1-4C), alcoxycarbonilo (1-4C), alquilcarboniloxi (1-4C), heteroarilcarboniloxi (3-9C), el grupo heteroarilo que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, alquilsulfoniloxi (1-4C), heteroarilsulfoniloxi (6-9C), el grupo heteroarilo que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, (1-

317
308
4

4C)(di)alquilcarbamoilo, heterocicloalquilcarbamoilo (2-6C), el grupo heterocicloalquilo que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S o (di)arilamino (6-10C),

Y mientras que todos los grupos arilo y heteroarilo dentro de R⁶ pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano o alquilo (1-4C),

R⁷ es H, alquilo (1-4C) o alcoxi (1-4C); y

R⁸ y/o R⁹ es H, alquilo (1-4C), arilo (6-10C) alquilo (1-4C), heteroarilo (6-9C) alquilo (1-4C), el grupo heteroarilo tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, cicloalquilo (3-6C) alquilo (1-4C), heterocicloalquilo (2-6C), alquilo (1-4C), el grupo heteroarilo tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, alcoxi (1-4C), alquilo (1-4C), alquiltio (1-4C), alquilo (1-4C), alquilcarbonilamino (1-4C) alquilo (1-4C), alcoxicarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C), alcoxicarbonilamino (1-4C) alquilo (1-4C), o R⁸ y R⁹ se pueden unir en un anillo de heterocicloalquilo (2-6C) que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S con la condición no es 1-acetil-benzoilamino-4-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-tetrametilquinolina, 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,6-tetrametilquinolina, 1-acetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,6,8-pentametilquinolina, 1-acetil-6-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-tetrametilquinolina, 1-acetil-4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,6-tetrametilquinolina, 1-acetil-4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4,6-tetrametilquinolina, 1-acetil-4-(4-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetil-6-quinolinamina, 1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetil-1-(1-oxopropil)-4-fenil-6-quinolinamin, 1-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-2,2,4-trimetil-4-fenil-6-quinolinamina.

2. El compuesto derivado de tetrahydroquinolina de la reivindicación 1 en donde Y-X es C(O)-NH, OC(O)-NH, o C(O)-O.
3. El compuesto derivado de tetrahydroquinolina de la reivindicación 2 donde Y-x es C(O)-NH.
4. El compuesto derivado de tetrahydroquinolina de las reivindicaciones 1-3 en donde R⁶ es fenilo, heteroarilo (3-9C), fenilo-alquilo (1-4C) o heteroarilo (3-9C) alquilo (1-4C) en donde el fenilo puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), (di)alquilamino(1-4C), fenilo, feniloxi, heteroarilo (3-9C) que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, alquilcarbonilamino (1-4C), alquilcarboniloxi(1-4C), alcoxicarbonilo (1-4C) alquilcarboniloxi (1-4C), heteroarilcarboniloxi (3-9C), el grupo heteroarilo que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, alquilsulfoniloxi (1-

309
4/8

4C), heteroarilsulfoniloxy (3-9C), el grupo heteroarilo que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, (di)alquilcarbamoilo (1-4C), heterocicloalquilcarbamoilo (2-6C), el grupo heteroarilo que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S o fenil(di)arilamino, y mientras que todos los grupos fenilo y heteroarilo detro de R⁶ opcionalmente pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano o alquilo (1-4C).

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y los auxiliares farmacéuticamente adecuados.

319
310

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-007751- -00012-0000

Fecha: 2007-12-10 17:03:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 10 PATENTLIM. Cve. 10 FASENACIONALII
Act. 44 RESUESTAREQUE Folio. 21

NIT : _____

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 98,214
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825361	03/12/2007	68,286,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

010 00299- 843-004-1

320

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
220 **EMILIO FERRERO**

ASUNTO Radicación 04-007751
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio - 4687
 Folios 005

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap.I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP02/07053
Fecha de Presentación Internal. 25-06-2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

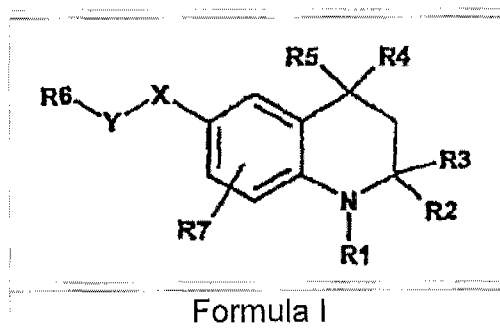
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 81 (cara anterior) a 121(cara posterior) como se radicó inicialmente.
 Folios 225-306 como se radicó 10-12-2007.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 126 a 132 como se modificaron en la fase Internacional.
 Folios 307-309 como se radicó 10-12-2007.
- 1.3. Dibujos: Folios 3 como se radicó inicialmente
- 1.4. Prioridad: Folio 2 02-07-2001, EP, 01202531.8
- 1.5. Respuesta del Solicitante: Folios 220-222 como se radicó 10-12-2007.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLINA

Reivindicación 1-4: un compuesto derivado de tetrahidroquinolina caracterizado por la fórmula general I.



Reivindicación 5: una composición farmacéutica que comprende un compuesto derivado de tetrahydroquinolina de fórmula general I y auxiliares farmacéuticamente adecuados.

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener compuestos novedosos que tengan actividad moduladora de la hormona folículo estimulante (FSH), mediante una actividad agonista o antagonista sobre el receptor de la FSH. De manera que puedan ser útiles en tratamientos de infertilidad (cuando tienen actividad agonista) o de anticoncepción (cuando tienen actividad antagonista).

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de tetrahydroquinolina de formula general I y una composición farmacéutica conteniendo uno de estos derivados junto con auxiliares farmacéuticamente adecuados.

La presente invención se cataloga en A61K 31/47, A61K 31/4709, C07D 215/00, C07D 215/38, C07D 401/12, C07D 405/14, C07D 417/12, C07D 215/48, A61P 5/06, de acuerdo con la Clasificación internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontraron las siguientes observaciones:

- De la actividad de los compuestos de formula general I.

No se presentan datos específicos de resultados de pruebas que permitan verificar la actividad de los compuestos de la invención. Aunque se nombra que se realizaron ensayos para determinar la unión al receptor y la actividad biológica de los compuestos de la invención, en los que se midió la unión al receptor y la estimulación o inhibición de una respuesta funcional (folio 96-97), sólo se nombra en el ejemplo 74 que "Los compuestos de todos los ejemplos tenían actividad (CE50) de menos de 10^{-5} M. Los compuestos de los ejemplos 1, 6-13, 15, 16, 21-24, 30, 36, 37, 45, 46, 48, 50-53, 55, 57, 58, 61, 63 y 64 mostraban una CE50 de menos de 10^{-7} M".

Sin embargo, no se aporta información apropiada que permita conocer cuáles fueron los compuestos específicos de prueba en los ensayos nombrados, los compuestos de referencia si los hubo, los datos de resultados concretos obtenidos con dichos compuestos y las conclusiones a las que se llegaron, de manera tal que sea posible reconocer y sustentar claramente los compuestos preferidos, y que sea posible evaluar el aporte y ventaja de la invención al estado de la técnica.

De acuerdo con las anteriores observaciones y con los requisitos del artículo 28 Decisión 486, se concluye que existe falta de claridad, concisión y sustento de la información en el documento de la solicitud.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De la revisión del capítulo reivindicatorio esta Oficina se permite hacer las siguientes observaciones:

➤ Reivindicaciones 1-4, relacionadas con un compuesto de fórmula I.

Persiste la falta de claridad, concisión y alcance definido de los compuestos de fórmula I, así como de su sustento en la actividad farmacológica asignada. Debido a que:

Y-X puede ser seleccionado entre una serie de variables. Sin embargo, Y-X, principalmente, se muestra en los ejemplos de compuestos como C(O)-NH; estos compuestos con este grupo C(O)-NH al parecer son los que poseen una actividad de EC_{50} menor a 10^{-7} M (ej. 74), quedando así sin sustento las demás opciones del grupo de variables mencionados para Y-X.

R⁶, R⁸ y R⁹ presentan demasiadas variables, con diversas opciones de sustitución, incluyendo grupos funcionales diversos y complejos (como arilos, cicloalquilos, heteroarilos sustituidos), sin concretar cuáles específicamente entre dichos grupos funcionales.

En los ejemplos únicamente se presenta R₆ como un fenilo (arilo); furoilo, tiofenilo, piridilo (heteroarilos); piperazinilo y morfolinilo (heterociclos); sustituidos opcionalmente por fenilo, pirrolidona, morfolinilo, piridilo, isoxazol como sustituyentes de anillos.

No son claros en los sustituyentes de R₆, algunos términos como "R⁸, R⁹-aminocarbonil(1-4)alquilo", ya que si R⁸ y R⁹ pueden formar un anillo heterocicloalquilo el término sería: "R⁸R⁹-aminocarbonil(1-4)alquilo" sin la coma que separa a R⁸ y R⁹. Aunque tampoco se observa que la opción de que formen un anillo se sustente en los ejemplos.

Es necesario que el solicitante limite la materia a proteger en las variables Y-X y sustituyentes de R⁶, R⁸ y R⁹, estos últimos no deben definirse por grupos

heterocicloalquilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilsulfoniloxi, heteroarilsulfoniloxi, diarilcarbamoilo, heterocicloalquilcarbamoilo, arilamino, diarilamino, entre otros) sino por sustituyentes concretos, acorde a los compuestos ejemplificados y que efectivamente se puedan sustentar mediante las pruebas de actividad farmacológica.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias de los artículos 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La presente solicitud de patente puede contener de acuerdo a la fórmula I y sus sustituyentes, diversos grupos de invención. Debido a las variables X, Y, R⁶, R⁸ y R⁹, que presentan diversas variables con múltiples opciones de sustitución. Por lo que se considera que lo reivindicado no mantiene un concepto común inventivo y por ende la solicitud no tendría unidad de invención.

Por ejemplo, uno de los grupos puede ser cuando Y-X: C(O)-NH, dado que los ejemplos que se mencionan en el ejemplo 74 de actividad in vitro, se encuentran en este grupo.

R⁶, R⁸ y R⁹ generan también una amplia variabilidad a los compuestos de fórmula I, principalmente cuando se tienen sustituyentes complejos con varios niveles de sustitución en cadena y que podrían tener actividades farmacológicas diferentes o incluso no tenerlas. Más aun cuando en la descripción no se encuentran datos de los resultados obtenidos en cuanto a afinidad al receptor y actividad farmacológica común que relacionen y sustenten tal diversidad de compuestos.

Por tal razón, se requiere al solicitante para que defina de manera clara y precisa la materia objeto de protección y su alcance, seleccionando el grupo de invención que realmente considere apropiado y que sea sustentado mediante los resultados obtenidos en las pruebas de actividad farmacológica, con el objeto de poder realizar una búsqueda apropiada y poder evaluar la novedad y nivel inventivo de la invención de acuerdo con el aporte de ésta al estado de la técnica.

5. Conclusión:

Respuesta a los argumentos del solicitante:

- a. El solicitante adiciona un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 307-309).

Esta oficina acepta para estudio el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

- b. El solicitante manifiesta que la reivindicación 1 se limita a comprender sólo los grupos ejemplificados.

Sin embargo, esta oficina aclara que aunque se limitaron sustituyentes en las variables dadas inicialmente para la fórmula I, principalmente limitando para las variables R₁- R₅, persiste la falta de unidad de invención por las variables X, Y, R⁶, R⁸ y R⁹, tal como se anota en el numeral 4 de unidad de invención.

324

c. El solicitante menciona que ha adicionado tres compuestos (folio 221) a las limitaciones de la reivindicación 1.

No obstante, en la reivindicación 1 actual no se encuentran todos los compuestos exceptuados (los 7 compuestos exceptuados en el capítulo reivindicatorio anterior (folio 130) y los 3 compuestos mencionados ahora (folio 221), ya que en la reivindicación 1 actual solo se encuentran 9 compuestos y no se observan los últimos tres adicionados. Es necesario revisar y corregir.

d. El solicitante indica que la expresión "hetero" se ha definido según la descripción de la solicitud.

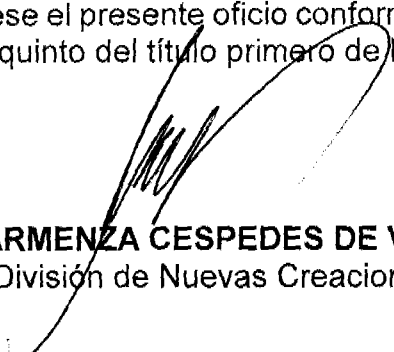
Pese a que el solicitante define ahora en el nuevo capítulo reivindicatorio un "heterocicloalquilo (2-6C) que tiene por lo menos un átomo de O, N y/o S", no significa que este término y similares sea claros y concisos, ya que no se define cuáles heterociclos concretos (como morfolinmetil, piperazinmetil según ejemplos) estarían unidos a la cadena alquílica de (2-6C), por lo que persiste la falta de claridad y concisión.

e. El solicitante menciona un "Anexo 4.3", relacionado con la respuesta de ensayo *in vitro* para determinar la bioactividad de la hormona análoga (folio 222 y 223).

Dicho anexo 4.3 no se encuentra dentro de los documentos radicados.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 22 de mayo de 2007

CONCEPTO TECNICO No. 849	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------------	--

