Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-116570- -00000-0000
Fecha: 2007-11-02 17:07:32 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **N.V. ORGANON** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Holanda.

Dirección: Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda

Domicilio: Oss, Holanda

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Cornelis Marius TIMMERS**
P.O Box 20,
NL 5340 BH Oss,
Holanda

2. **Willem Frederik Johan KARSTENS**
P.O Box 20,
NL 5340 BH Oss,
Holanda

3. **Pedro Manuel GRIMA POVEDA**
P.O Box 20,
NL 5340 BH Oss,
Holanda

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/061976 Fecha: 2 de mayo de 2006
Publicación Internacional No. WO 2006/117370 A1 Fecha: 9 de noviembre de 2006

6 Título (54)

DERIVADOS DE 4-FENIL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAHIDROQUINOLINA COMO MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD

7 Clasificación Internacional (51) A61K 031/047 //A61PS/06

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	4 de mayo de 2005	05103738.0

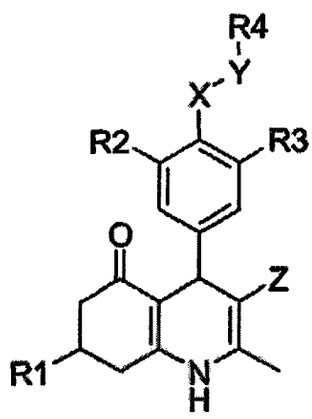
9 Comprobante de pago No.: 07-86,460 **Fecha:** 22 de Octubre de 2007

VS 11/912746

10 Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 482.000.oo.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

AHP

4
4

GENERAL POWER OF ATTORNEY

4449

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

299
7538

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

N. V. ORGANON

Domiciliado (S) En/Of Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72–35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of th Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa 65.620, domiciled at Carrera 4ª N° 72–35, Bogotá, Colombia, the first a principal and the others as alternates, in the order of their appointment, a our representatives for all industrial property matters with faculty t receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The firs alternate shall replace the principal in case of his absence or of tempora or definitive impediment. The same rule will apply when the secon alternate representative is to replace the first one, or when the third is t replace the first or second alternates in their turn, or both of them, seconc In such cases, the principal representative, or the first or second alternate in their turn, or both of them, shall state their intention not to act a representatives through a declaration given before a Notary Public i Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombia Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate sha suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, th following alternate shall take his place. When the absence or impedimer of the principal representative, or of the first or second alternate in thei turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by th principal, the first or second alternate depending on case, and the mer fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by th first, second or third alternates in the turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above–name attorneys–at–law so that they may obtain the protection of my (our industrial property and against the unfair competition, for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before an authorities or persons, with or without jurisdiction, specially thos

JUZGADO NOVENTA Y CUATRO (E) DEL CIRCUITO DE BOGOTA
LA PRESENTE COINCIDE CON EL ORIGINAL
01 NOV. 2007

© CAVELIER ABOGADOS

administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

administrative, administrative contentious and judicial, as well as befor Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainmer of ~~patents~~, utility models and industrial designs; the registration c trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercia names, trade emblems, domain names, vegetal varieties an denominations of origin; its renewal, assignment, change of name c domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use c the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to th consumer, oppositions or observations, administrative or Cou cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for wr mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, pena and administrative suits relating to those rights; actions and suit instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matter they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, adm the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done b representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this August 22, 2007

en/in Oss, The Netherlands

por/by Dr. P.N.M. Konings — Dr. A.J.H. Pegt

Holder of Proxy — Holder of Proxy

Firma N.V. Organon — Signature: — Signature:

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA

01 NOV 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS NOTARIO (E)

© CAVELIER ABOGADOS

5

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario/Certifica: Que la firma que antecede de MAKELAAR P.N.M. KONINGS & A.J.H.PEGT

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de apoderados

de la compañía N.V. Organon

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Países Bajos

que la dirección de dicha compañía es Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Bussum, Holanda

El 30 Agosto 2007

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

BY "MAKELAAR"

"MAKELAAR"

The undersigned Notary certifies: That the preceding signatures of P.N.M. KONINGS & A.J.H. PEGT

are authentic, that the signatories currently acts in the position of Holder of Proxy

of the company N.V. Organon

a company currently existing and organized under the laws of The Netherlands

that the address is Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

and that the signatories have the power to grant this document.

"MAKELAAR"

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Bussum, The Netherlands

On 30 August 2007

B.G.H. PIETERSE Makelaar in merken en modellen

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL A LA VISTA

01 NOV 2007

PABLO PEREZ BARAJAS NOTARIO (E)

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 octobre 1961

1. Pais: LOS PAISES BAJOS
   El presente documento público
2. Ha sido firmado por: B.G.H. Pieterse
3. Actuando en calidad de: makelaar in merken en modellen te Bussum
4. Y está revestido del sello/timbre de B.G.H. Pieterse
   Certificado
5. En Amsterdam
6. El día 31 Augustus 2007
7. Certificado por el Secretario Judicial del Tribunal de Distrito Amsterdam
8. Con el no: 033620
9. Sellado/timbrado

10. Firma
mw. H.H.S. Verhagen

RECHTBANK AMSTERDAM

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
9 November 2006 (09.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/117370 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/47 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 215/20 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 5/24* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/061976

(22) International Filing Date: 2 May 2006 (02.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05103738.0 4 May 2005 (04.05.2005) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **N.V. ORGANON** [NL/NL]; Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss (NL).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **TIMMERS, Cornelis, Marius** [NL/NL]; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **KARSTENS, Willem, Frederik, Johan** [NL/NL]; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). **GRIMA POVEDA, Pedro, Manuel** [ES/NL]; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

(74) Agent: **KRAAK, Hajo**; N.V. Organon, Global Patent Department, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

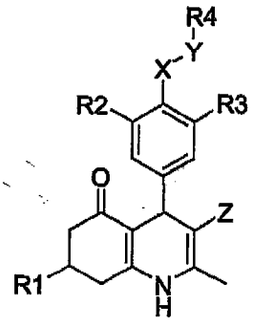
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-PHENYL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE DERIVATIVES AS MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF INFERTILITY



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to Formula (I), wherein the substituents are defined as in the description, or a pharmaceutically salt thereof. The compounds of this invention are potent FSH receptor activators and may be used for treating fertility disorders in e.g. controlled ovarian hyperstimulation and IVF procedures.

WO 2006/117370 A1

4-PHENYL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE DERIVATIVES AS MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF INFERTILITY

The present invention relates to 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives, to pharmaceutical compositions comprising the same and to the use of said derivatives for the manufacture of medicaments for the treatment of fertility disorders.

Gonadotropins serve important functions in a variety of bodily functions including metabolism, temperature regulation and the reproductive process. Gonadotropins act on specific gonadal cell types to initiate ovarian and testicular differentiation and steroidogenesis. The pituitary gonadotropin FSH (follicle stimulating hormone) for example plays a pivotal role in the stimulation of follicle development and maturation whereas LH (luteinizing hormone) induces ovulation (Sharp, R.M. Clin Endocrinol. 33:787-807, 1990; Dorrington and Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35:301-342,1979). Currently, FSH is applied clinically, for ovarian stimulation i.e. ovarian hyperstimulation for in vitro fertilisation (IVF) and induction of ovulation in infertile anovulatory women (Insler, V., Int. J. Fertility 33:85-97, 1988, Navot and Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3-13, 1988), as well as for male hypogonadism and male infertility.

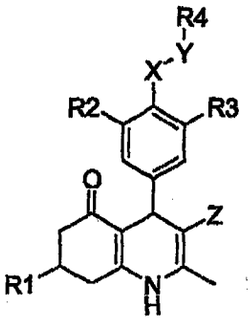
The gonadotropin FSH is released from the anterior pituitary under the influence of gonadotropin-releasing hormone and estrogens, and from the placenta during pregnancy. In the female, FSH acts on the ovaries promoting development of follicles and is the major hormone regulating secretion of estrogens. In the male, FSH is responsible for the integrity of the seminiferous tubules and acts on Sertoli cells to support gametogenesis. Purified FSH is used clinically to treat infertility in females and for some types of failure of spermatogenesis in males. Gonadotropins destined for therapeutic purposes can be isolated from human urine sources and are of low purity (Morse et al, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17:143, 1988). Alternatively, they may be prepared as recombinant gonadotropins. Recombinant human FSH is available commercially and is being used in assisted reproduction (Olijve et al. Mol. Hum. Reprod. 2:371, 1996; Devroey et al. Lancet 339:1170, 1992).

The actions of the FSH hormone are mediated by a specific plasma membrane receptor that is a member of the large family of G-protein coupled receptors. These receptors consist of a single polypeptide with seven transmembrane domains and are able to interact with the Gs protein, leading to the activation of adenylate cyclase.

The FSH receptor is a highly specific target in the ovarian follicle growth process and is exclusively expressed in the ovary. Blocking of the receptor or inhibiting the signalling which is normally induced after FSH-mediated receptor activation will disturb follicle development and thus ovulation and fertility. Low molecular weight FSH antagonists could form the basis for new contraceptives, while low molecular weight FSH agonists may be used for the same clinical purposes as native FSH, i.e. for the treatment of infertility and for ovarian hyperstimulation on behalf of in vitro fertilisation.

Low molecular weight FSH mimetics with agonistic properties were disclosed in the International Application WO 2000/08015 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.) and in WO 2002/09706 (Affymax Research Institute). Certain tetrahydroquinoline derivatives have recently been disclosed in the International Application WO 2003/004028 (AKZO NOBEL N.V.) as FSH modulating substances, either having agonistic or antagonistic properties. There remains a need for low molecular weight hormone mimetics that selectively activate the FSH receptor.

To that aim the present invention provides 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of general formula I



Formula I

wherein

R^1 is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl;

R^2 is halogen, (1-4C)alkoxy, fluorinated (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkyl, or fluorinated (1-4C)alkyl; or R^2 may be H when R^3 is R^9,R^{10}-aminosulfonyl;

R^3 is OH, NO_2, CN, fluorinated (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyloxy, (3-4C)alkenyloxycarbonyloxy, R^7,R^8-amino, R^9,R^{10}-amino, R^9,R^{10}-aminocarbonyl, R^9,R^{10}-aminosulfonyl or phenyl(1-4C)alkoxy, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (di)(1-4C)alkylamino;

R^4 is R^{11}-phenyl or R^{11}-(2-5C)heteroaryl, wherein the phenyl or heteroaryl group is optionally further substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl;

R^7 is H, (1-4C)alkyl;

R^8 is (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylcarbonyl, (2-4C)alkenylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkylcarbonyl, (3-4C)alkenyloxy(1-4C)alkylcarbonyl phenylcarbonyl, (2-5C)heteroarylcarbonyl, phenyl(1-4C)alkylcarbonyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkylcarbonyl, wherein the phenyl ring or the heteroaromatic ring is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (di)(1-4C)alkylamino;

R^9 and R^{10} are independently selected from H, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl;

or R^9 and R^{10} may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more (1-4C)alkyl substituents;

R^{11} is H, (1-6C)alkoxycarbonyl, R^{12},R^{13}-amino, (1-6C)alkylcarbonyl, (1-6C)alkylsulfonyl, R^{14}-oxy, R^{14},R^{15}-amino, R^{14},R^{15}-aminocarbonyl, R^{14},R^{15}-aminosulfonyl;

R^{12} is H, (1-4C)alkyl;

R^{13} is (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (di)(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkylcarbonyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkylcarbonyl, (4-6C)heterocycloalkenyl(1-4C)alkylcarbonyl or (1-4C)alkoxy(1-4C)alkylcarbonyl;

R^{14} and R^{15} are independently selected from H, (1-6C)alkyl, (3-4C)alkenyl, (3-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(2-4C)alkyl, (4-6C)heterocycloalkenyl(2-4C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl and (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl;

X is O or R^{16}-N;

Y is CH_2, C(O) or SO_2;

Z is CN or NO_2;

R^{16} is H, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylcarbonyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives according to the present invention are potent FSH receptor activators and may be used for the same clinical purposes as native FSH since they behave like agonists, with the advantage that they may be prepared synthetically, may display altered stability properties and may be administered differently.

Thus, the FSH-receptor agonists of the present invention may be used for treating fertility disorders in *e.g.* controlled ovarian hyperstimulation and IVF procedures.

The terms (1-4C)alkyl and (1-6C)alkyl as used in the definition mean branched or unbranched alkyl groups having 1-4 and 1-6 carbon atoms, respectively, being methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, isobutyl and tert-butyl, etc.

The term (2-4C)alkoxy(2-4C)alkyl means an alkoxy group, the alkyl group of which contains 2-4 carbon atoms, attached to an alkyl group having 2-4 carbon atoms.

The terms fluorinated (1-4C)alkyl and fluorinated (1-4C)alkoxy mean branched or unbranched alkyl and alkoxy groups, having 1-4 carbon atoms respectively and which are substituted with at least one fluorine atom.

The terms (2-4C)alkenyl, (3-4C)alkenyl and (2-6C)alkenyl mean branched or unbranched alkenyl groups having 2-4, 3-4 and 2-6 carbon atoms, respectively, such as ethenyl, 2-butenyl, and n-pentenyl.

The terms (2-4C)alkynyl mean branched or unbranched alkynyl groups having 2-4 carbon atoms, such as ethynyl and propynyl.

The term (3-6C)cycloalkyl means a cycloalkyl group having 3-6 carbon atoms, being cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl means a (1-4C)alkyl group, as previously defined, substituted with a (3-6C)cycloalkylalkyl group, as previously defined.

The term (2-6C)heterocycloalkyl means a heterocycloalkyl group having 2-6 carbon atoms, preferably 3-5 carbon atoms, and at least including one heteroatom selected from N, O and/or S, which may be attached via a heteroatom if feasible, or a carbon atom. Preferred heteroatoms are N or O. Most preferred are piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl and piperazin-1-yl.

The term (4-6C)heterocycloalkenyl means a heterocycloalkenyl group having 4-6 carbon atoms, preferably 5-6 carbon atoms, and at least including one heteroatom selected from N, O and/or S, which may be attached via a heteroatom if feasible, or a carbon atom. Preferred heteroatoms are N or O.

The term (2-5C)heteroaryl means a heteroaromatic group having 2-5 carbon atoms and at least one heteroatom selected from N, O and S, like imidazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, thienyl or furyl. Preferred heteroaryl groups are thienyl, furyl and pyridinyl.

The (2-5C)heteroaryl group may be attached via a carbon atom or a heteroatom, if feasible.

The term (di)(1-4C)alkylamino as used herein means an amino group, monosubstituted or disubstituted with alkyl groups, each of which contains 1-4 carbon atoms and has the same meaning as previously defined.

The term halogen means fluorine, chlorine, bromine or iodine, wherein chlorine, bromine or iodine are preferred.

The term pharmaceutically acceptable salt represents those salts which are, within the scope of medical judgement, suitable for use in contact for the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. They may be obtained during the final isolation and purification of the compounds of the invention, or separately by reacting the free base function with a suitable mineral acid such as hydrochloric acid, phosphoric acid, or sulfuric acid, or with an organic acid such as for example ascorbic acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, maleic acid, malonic acid, fumaric acid, glycolic acid, succinic acid, propionic acid, acetic acid, methanesulfonic acid, and the like. The acid function may be reacted with an organic or a mineral base, like sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide.

One aspect of the invention relates to compounds of formula I, wherein R^1 is (1-6C)alkyl. More in particular, the invention relates to compounds wherein R^1 is (1-4C)alkyl.

Another aspect of the invention relates to compounds according to formula I wherein R^2 is halogen. More in particular, R^2 is Br.

In another aspect of this invention, R^3 in the compound of formula I is R^9,R^{10}-aminosulfonyl. In particular, R^9 and R^{10} are independently (1-6C)alkyl.

Another aspect of this invention relates to compounds of formula I, wherein R^4 is R^{11}-phenyl or R^{11}-(2-5C)heteroaryl, the phenyl or heteroaryl group optionally being further substituted with one (1-4C)alkoxy. In particular, the invention relates to compounds wherein R^{11} is H or R^{12},R^{13}-amino.

A further aspect of the invention relates to compounds of formula I, wherein X is O.

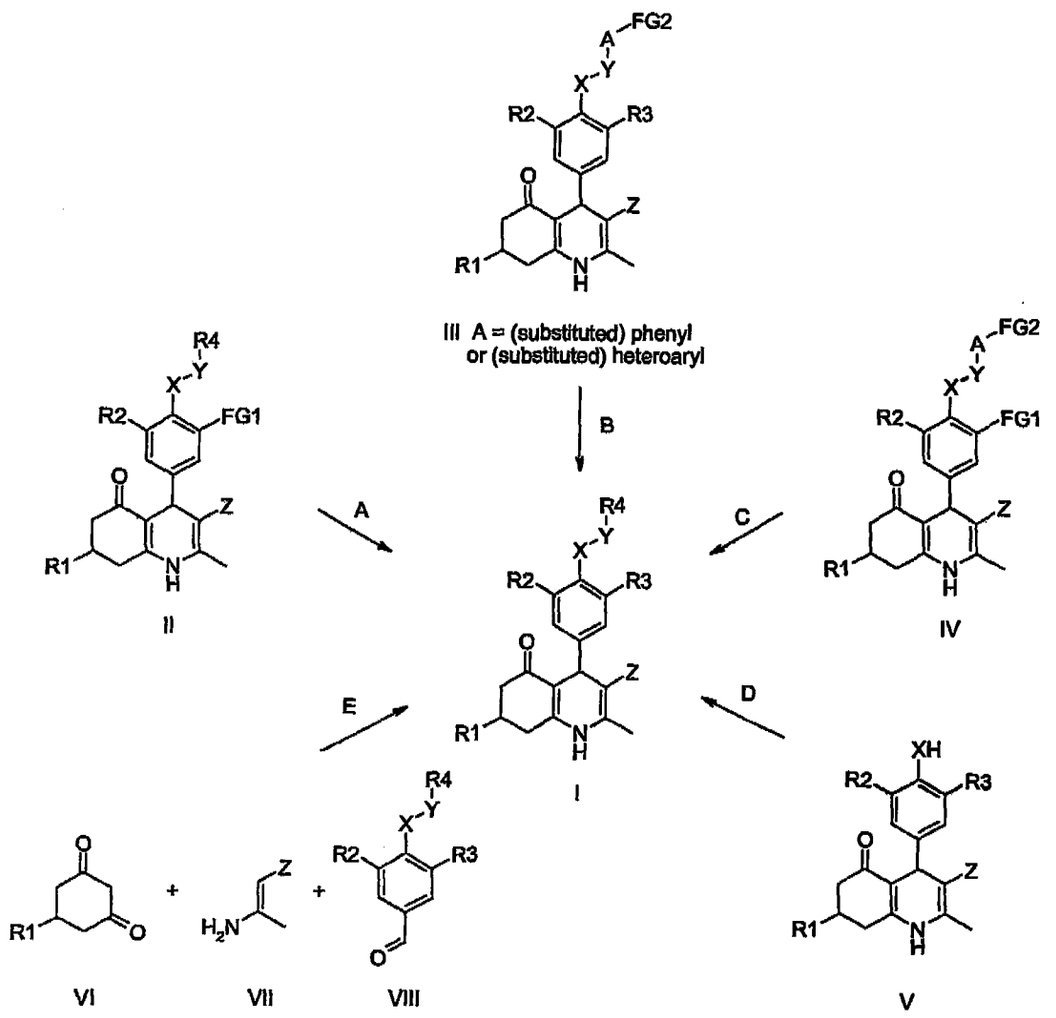
In another aspect, the invention concerns compounds of formula I, wherein Y is CH_2.

Another aspect of the invention relates to compounds wherein Z is CN.

Still another aspect of the invention concerns compounds wherein one or more of the specific definitions of the groups R^1 through R^{16} and X, Y and Z as defined here above are combined in the definition of the 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline compound of formula I.

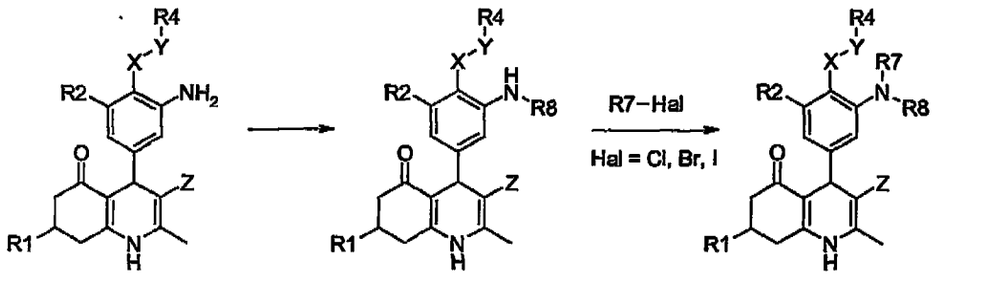
Yet another aspect of the invention concerns compounds according to Formula I which have an EC_{50} in the binding assay of less than 10^{-8} M (as described in example 43).

Suitable general methods for the preparation of the compounds are outlined below.



In some cases, the R^x-groups comprising functional groups may need additional temporary protection depending on the type of reaction to be performed, which will be easily recognized by a person skilled in the art (see *Protective groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999).

The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of formula I, wherein R^1, R^2, R^3, R^4, X, Y and Z are as previously defined, may be prepared following several strategies. Method A starts from appropriately functionalised 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of general structure II, wherein R^1, R^2, R^4, X, Y and Z are as previously defined and FG1 is a functional group, such as nitro, azido, (optionally protected) amino, (optionally protected) hydroxyl, carboxylic acid, sulfonyl chloride and the like, which may be converted to groups defined for R^3.



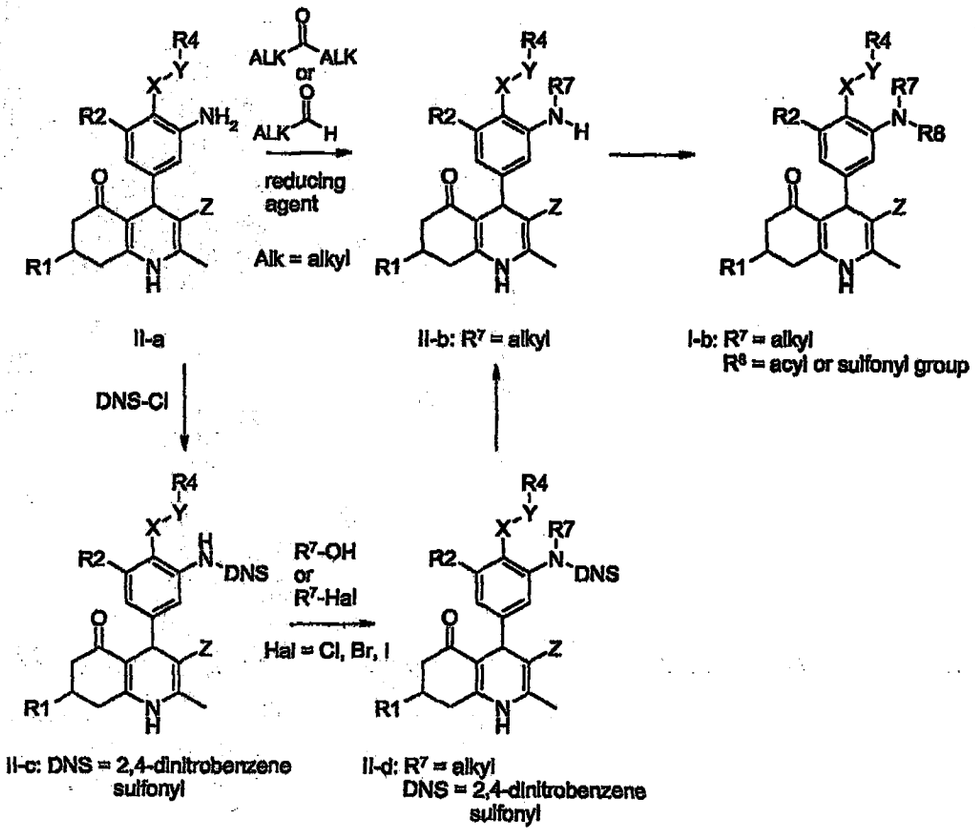
II-a I-a: R^8 = acyl or sulfonyl group I-b: R^7 = alkyl, R^8 = acyl or sulfonyl group

For example, *N*-acylation or *N*-sulfonylation of compounds of general formula II-a yields compounds of general formula I-a, wherein R^1, R^2, R^4, X, Y and Z are as previously defined, R^7 is H and R^8 is an acyl or sulfonyl group.

In a typical experiment, compounds II-a are reacted in a solvent, such as dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, ethanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, 1-methyl-pyrrolidin-2-one or pyridine with an appropriately substituted acyl halide, acid anhydride or sulfonyl halide in the presence of a base such as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine (DiPEA) or pyridine, to give *N*-acylated or *N*-sulfonylated derivatives of formula I-a, respectively. Alternatively, *N*-acylated compounds of general formula I-a may be obtained by

reaction of derivatives II-a with appropriately substituted carboxylic acids in the presence of a coupling reagent such as diisopropyl carbodiimide (DIC), (3-dimethylaminopropyl)-ethyl-carbodiimide (EDCI), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) or *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) and a tertiary amine base (*e.g.* DiPEA) in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide or dichloromethane at ambient or elevated temperature.

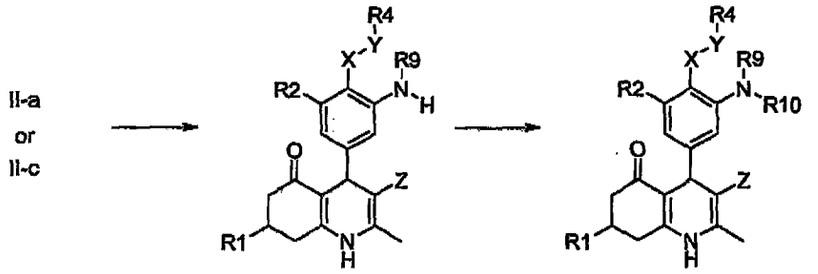
Compounds of general formula I-b, wherein R^1, R^2, R^4, R^8, X, Y and Z are as previously defined and R^7 is a (1-4C)alkyl group, may be prepared by *N*-alkylation of derivatives I-a with appropriately substituted alkyl halides of general formula R^7-Hal. This reaction is typically conducted in the presence of a base such as potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydroxide or sodium hydride in suitable solvents such as dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, ethanol, dimethyl sulfoxide, tetrahydrofuran or 1,4-dioxane.



Alternatively, compounds of formula I-b may be obtained by reductive alkylation known in the art with alkyl aldehydes (e.g. acetaldehyde, (iso)butyraldehyde), acetone or butanone. Typically, compounds of general formula II-a are treated with the appropriate carbonyl compound and a reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride in a suitable solvent such as methanol, ethanol, dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide or mixtures thereof, optionally in the presence of acids such as acetic acid, to give compounds of general formula II-b. Compounds of general formula II-b may then be *N*-acylated or *N*-sulfonylated to give compounds of general formula I-b by the same methods described for the preparation of compounds of general formula I-a from II-a.

Compounds of general formula II-b may also be obtained *via* a 3 step sequence. First, compounds of formula II-a may be converted to 2,4-dinitrobenzenesulfonamide derivatives II-c by *N*-sulfonylation with 2,4-dinitrobenzenesulfonyl chloride (DNS-Cl).

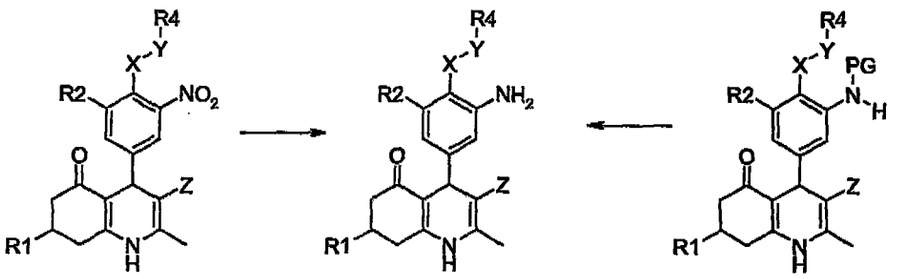
The sulfonamide may be alkylated to give compounds of general formula II-d by using art known Mitsunobu reactions with appropriately substituted primary or secondary alcohols of formula R^7-OH (R^7 = alkyl), triphenylphosphine (optionally resin bound) and a dialkyl azodicarboxylate in appropriate solvents such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran or dichloromethane at elevated or ambient temperature. Alternatively, the sulfonamide of general formula II-c may be alkylated using alkyl halides of formula R^7-Hal (Hal = Cl, Br, I) and a suitable base such as K_2CO_3 in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran or 1,4-dioxane. Cleavage of the N-S sulfonamide bond with a primary amine such as propylamine in a suitable solvent such as dichloromethane then gives compounds of formula II-b. Alternatively, the N-S sulfonamide bond may be cleaved using mercaptoacetic acid and a tertiary amine base in a solvent such as dichloromethane. Precedence for these types of reactions can be found in literature. For example, see: Tetrahedron Lett. 38 (1997) 5831-5834, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 835-838.



I-c: R^9 = (substituted) alkyl or cycloalkyl

I-d: R^9 = (substituted) alkyl or cycloalkyl
R^{10} = (substituted) alkyl or cycloalkyl

Using the same methods described for the preparation of derivatives II-b, compounds of general formula I-c are prepared, wherein R^1, R^2, R^4, R^9, X, Y and Z are as previously defined, by reacting compounds II-a with (substituted) alkyl aldehydes or (cyclic) ketones (e.g. propionaldehyde, cyclohexanone, acetone or acetaldehyde) under reductive conditions or by alkylation of derivatives II-c with R^9-OH or R^9-Hal, followed by removal of the DNS-group. Compounds I-c may be reductively alkylated again using appropriately substituted aldehydes or ketones to introduce R^{10}, yielding compounds of general formula I-d, wherein R^1, R^2, R^4, R^9, R^{10}, X, Y and Z are as previously defined. In some cases, the reductive alkylation of II-a may occur twice to yield compounds of general formula I-d wherein $R^9 = R^{10}$ (e.g. when formaldehyde is used, $R^9 = R^{10}$ = methyl).

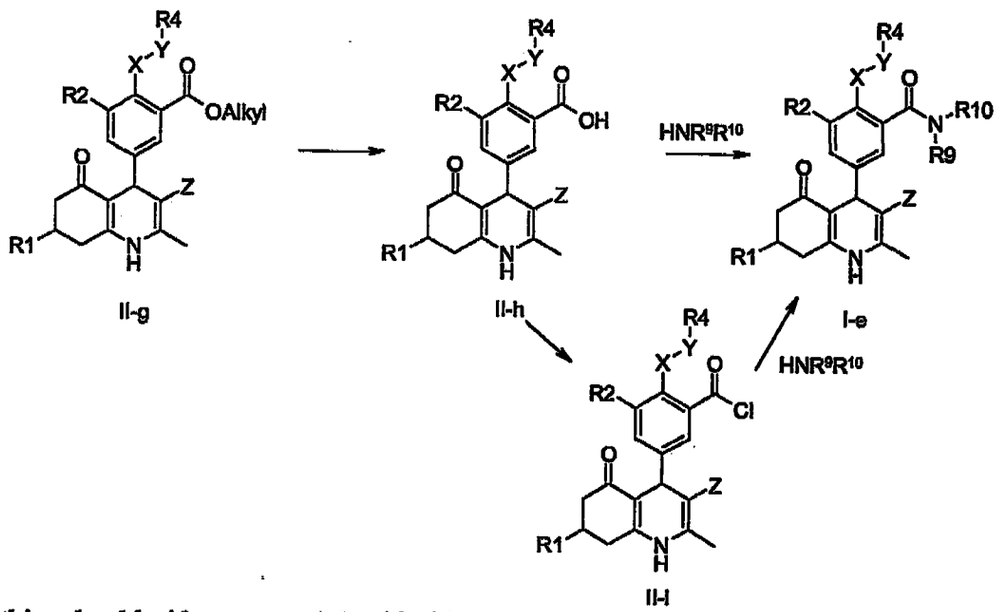


II-e II-a II-f

Compounds of general formula II-a may be obtained by the reduction of the nitro group in compounds of general formula II-e to the corresponding amino group. Typically, compounds II-e are treated with zinc dust and acetic acid in a suitable solvent such as

THF or dioxane at temperatures between 0 °C and reflux temperature. Alternative methods include treatment with iron, $SnCl_2$, or hydrogen in the presence of a transition metal catalyst such palladium or platinum on charcoal, using methods and reagents well known to those skilled in the art. Alternatively, compounds of general formula II-a may be obtained by cleavage of known *N*-protecting groups (= PG in formula II-f) such as an allyloxycarbonyl (Alloc), fluoren-9-yl-methoxycarbonyl (Fmoc) or *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group in compounds of general formula II-f to give the corresponding derivatives II-a. Related protective group manipulations can be found in *Protective groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999.

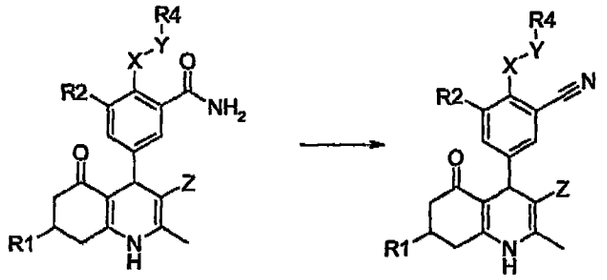
Carboxylic acid derivatives of general formula II-h, accessible by saponification of corresponding alkyl esters II-g, may be condensed with amines of general structure $R^9R^{10}NH$ using a coupling reagent as described before for the preparation of derivatives I-a from II-a to give compounds of formula I-e, wherein R^1, R^2, R^4, R^9, R^{10}, X, Y and Z are as previously defined. Alternatively, compounds of general formula II-h may be converted to the corresponding acid chlorides of general formula II-i by methods known in the art: treatment of carboxylic acids of general formula II-h with



thionyl chloride or oxalyl chloride and DMF in a suitable solvent such as dichloromethane or toluene gives the corresponding acid chlorides II-i. Subsequent

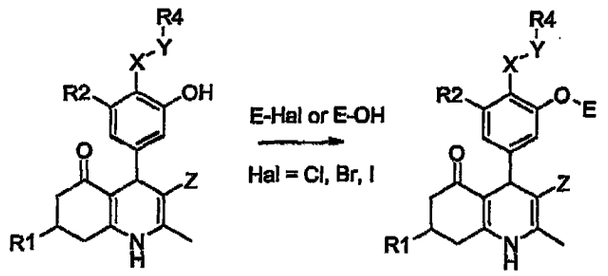
reaction with amines of general structure $R^9R^{10}NH$, optionally in the presence of a suitable tertiary amine base, yields compounds of general formula I-e.

Compounds of general formula I-f, wherein R^1, R^2, R^4, X, Y and Z are as previously defined and R is cyano, may be obtained by dehydration of amides of general formula I-g with trifluoroacetic anhydride and a suitable base such as triethylamine or pyridine in a suitable solvent such as dichloromethane, 1,4-dioxane or tetrahydrofuran at 0 °C or ambient temperature. Related dehydrations of amides to give aryl nitriles can be found in literature, for example, see: Org. Prep. Proced. Int. 26 (1994) 429-438, Acta Chem. Scand. 53 (1999) 714-720, J. Org. Chem. 57 (1992) 2700-2705. Compounds of formula I-g are prepared according to the synthesis outlined for derivatives I-e.



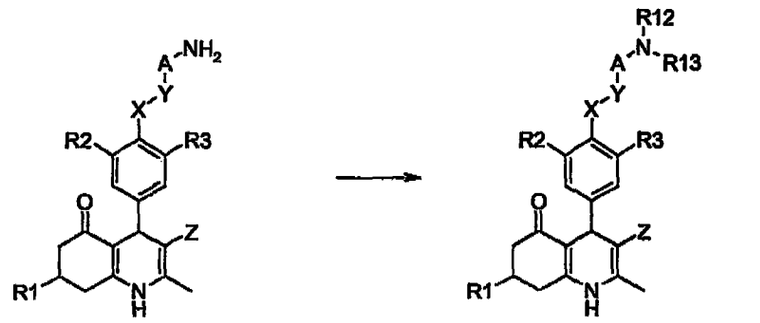
I-g I-f

Compounds of general formula II-j wherein R^1, R^2, R^4, X, Y and Z are as previously defined may be *O*-alkylated with (substituted) alkyl halides E-Hal (E = alkyl, fluorinated alkyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, (substituted) phenylalkyl or (substituted) heteroarylalkyl; Hal =Cl, Br, I) by treatment with a base such as potassium carbonate or cesium carbonate in suitable solvents such as *N,N*-dimethylformamide, acetone, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane or 1-methyl-pyrrolidin-2-one to give compounds of general formula I-h, wherein R^1, R^2, R^4, X, Y and Z are as previously defined and E is alkyl, fluorinated alkyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, (substituted) phenylalkyl or (substituted) heteroarylalkyl. Alternatively, Mitsunobu conditions as described for the conversion of derivatives II-c to compounds II-d may be used to effect this conversion.



II-j I-h: E = (substituted) alkyl

Compounds of general formula I may also be obtained by manipulation of functional groups FG2 in compounds of general formula III (method B). For example, functionalization of the amino group of compounds of general formula III-a in same manner as described for the conversion of derivatives II-a into I-a and I-b, yields compounds of general formula I-k, wherein R^1, R^2, R^3, R^{12}, R^{13}, X, Y and Z are as previously defined, A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring.

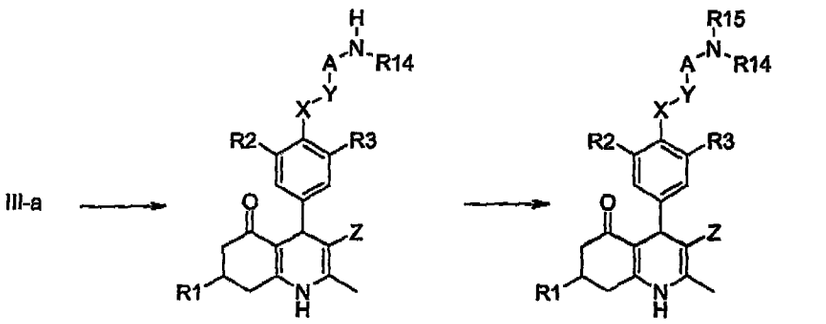


III-a: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl

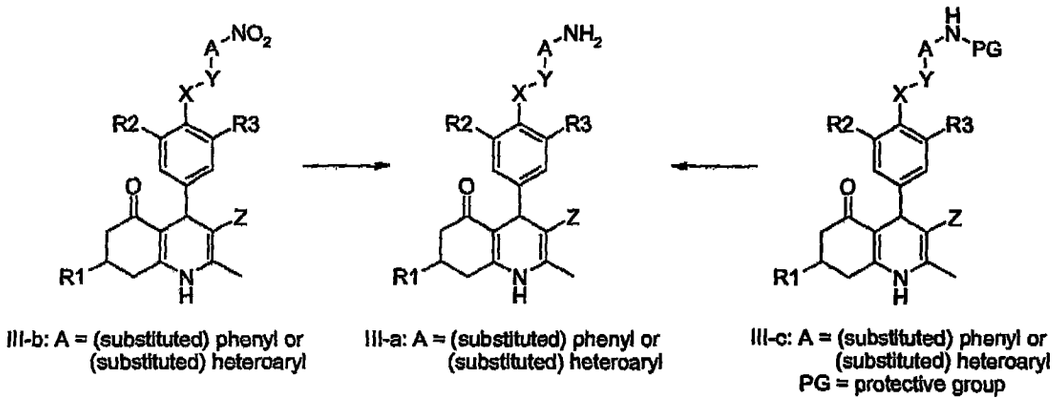
I-k: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl
R^{12} = H or alkyl
R^{13} = acyl or sulfonyl group

Compounds of general formula I-l, wherein R^1, R^2, R^3, R^{14}, X, Y and Z are as previously defined, R^{15} is H and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring, may be obtained by reductive alkylation of compounds of general formula III-a using the same methods described for the preparation of compounds II-b from II-a or by the 3 step sequence described for the preparation of derivatives II-b from II-a *via* II-c and II-d. Reductive alkylation of compounds I-l with aldehydes or ketones in the presence of sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride may afford

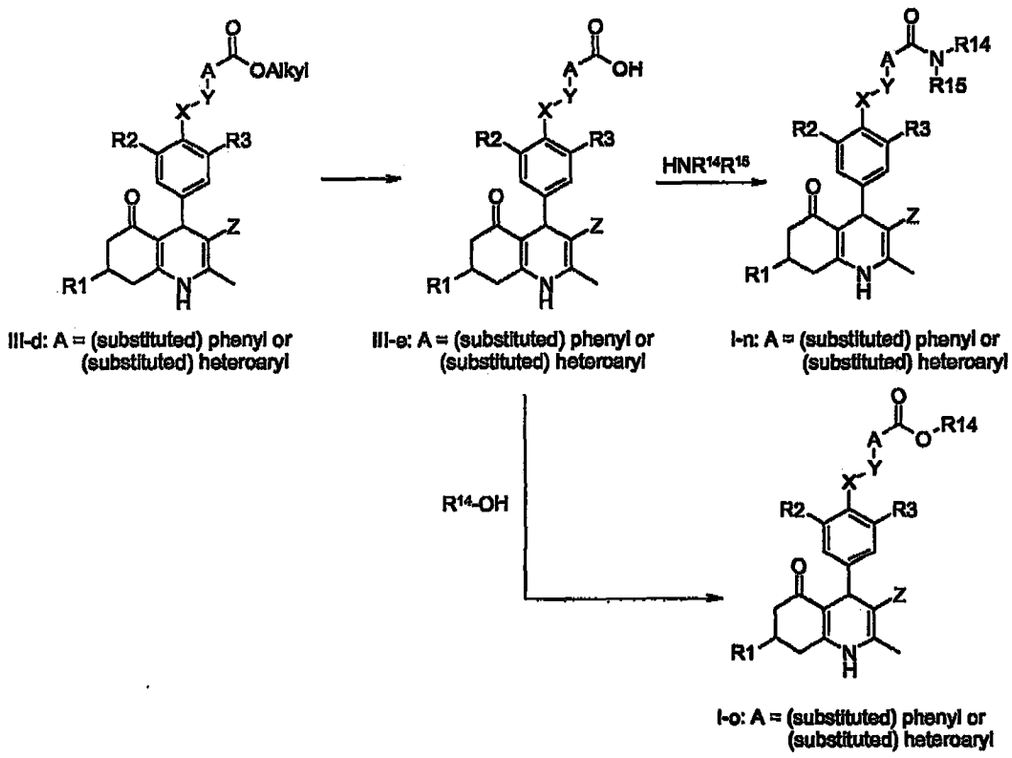
compounds of general formula I-m, wherein R^1, R^2, R^3, R^{14}, R^{15}, X, Y and Z are as previously defined and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring.



Compounds of general formula III-a may be prepared from compounds of general formula III-b or III-c in analogy to the preparation of compounds II-a from II-e or II-f, respectively.



Amide derivatives I-n, wherein R^1, R^2, R^3, R^{14}, R^{15}, X, Y and Z are as previously defined and A is a (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl ring, may be prepared from carboxylic acids III-e, by the same methods (*via* acid chloride or by the use of coupling reagents) that were described for the preparation of compounds I-e from II-h.

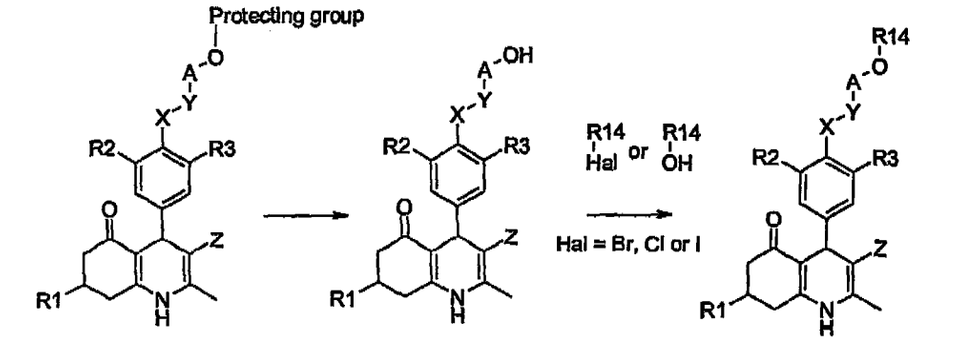


Similarly, esters of general formula I-o, wherein R^1, R^2, R^3, R^{14}, X, Y and Z are as previously defined and A is a (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl ring may be obtained from derivatives III-e and alcohols of general formula R^{14}-OH using the same methods as described for the conversion of III-e into the corresponding amides I-n.

Compounds of general formula III-e may be prepared from the corresponding alkyl esters III-d by base or acid mediated ester cleavage, well known to those skilled in the art.

Derivatives of general formula I-p, wherein R^1, R^2, R^3, R^{14}, X, Y and Z are as previously defined and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring, may be prepared by alkylation of the hydroxyl group in compounds of general formula III-g with an alkyl halide of general formula R^{14}-Hal, in which Hal may be Br, Cl or I. Typically, such a reaction is carried out in an aprotic solvent such as *N,N*-dimethylformamide, 1,4-dioxane or tetrahydrofuran in the presence of a base, such as sodium hydride, potassium carbonate, cesium carbonate or triethyl amine at ambient or

elevated temperature. Alternatively, conversion of compounds of general formula III-g into aryl ethers of general formula I-p may be accomplished under Mitsunobu-type alkylation conditions. In such a transformation, alkylation of the hydroxyl group in compounds of formula III-g is effected with alcohols of general formula R^{14}-OH under the agency of (resin bound) triphenyl phosphine and diethyl azodicarboxylate or its derivatives in a suitable aprotic solvent such as tetrahydrofuran or dichloromethane.



III-f: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl

III-g: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl

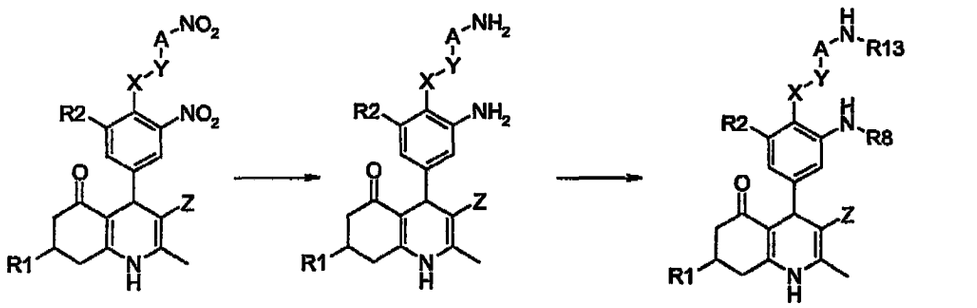
I-p: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl

Derivatives of general formula III-g may be obtained by cleavage of the hydroxyl-protecting group in compounds of general formula III-f. Suitable protective groups, well-known to those skilled in the art, are the tetrahydropyranyl (THP) or *tert*-butyl dimethylsilyl (TBS) protective groups. Cleavage of the THP and TBS groups is generally accomplished by treatment with acids, such as hydrochloric acid, trifluoromethanesulfonic acid or trifluoroacetic acid in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran or methanol. Alternatively, the TBS group may be removed by treatment with tetra-*n*-butylammonium fluoride in tetrahydrofuran. Related protective group manipulations can be found in *Protective groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999.

Compounds of general formula I may also be obtained by manipulation of both functional groups FG1 and FG2 in compounds of general formula IV (method C), along the lines described for the conversions of compounds of general formula II and III. The two functional groups can be, but do not need to be, identical. It is clear to those skilled in the art that the order in which the functional groups FG1 and FG2 are

modified may be crucial for a successful synthetic outcome. Clearly, in some cases the use of (orthogonal) protective groups may be necessary.

For example, dinitro compounds of general formula IV-a may be reduced to the diamino compounds IV-b using the methods described for the preparation of derivatives II-a from II-e. Standard *N*-acylation or *N*-sulfonylation affords compounds of general formula I-q, wherein R^1, R^2, R^3, X, Y and Z are as previously defined and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring and $R^{13} = R^8$.

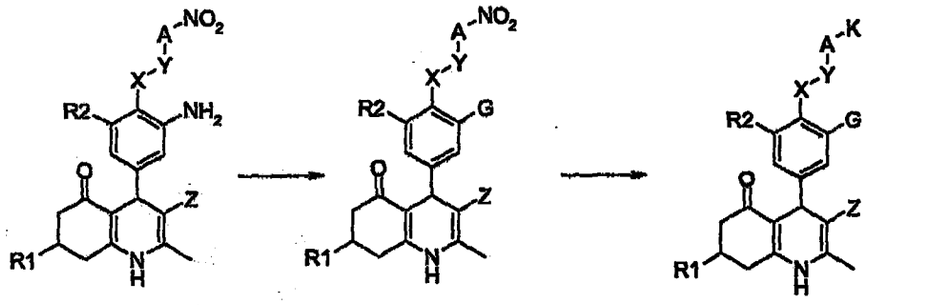


IV-a: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl

IV-b: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl

I-q: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl
$R^8 = R^{13}$ = acyl or sulfonyl group

To allow independent variation of the substituents (e.g. R^8 and R^{13}) , the functional groups in compounds of general formula IV need to be functionalized in an orthogonal manner. For example, compounds of general formula IV-c may be functionalized using the same methods described for the synthesis of derivatives I-a, I-b, I-c and I-d from compounds II-a to give compounds of general formula IV-d, wherein R^1, R^2, X, Y and Z are as previously defined, A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring and G is NR^7R^8 or NR^9R^{10}. These compounds may be converted to derivatives I-r, wherein R^1, R^2, X, Y and Z are as previously defined, A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring and G is NR^7R^8 or NR^9R^{10} and K is $NR^{12}R^{13}$ or $NR^{14}R^{15}$.

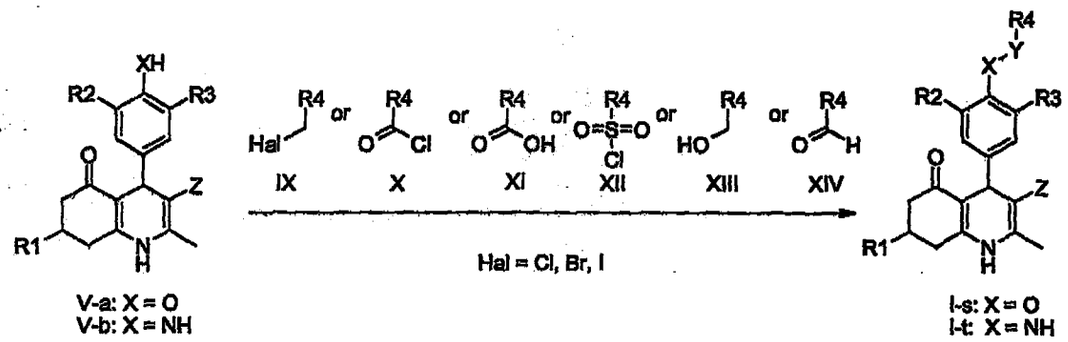


IV-c: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl

IV-d: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl
G = NR^7R^8 or NR^9R^{10}

I-r: A = (substituted) phenyl or (substituted) heteroaryl
G = NR^7R^8 or NR^9R^{10}
K = $NR^{12}R^{13}$ or $NR^{14}R^{15}$

Yet another possibility to arrive at the desired compounds of general formula I may be the functionalization of compounds of general formula V (method D). Compounds of general formula V-a wherein X = O may be used to prepare compounds I-s, wherein R^1, R^2, R^3, R^4, Y and Z are as previously defined and X = O, by *O*-alkylation, *O*-acylation or *O*-sulfonylation using standard conditions, well known to those skilled in the art. The substitution pattern of the (hetero)aryl ring in R^4 is as previously defined. In a typical experiment, compounds V-a are reacted in a solvent, such as dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, ethanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, 1-methyl-pyrrolidin-2-one or pyridine with an appropriately substituted (hetero)aromatic alkyl halide of formula IX, acyl chloride of formula X, or sulfonyl chloride of formula XII in the presence of a base such as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine (DiPEA), pyridine, potassium carbonate, cesium carbonate or sodium hydride, optionally in the presence of a catalytic amount of potassium iodide or tetrabutylammonium iodide, to give *O*-alkylated, *O*-acylated or *O*-sulfonylated derivatives of formula I-s, respectively.



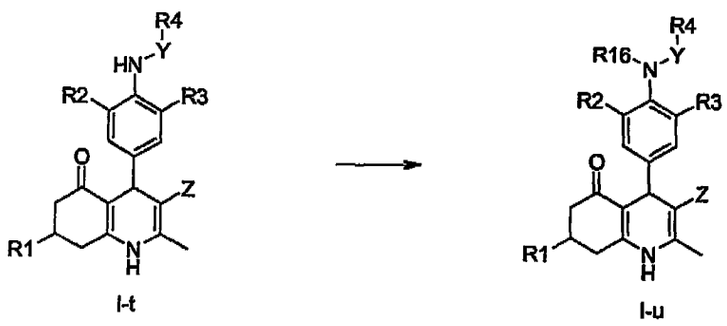
V-a: X = O
V-b: X = NH

I-s: X = O
I-t: X = NH

Alternatively, *O*-alkylated compounds of general formula I-s in which Y = CH_2 may be obtained by using art known Mitsunobu reactions with alcohols of formula XIII, triphenylphosphine (optionally resin bound) and a dialkyl azodicarboxylate (e.g. diethyl azodicarboxylate) in appropriate solvents such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran or dichloromethane at elevated or ambient temperature.

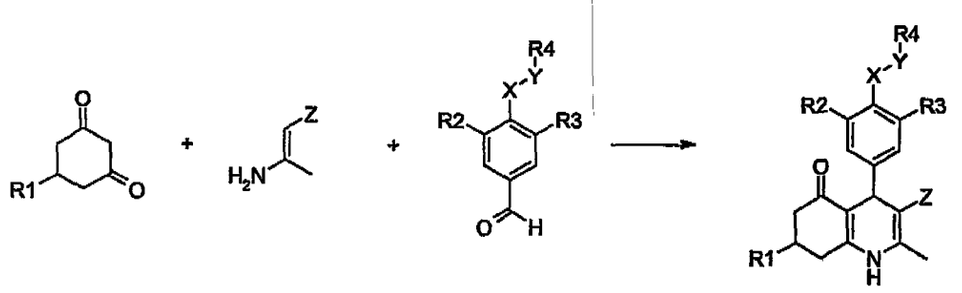
Additionally, *O*-acylated compounds of general formula I-s, wherein Y = C(O) may be obtained by reaction of a (hetero)aromatic carboxylic acid of formula XI in the presence of a coupling reagent such as diisopropyl carbodiimide (DIC), (3-dimethylaminopropyl)-ethyl-carbodiimide (EDCI), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) or *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) and a tertiary amine base (*e.g.* DiPEA) in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide or dichloromethane at ambient or elevated temperature.

Likewise, compounds of general formula I-t may be prepared from compounds V-b by *N*-alkylation, *N*-acylation or *N*-sulfonylation using the same methods described for the synthesis of compounds I-s using the reagents of formula IX-XIII. Additionally, compounds of general formula I-t in which Y = CH_2 may be prepared by reductive amination of (hetero)aromatic aldehydes of formula XIV with compounds V-b and a suitable reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride. Alternatively, compounds of general formula V-b may be converted to the corresponding benzimines upon reaction with (hetero)aromatic aldehydes XIV by methods known to those skilled in the art, followed by reduction with a reducing agent such as sodium borohydride to give compounds I-t in which Y = CH_2.



Compounds of general formula I-t wherein R^1, R^2, R^3, R^4, Y and Z are as previously defined and X is NH may be *N*-alkylated by the same methods as described for the preparation of derivatives I-b from I-a (if Y = C(O) or SO_2) or by the same methods as described for the preparation of derivatives compounds II-b from II-a (if Y = CH_2) to afford compounds of general formula I-u, wherein R^{16} is a (1-4C)alkyl group.

Compounds of general formula I, wherein R^1, R^2, R^3, R^4, X, Y and Z are as previously defined, may also be prepared starting from cyclohexane-1,3-diones of general formula VI, enamines of general formula VII and benzaldehydes of general formula VIII-a-b, by the well-documented three component Hantzsch-type cyclo-condensation reaction (Method E).

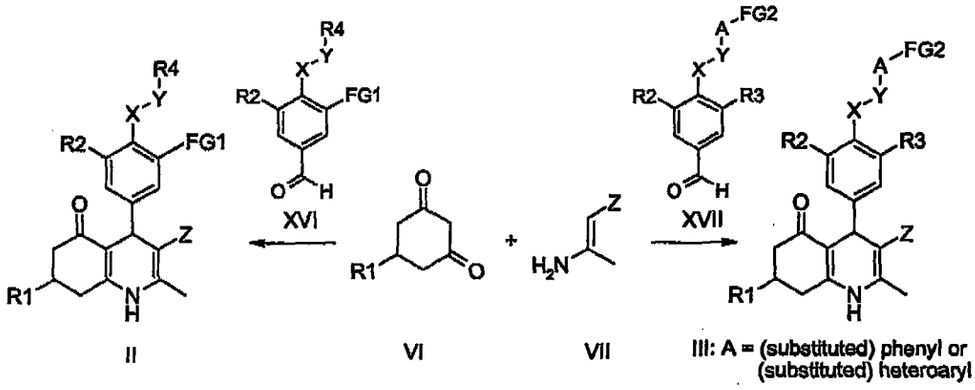


VI VII VIII-a: X = O
VIII-b: X = N-R^{16} I

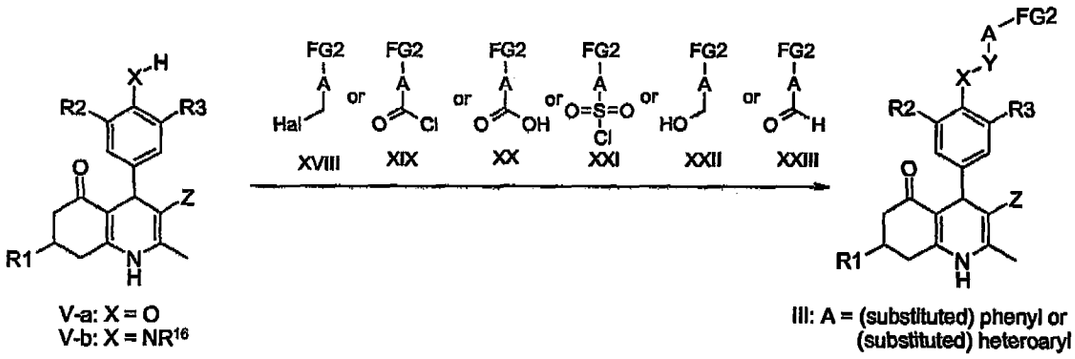
Related Hantzsch-type cyclo-condensation reactions can be found in: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 1481-1484, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2002) 1141-1156, Synlett (2002) 89-92, Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232, Drug Dev. Res. 51 (2000) 233-243, J. Med. Chem. 42 (1999) 1422-1427, *ibid.* 5266-5271, *ibid.* 41 (1998) 2643-2650, WO 9408966, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 45 (1995) 1054-1056, J. Med. Chem. 34 (1991) 2248-2260, *ibid.* 17 (1974) 956-65, Indian J. Chem., Sect B (1994) 526-531, Chem. Rev. 72 (1972), 1-42. The above mentioned reaction is typically conducted at elevated temperature in suitable solvents such as acetic acid, (iso)propanol, ethanol, methanol or mixtures thereof.

Compounds of general formula I-w, wherein R^2 is H and R^3 is R^9,R^{10}-aminosulfonyl and R^1, R^4, X, Y and Z are as previously defined may be synthesized by catalytic hydrogenation of compounds of general formula I-v, using hydrogen and a transition metal catalyst such as palladium on charcoal in suitable solvents such as ethanol, methanol, ethyl acetate or mixtures thereof.

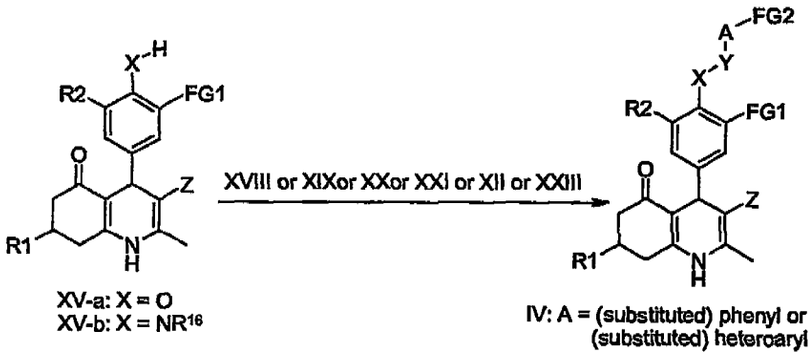
Compounds of general formula II and III may also be synthesized by the Hantzsch-type cyclo-condensation reactions by reacting compounds VI and VII with aldehydes of formula XVI or XVII, respectively.



Compounds of general formula III are also accessible from derivatives of general formula V-a and V-b using the same methods as described for the preparation of compounds of general formula I-s and I-t, respectively, using reagents of formula XVIII-XXIII.

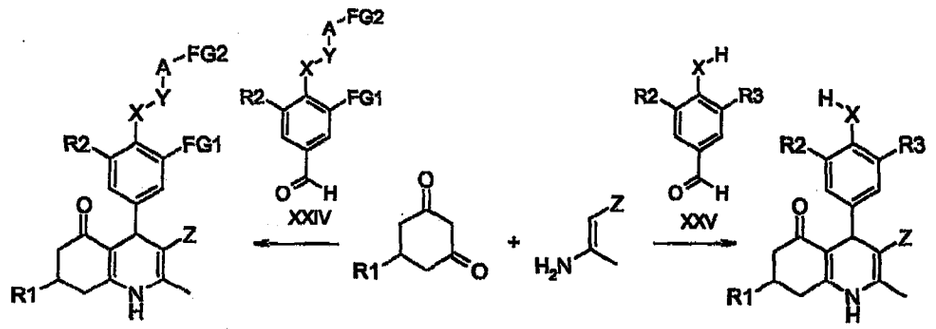


Similarly, compounds of general formula IV may be prepared from derivatives of general formula XV-a and XV-b using the same methods as described for the

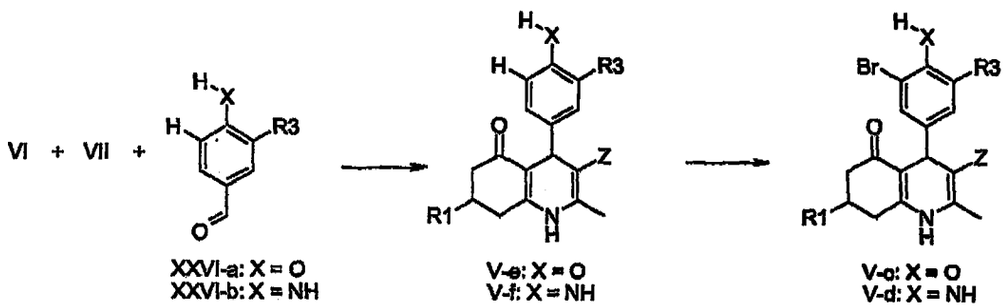


preparation of compounds of general formula I-s and I-t, respectively, using reagents of formula XVIII-XXIII.

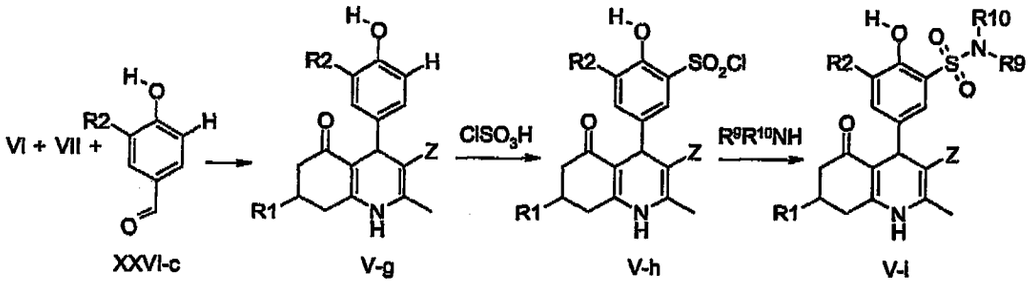
Compounds of general formula IV and V-a-b may also be prepared by the previously mentioned Hantzsch-type cyclo-condensation, by using substituted benzaldehydes of general formula XXIV or XXV, respectively.

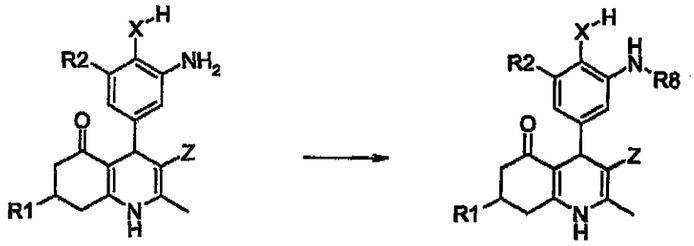


Compounds of general formula V-c-d in which R^2 is Br may also be obtained by *ortho*-bromination of phenols or anilines, which are well known to those skilled in the art. Thus, compounds of formula V-e-f — synthesized from compounds VI and VII and aldehydes XXVI by a Hantzsch-type cyclocondensation reaction — afford compounds of formula V-c-d upon treatment with bromine in a suitable solvent such as acetic acid, ethanol or dichloromethane or mixtures thereof, optionally in the presence of sodium acetate. Alternatively, *N*-bromosuccinimide in *N*,*N*-dimethylformamide or acetonitrile may be used to achieve this conversion. For example, see: J. Chem. Soc. Perkin Trans.2 6 (2000) 1113-1118, J. Org. Chem. 44 (1979), 4733-4735.



Additionally, compounds of general formula V-i, wherein R^3 is a sulfamoyl group and X = O, may be obtained by reacting amines of general formula $R^9R^{10}NH$ with compounds of general formula V-h, optionally in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine or DiPEA. Compounds V-h are obtained by chlorosulfonylation of compounds of general formula V-g. For related examples in the literature concerning chlorosulfonylation of phenols, see: Tetrahedron 53 (1997) 4145-4158, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 379-382.

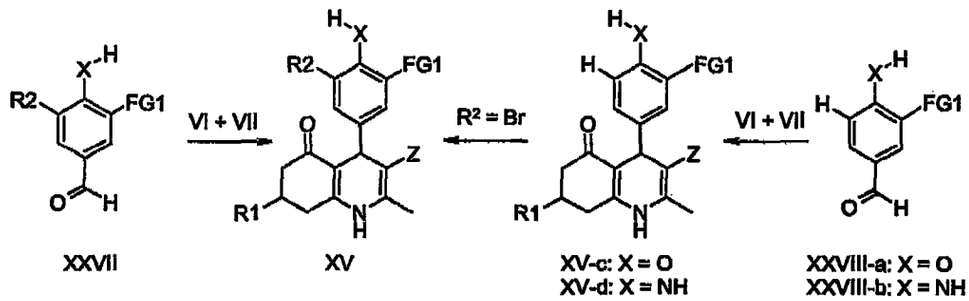




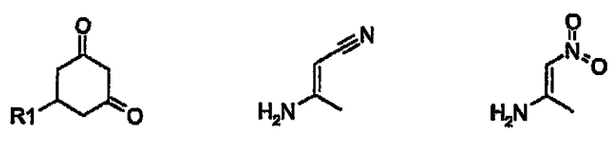
Compounds of general formula V may also be prepared from compounds of general formula XV by selective modification of FG1. For example, compounds of general formula XV-c-d, wherein R^1, R^2 and Z are as previously defined and FG1 is NH_2, may be selectively *N*-acylated or *N*-sulfonylated, using the same conditions described for the preparation of compounds I-a from II-a, to give compounds of general formula V-j-k, wherein R^1, R^2, R^8 and Z are as previously defined. For examples in literature reporting similar regioselectivity in the acylation or sulfonylation of 1,2-diaminobenzene derivatives, see: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1988) 1939-1943, J. Med. Chem. 33 (1990) 2101-2108, J. Med. Chem. 43 (2000) 4084-4097, Bioorg. Med. Chem. 10 (2002) 3997-4004. For examples describing regioselective functionalisation

of *ortho*-hydroxy aniline derivatives, see: J. Org. Chem. 53 (1988) 4762-4769, JP 2003026630, Pharm. Chem. J. 36 (2002), 410-412.

Compounds of general formula XV may also be prepared by the previously mentioned Hantzsch-type cyclo-condensation, by using substituted benzaldehydes of general formula XXVII. Additionally, compounds of general formula XV wherein R^2 = Br may be prepared by Hantzsch reaction with aldehydes of general formula XXVIII, followed by *ortho*-bromination of the resulting phenols and anilines, in analogy with the preparation of compounds of formula V-c-d.



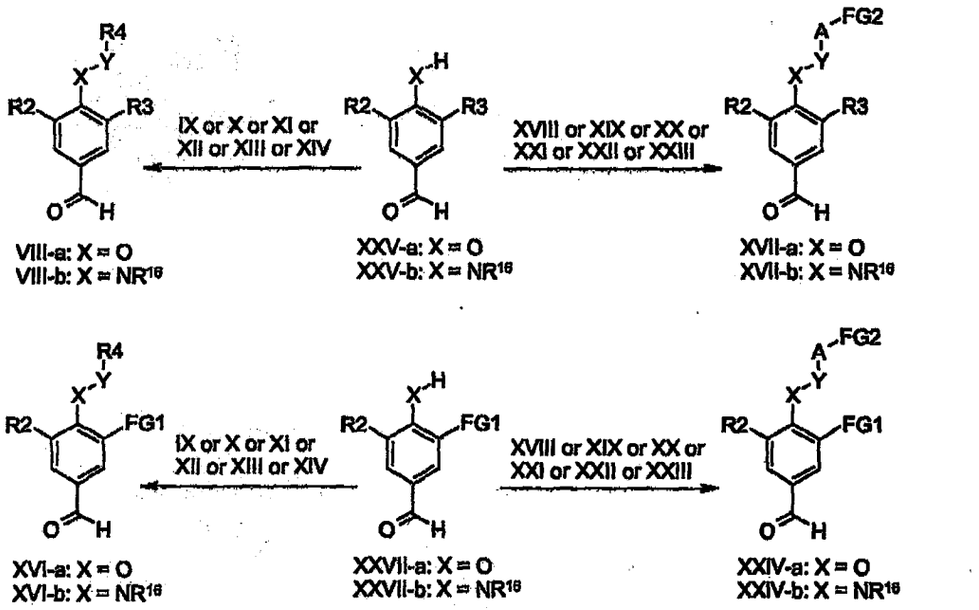
The substituted cyclohexane-1,3-diones of general formula VI are commercially available or may be prepared by literature procedures. Relevant examples are found in: J. Med. Chem. 43 (2000) 4678-4693, Tetrahedron 56 (2000) 4753-4758, J. Med. Chem. 35 (1992) 3429-3447, *ibid.* 24 (1981) 1026-1034, Org. Synt. Coll. Vol. V (1973) 400, Chem. Ber. 88 (1955) 316-327, Justus Liebig Ann. Chem. 570 (1950) 15-31.



The compound of formula VII-a is commercially available and compound VII-b has been documented in literature, see for example: Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232.

Compounds of general formula IX to XIV and XVIII to XXIII are either commercially available, documented in literature or readily synthesized by those skilled in the art.

Benzaldehydes of general formula VIII-a, wherein R^2, R^3, R^4 and Y are as previously defined and X = O, are readily prepared from benzaldehydes of general formula XXV-a using the same methods as described for the conversion of compounds of formula V-a to I-s. Likewise, compounds of general formula VIII-b, wherein R^2, R^3, R^4 and Y are as previously defined and X = N-R^{16}, are prepared from XXV-b using the same methods as described for the conversion of compounds of formula V-b to I-t. Similarly, benzaldehydes of general formula XVII-a-b are prepared from aldehydes XXV-a-b, upon reaction with compounds XVIII to XXIII.

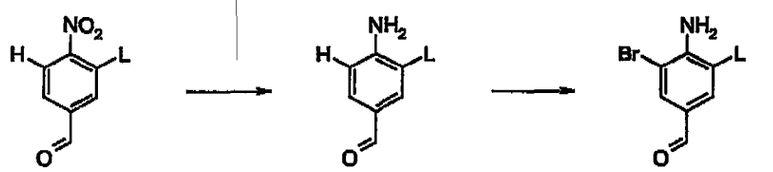


Following the same strategy, benzaldehydes of general formula XVI-a-b and XXIV-a-b are prepared from compounds of general formula XXVII-a-b.

Benzaldehydes of general formula XXV, XXVI, XXVII and XXVIII are commercially available, documented in the literature or may be prepared by those skilled in the art. For example, see: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (2000) 1119-1124, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 4 (1993) 419-420, Synth. Commun. 20 (1990) 2659-2666, Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 121-129, Indian J. Chem. Sect. B 20 (1981) 1010-1013, Monatsh. Chem. 106 (1975) 1191-1201, DE 1070162, J. Org. Chem. 23 (1958) 120,

Tetrahedron Lett. 25 (1984), 2901-2904, J. Org. Chem. 25 (1960), 2053-2055, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (1992), 2235-2242.

Additionally, benzaldehydes of general formula XXV-c and XXVII-c wherein R^2 is bromide and X is N-H may be obtained by bromination of compounds of general formula XXIX using the same procedures described for the conversion of compounds of general formula V-f to V-d. Compounds of general formula XXIX are easily prepared from compounds of general formula XXX using the same reduction methods that were described for the preparation of compounds of general formula II-a from II-e. Compounds of general formula XXX are commercially available, reported in literature or may be readily be prepared by those skilled in the art.

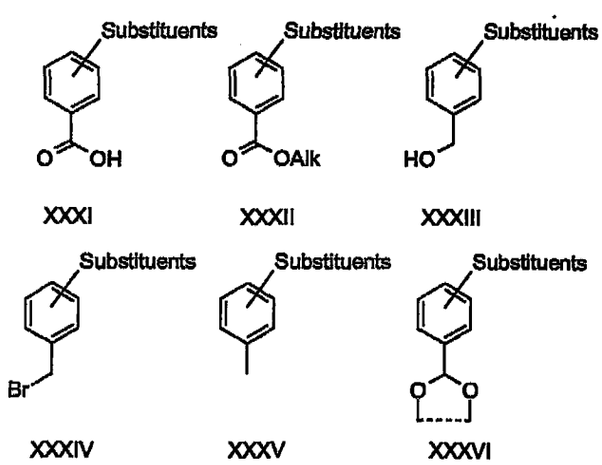


XXX-a: L = R3
XXX-b: L = FG1

XXIX-a: L = R3
XXIX-b: L = FG1

XXV-c: L = R3
XXVII-c: L = FG1

Furthermore, substituted benzaldehydes of general formulas VIII, XVI, XVII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX may be prepared from the corresponding benzoic acids XXXI or benzoic esters of general formula XXXII by reduction methods known in the art. Additionally, oxidation of alcohols XXXIII by methods well known in the art also affords benzaldehydes. Benzyl bromides XXXIV, which may be prepared from the corresponding toluene derivatives XXXV by benzylic bromination, may be converted into benzaldehydes by art known methods as well. Furthermore, the aldehydes may be obtained by deprotection of the corresponding (cyclic) acetals of general formula XXXVI.



XXXI XXXII XXXIII

XXXIV XXXV XXXVI

The compounds of the present invention possess at least two chiral carbon atoms and may therefore be obtained as pure enantiomers, or as a mixture of enantiomers, or as a mixture of diastereomers. Methods for obtaining the pure enantiomers are well known in the art, *e.g.* crystallization of salts which are obtained from optically active acids and the racemic mixture, or chromatography using chiral columns. For separation of diastereomers, straight phase or reversed phase columns may be used.

The compounds of the invention may form hydrates or solvates. It is known to those of skill in the art that charged compounds form hydrated species when lyophilized with water, or form solvated species when concentrated in a solution with an appropriate organic solvent. The compounds of this invention include the hydrates or solvates of the compounds listed.

The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of the invention were found to agonists of the FSH receptor. Methods to determine receptor binding, as well as *in vitro* and *in vivo* assays to determine biological activity, of gonadotropins are well known. In general, expressed receptor is contacted with the compound to be tested and binding or stimulation or inhibition of a functional response is measured.

To measure a functional response, isolated DNA encoding the FSH receptor gene, preferably the human receptor, is expressed in suitable host cells. Such a cell might be the Chinese Hamster Ovary cell, but other cells are also suitable. Preferably the cells are of mammalian origin (Jia et al, Mol.Endocrin., 5:759-776, 1991).

Methods to construct recombinant FSH expressing cell lines are well known in the art (Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition). Expression of receptor is attained by expression of the DNA encoding the desired protein. Techniques for site directed mutagenesis, ligation of additional sequences, PCR, and construction of suitable expression systems are all, by now, well known in the art. Portions, or all, of the DNA encoding the desired protein may be constructed synthetically using standard solid phase techniques, preferably to include restriction sites for ease of ligation. Suitable control elements for transcription and translation of the included coding sequence may be provided to the DNA coding sequences. As is well known, expression systems are

now available which are compatible with a wide variety of hosts, including prokaryotic hosts such as bacteria and eukaryotic hosts such as yeast, plant cells, insect cells, mammalian cells, avian cells and the like.

Cells expressing the receptor are then contacted with the test compound to observe binding, or stimulation or inhibition of a functional response.

Alternatively, isolated cell membranes containing the expressed receptor may be used to measure binding of the test compound.

For measurement of binding, radioactive or fluorescent compounds may be used. As reference compound human recombinant FSH can be used.

In the alternative, also competition binding assays may be performed.

Another assay involves screening for FSH receptor agonist compounds by determining stimulation of receptor mediated cAMP accumulation. Thus, such a method involves expression of the receptor on the cell surface of a host cell and exposing the cell to the test compound. The amount of cAMP is then measured. The level of cAMP will be increased, by the stimulating effect of the test compound upon binding to the receptor.

In addition to direct measurement of e.g. cAMP levels in the exposed cell, cells lines can be used which in addition to transfection with receptor encoding DNA are also transfected with a second DNA encoding a reporter gene the expression of which responds to the level of cAMP. Such reporter genes might be cAMP inducible or might be constructed in such a way that they are connected to novel cAMP responsive elements. In general, reporter gene expression might be controlled by any response element reacting to changing levels of cAMP. Suitable reporter genes are e.g. LacZ, alkaline phosphatase, firefly luciferase and green fluorescence protein. The principles of such transactivation assays are well known in the art and are described e.g. in Stratowa, Ch., Himmler, A. and Czernilofsky, A.P., (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6:574.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative or pharmaceutically acceptable salts thereof having the general formula I in admixture with pharmaceutically acceptable auxiliaries and optionally other therapeutic agents. The

auxiliaries must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and not deleterious to the recipients thereof.

Pharmaceutical compositions include e.g. those suitable for oral, sublingual, subcutaneous, intravenous, intramuscular, nasal, local, or rectal administration, and the like, all in unit dosage forms for administration.

For oral administration, the active ingredient may be presented as discrete units, such as tablets, capsules, powders, granulates, solutions, suspensions, and the like.

For parenteral administration, the pharmaceutical composition of the invention may be presented in unit-dose or multi-dose containers, e.g. injection liquids in predetermined amounts, for example in sealed vials and ampoules, and may also be stored in a freeze dried (lyophilized) condition requiring only the addition of sterile liquid carrier, e.g. water, prior to use.

Mixed with such pharmaceutically acceptable auxiliaries, e.g. as described in the standard reference, Gennaro, A.R. et al., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, see especially Part 5: Pharmaceutical Manufacturing), the active agent may be compressed into solid dosage units, such as pills, tablets, or be processed into capsules or suppositories. By means of pharmaceutically acceptable liquids the active agent can be applied as a fluid composition, e.g. as an injection preparation, in the form of a solution, suspension, emulsion, or as a spray, e.g. a nasal spray.

For making solid dosage units, the use of conventional additives such as fillers, colorants, polymeric binders and the like is contemplated. In general any pharmaceutically acceptable additive which does not interfere with the function of the active compounds can be used. Suitable carriers with which the active agent of the invention can be administered as solid compositions include lactose, starch, cellulose derivatives and the like, or mixtures thereof, used in suitable amounts. For parenteral administration, aqueous suspensions, isotonic saline solutions and sterile injectable solutions may be used, containing pharmaceutically acceptable dispersing agents and/or wetting agents, such as propylene glycol or butylene glycol.

The invention further includes a pharmaceutical composition, as hereinbefore described, in combination with packaging material suitable for said composition, said

packaging material including instructions for the use of the composition for the use as hereinbefore described.

The exact dose and regimen of administration of the active ingredient, or a pharmaceutical composition thereof, may vary with the particular compound, the route of administration, and the age and condition of the individual subject to whom the medicament is to be administered.

In general parenteral administration requires lower dosages than other methods of administration which are more dependent upon absorption. However, a suitable dosage for humans may be 0.05-25 mg per kg body weight. The desired dose may be presented as one dose or as multiple subdoses administered at appropriate intervals throughout the day, or, in case of female recipients, as doses to be administered at appropriate daily intervals throughout the menstrual cycle. The dosage as well as the regimen of administration may differ between a female and a male recipient.

Thus, the compounds according to the invention can be used in therapy.

A further aspect of the invention resides in the use of a 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative having the general formula I for the manufacture of a medicament to be used for the treatment of disorders responsive to FSH receptor mediated pathways, preferably for the treatment of fertility disorders. Thus, patients in need thereof can be administered with suitable amounts of the compounds according to the invention.

In yet another aspect the invention resides in the use of a 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative having the general formula I for the manufacture of a medicament to be used for the treatment of fertility disorders.

The invention is illustrated by the following examples.

EXAMPLES

General Comments:

The following abbreviations are used in the examples: DMA = *N,N*-dimethylaniline, DIPEA = *N,N*-diisopropylethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, HATU = *O*-(7-azabenzotriazole-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate, Fmoc = 9-fluorenylmethoxycarbonyl, Fmoc-Cl = 9-fluorenylmethoxycarbonylchloride, DMF = *N,N*-dimethylformamide, THF = tetrahydrofuran.

Unless stated otherwise, all final products of the examples below were lyophilized from water/1,4-dioxane mixtures, water/*tert*-butanol or water/acetonitrile mixtures. If the compound was prepared as a HCl- or TFA salt, the respective acids were added in appropriate amounts to the solvent mixture before lyophilization.

The names of the final products described in the examples were generated using the Beilstein Autonom program (version: 2.02.304).

The following analytical HPLC methods were used for determination of retention times:

Method 1: Column: 5 µm Luna C-18(2) 150×4.6 mm; flow: 1 ml/min; detection: 210 nm; column temperature: 40 °C; solvent A: CH_3CN/H_2O = 1/9 (v/v); solvent B: CH_3CN; solvent C: 0.1 M aqueous trifluoroacetic acid; gradient: solvent A/B/C = 65/30/5 to 10/85/5 (v/v/v) in 30.00 min, then constant for an additional 10.00 min at A/B/C = 10/85/5 (v/v/v).

Method 2: Identical to method 1, except for the gradient used: Gradient: solvent A/B/C = 75/20/5 to 15/80/5 (v/v/v) in 30.00 min, then constant for an additional 10.00 min at A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

Method 3: Identical to method 1, except for the gradient used: Gradient: solvent A/B/C = 95/0/5 to 15/80/5 (v/v/v) in 30.00 min, then constant for an additional 10.00 min at A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

Method 4: Identical to method 1, except for the gradient used: Gradient: solvent A/B/C = 60/40/0 to 0/100/0 (v/v/v) in 20.00 min, then constant for an additional 10.00 min at A/B/C = 0/100/0 (v/v/v).

The diastereomeric ratio was determined if baseline separation of the individual diastereomers was observed using the appropriate analytical HPLC method. Alternatively, the diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis when distinct signals corresponding to the diastereomers were identified.

The following methods were used for preparative HPLC-purifications:

Method A: Column = Luna C-18. Gradient: 0.1% trifluoroacetic acid in H_2O/CH_3CN (9/1, v/v)/CH_3CN = 80/20 to 0/100 (v/v) in 30–45 min, depending on the ease of separation. Detection: 210 nm.

Method B: Column = Luna C-18. Gradient: H_2O/CH_3CN (9/1, v/v)/CH_3CN = 80/20 to 0/100 (v/v) in 30–45 min, depending on the ease of separation. Detection: 210 nm.

Example 1

4-[3-Bromo-4,5-bis-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

(a). 3-Bromo-4,5-bis-(3-methoxy-benzyloxy)-benzaldehyde

A mixture of 5-bromo-3,4-dihydroxybenzaldehyde (100 mg), 3-methoxybenzyl bromide (71 µl), potassium carbonate (140 mg) and tetrabutylammonium iodide (10 mg) in 5 ml of DMF was stirred at 60 °C for 3 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 143 mg.

(b). 4-[3-Bromo-4,5-bis-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 3-bromo-4,5-bis-(3-methoxy-benzyloxy)-benzaldehyde (143 mg), 3-aminocrotonitrile (28 mg), 5-propylcyclohexane-1,3-dione (52 mg) in ethanol (10 ml) was stirred at 80 °C for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/1 → 2/8 (v/v) as eluent.

Yield: 122 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 657.4/659.4; anal. HPLC R_t = 17.18 min (diast.1) R_t = 17.43 min (diast.2) (method 4)

Diast. ratio: 4:1

Example 2

4-[3-Bromo-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

(a). 3-Bromo-4-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde

3-Bromo-4-hydroxybenzaldehyde (250 mg) was dissolved in 5 ml of acetic acid. Nitric acid (52 µl) was added and the mixture was stirred for 3 h during which a solid formed. The solid was filtered off, washed with water and dried in vacuo.

Yield: 249 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 245.8/247.8$

(b). 3-Bromo-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-benzaldehyde

To a solution of 3-bromo-4-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde (87.4 mg) in dry dichloromethane (7.5 ml) was added 3-methoxybenzyl alcohol (35 µl), triphenylphosphine (103 mg) and diethyl azodicarboxylate (45 µl). The mixture was stirred under a nitrogen atmosphere for 17 h and then concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 9/1 → 1/1 (v/v) as eluent.

Yield: 50 mg.

(c). 4-[3-Bromo-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 3-bromo-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-benzaldehyde (50 mg), 3-aminocrotonitrile (13 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (25 mg) in 10 ml of ethanol was stirred at 80 °C for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 8/2 → 1/1 (v/v) as eluent.

Yield: 50 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 566.2/568.2$; anal. HPLC $R_t = 22.66$ min (method 1)

Diast. ratio: 4:1

Example 3

4-[3-Amino-5-bromo-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

The compound described in example 2c (81 mg) was dissolved in THF (10 ml) and cooled to 0 °C. Acetic acid (123 µl) was added, followed by addition of zinc dust (187 mg). After stirring at room temperature for 1 h, the mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. aq. $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 15.3 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 536.4/538.4; anal. HPLC: R_t = 18.77 min. (method 1)

Diast. ratio: 5:1

Example 4

4-[3-Ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

(a). 3-Ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-benzaldehyde

A mixture of 5-nitro-3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (100 mg), 3-methoxybenzyl bromide (73 µl), potassium carbonate (144 mg) and tetrabutylammonium iodide (10 mg) in DMF (5 ml) was stirred at 60 °C for 90 min. The mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 2/1 (v/v) as eluent.

Yield: 43 mg.

(b). 4-[3-Ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 3-ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-benzaldehyde (40 mg), 3-aminocrotonitrile (10 mg) and 5-propylcylcohexane-1,3-dione (19 mg) in ethanol (2 ml) was stirred at 80 °C for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/1 (v/v) as eluent.

Yield: 50 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 532.4; anal. HPLC: R_t = 21.17 min. (diast.1) R_t = 21.55 min. (diast 2.) (hetero 1)

Diast. ratio: 4.5:1

Example 5

4-[3-Amino-5-ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

To a solution of the compound described in example 4b (100 mg) and acetic acid (162 µl) in THF (5 ml), cooled to 0 °C, was added zinc dust (246 mg) under vigorous stirring.

After stirring for 30 min., the mixture was filtered, diluted with dichloromethane and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 85 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 502.4$; anal. HPLC: $R_t = 15.28$ min. (diast.1) $R_t = 16.38$ min. (diast.2) (method 2)

Diast. ratio 4:1

Example 6

N-[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-butyramide

A mixture of the compound described in example 3 (100 mg), butyryl chloride (21 µl) and *N,N*-diisopropylethylamine (162 µl) in dichloromethane (5 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 52 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 606.2/608.2$; anal. HPLC: $R_t = 21.60$ min. (diast.1) $R_t = 21.99$ min. (diast.2) (method 1)

Diast. ratio: 4:1

Example 7

[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-carbamic acid methyl ester

A mixture of the compound described in example 3 (100 mg), methyl chloroformate (17 µl) and *N,N*-diisopropylethylamine (162 µl) in dry dichloromethane (5 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 35 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 594.2/596.2; anal. HPLC: R_t = 20.33 min. (diast.1) R_t = 20.73 min. (diast.1) (method 1)

Diast. ratio: 5:1

Example 8

N-[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methoxy-acetamide

A mixture of the compound described in example 3 (100 mg), methoxy-acetyl chloride (24.3 mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (162 µl) in dichloromethane (5 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 37 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 608.2/610.2; anal. HPLC: R_t = 19.99 min. (diast.1) R_t = 20.44 min. (diast.2) (method 1)

Diast. ratio: 5:1

Example 9

Furan-2-carboxylic acid [3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-amide

A mixture of the compound described in example 3 (100 mg), 2-furoyl chloride (28.9 mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (162 µl) in dichloromethane (5 ml) was stirred for

17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 92 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 630.2/632.2; anal. HPLC: R_t = 21.27 min. (diast.1) R_t = 21.75 min. (diast.2) (method 1)

Diast. ratio: 5:1

Example 10

N-[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-methanesulfonamide

A mixture of the compound described in example 3 (100 mg), methanesulfonyl chloride (22 µl) and pyridine (46 µl) in dichloromethane (5 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 55 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 614.2/616.2; anal. HPLC: R_t = 18.24 min. (method 1)

Diast. ratio: 6:1

Example 11

2-Methoxy-benzoic acid 2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-nitro-phenyl ester

(a). 3-Bromo-4-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde

To a cooled solution of 3-bromo-4-hydroxybenzaldehyde (5 g) in acetic acid (50 ml) was added nitric acid (1.17 ml). The mixture was allowed to reach room temperature. After stirring for 17 h, the resulting precipitate was filtered off. The solid was washed with water and dried in vacuo.

Yield: 3.7 g.

(b). 4-(3-Bromo-4-hydroxy-5-nitro-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 3-bromo-4-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde (2 g), 3-aminocrotonitrile (667 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (1.25 g) in ethanol (75 ml) was heated to reflux for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 1.8 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 446.2/448.2

(c). 2-Methoxy-benzoic acid 2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-nitro-phenyl ester

A mixture of 4-(3-bromo-4-hydroxy-5-nitro-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (200 mg), *N,N*-diisopropylethylamine (390 µl) and 2-methoxy-benzoyl chloride (53 µl) in dichloromethane (4 ml) was stirred for 4 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 90 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 580.2/582.2; anal. HPLC: R_t = 24.32 min. (method 2)

Example 12

4-[3-Bromo-5-isopropylamino-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

To a mixture of the compound described in example 3 (100 mg), acetic acid (114 µl) and acetone (20 µl) in 2 ml of dichloromethane and 2 ml of methanol was added sodium cyanoborohydride (25 mg) in 1 ml of methanol. After stirring for 17 h, the mixture was diluted with dichloromethane and washed with water. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 9/1 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 94 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 578.4/580.4; anal. HPLC: R_t = 23.34 min. (diast.1) R_t = 23.73 min. (diast.2) (method 1)

Diast. ratio: 5:1

Example 13

4-[3-Bromo-5-dimethylamino-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

To a mixture of the compound described in example 3 (100 mg) and acetic acid (114 µl) in 2 ml of dichloromethane and 2 ml of methanol was added a solution of 37% formaldehyde in methanol (64 µl) and sodium cyanoborohydride (16 mg).

After stirring for 17h, dichloromethane was removed in vacuo. The remaining solution was cooled to 0 °C, during which a solid formed. The solid was collected by filtration, washed with cold methanol, and then purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 90 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 564.4/566.4; anal. HPLC: R_t = 16.18 min. (diast.1) R_t = 16.71 min. (diast.2) (method 1)

Diast. ratio: 10:1

Example 14

Propane-1-sulfonic acid [5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-3-ethoxy-2-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-amide

(a). 3-Ethoxy-4-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde

To a solution of 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (5 g) in acetic acid (50 ml) was added nitric acid (1.4 ml) in 2 portions. The resulting suspension was stirred for 17 h. The solid was collected by filtration, washed with water and dried in vacuo.

Yield: 5.07 g.

(b). 4-(3-Ethoxy-4-hydroxy-5-nitro-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde (1.5 g), 3-aminocrotonitrile (584 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (1.09 g) in ethanol (60 ml) was heated at reflux for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 1.3 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 412.3$

(c). 4-[3-Ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 4-(3-ethoxy-4-hydroxy-5-nitro-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (1.5 g), 3-methoxybenzyl bromide (2.56 ml), potassium hydroxyde (450 mg) and benzyltriethyl ammonium chloride (415 mg) in 60 ml of dichloromethane and 60 ml of water was stirred for 48 h. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 7/3 → 4/6 (v/v) as eluent.

Yield: 1.2 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 532.3$

(d). 4-[3-Amino-5-ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A solution of 4-[3-ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile and acetic acid (1.3 ml) in THF (33 ml) was cooled to 0°C. Zinc dust (3.02 g) was added in portions under vigorous stirring. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 1 h. The mixture was then filtered and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 1.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 502.3$

(e). Propane-1-sulfonic acid [5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-3-ethoxy-2-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-amide

To a solution of 4-[3-amino-5-ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (220 mg) and pyridine (106 µl) in dichloromethane (5 ml) was added propane-1-sulfonyl chloride (94 mg). After stirring for 17 h, the mixture was diluted with dichloromethane and extracted with water and sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 41 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 608.4$; anal. HPLC: $R_t = 20.50$ min. (method 1)

Diast. ratio: 5:1

Example 15

N-[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzylamino)-phenyl]-methanesulfonamide

(a). 4-Amino-3-nitro-benzaldehyde

4-Fluoro-3-nitrobenzaldehyde (3 g) was slowly added to 50 ml of conc. aq. NH_4OH. After stirring for 3 h, the mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 2.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 167.2$

(b). 4-Amino-3-bromo-5-nitro-benzaldehyde

4-Amino-3-nitro-benzaldehyde (2.1 g) was dissolved in 25 ml of dichloromethane. Bromine (2 ml) and acetic acid (1 ml) were added and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with aq. $NaHSO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 2.5 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 245.0/247.0$

(c). 4-(4-Amino-3-bromo-5-nitro-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 4-amino-3-bromo-5-nitro-benzaldehyde (665 mg), 3-aminocrotonitrile (223 mg), 5-propylcyclohexane-1,3-dione (418 mg) in 50 ml of ethanol was stirred at 80 °C for 4 h, then at room temperature for 16 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 680 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 445.2/447.2$

(d). 4-(3,4-Diamino-5-bromo-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

4-(4-Amino-3-bromo-5-nitro-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (600 mg) was dissolved in THF (150 ml) and cooled to 0 °C. Acetic acid (1.3 ml) was added, followed by addition of zinc dust (2 g). The resulting slurry was stirred at 0 °C for 2 h, and then another 4 h at room temperature. The mixture was filtered and diluted with saturated aq. $NaHCO_3$, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 3/1 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 316 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 415.2/417.2$

(e). [2-Amino-3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-phenyl]-carbamic acid 9*H*-fluoren-9-yl methyl ester

4-(3,4-Diamino-5-bromo-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (316 mg) and *N,N*-dimethylaniline (195 µl) were dissolved in dichloromethane (40 ml) and cooled to 0 °C. A solution of 9-fluorenylmethyl chloroformate (187 mg) in dichloromethane (3 ml) was added dropwise. After stirring for 2 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 381 mg.

(f). [3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid 9*H*-fluoren-9-yl methyl ester

To a solution of [2-amino-3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-phenyl]-carbamic acid 9*H*-fluoren-9-yl methyl ester in methanol (5 ml) was added acetic acid (143 µl) and m-anisaldehyde (304 µl). After stirring for 2 h, sodium cyanoborohydride (158 mg) was added. The resulting mixture was stirred for 3 h and then quenched with water, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The

residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 145 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 757.6/759.6$

(g). 4-[3-Amino-5-bromo-4-(3-methoxy-benzylamino)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid 9*H*-fluoren-9-yl methyl ester (145 mg) was dissolved in 20% piperidine in DMF (5 ml) and stirred for 1 hour. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 70 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 535.4/537.4$

(h). *N*-[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzylamino)-phenyl]-methanesulfonamide

To a solution of 4-[3-amino-5-bromo-4-(3-methoxy-benzylamino)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (70 mg) and pyridine (40 µl) in 1 ml of dichloromethane was added methanesulfonyl chloride (50 µl) in portions until complete conversion was observed as judged by TLC (eluent: heptane/ethyl acetate 1/1, v/v). The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 18 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 613.4/615.4$; anal. HPLC: $R_t = 21.27$ min. (method 2)

Example 16

3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-nitro-benzyloxy)-benzoic acid methyl ester

(a). 5-Formyl-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester

5-Formyl-2-hydroxy-benzoic acid (11.3 g) was dissolved in methanol (35 ml) and conc. sulfuric acid (3 ml). The mixture was heated at reflux for 40 h. Diethyl ether was added, and the mixture was poured into water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in a mixture of dioxane (80 ml) and water (50 ml) and treated with 6N hydrochloric acid (2.5 ml). After 15 min., dioxane was removed in vacuo. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 8.23 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 181.2$

(b). 3-Bromo-5-formyl-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester

To a solution of 5-formyl-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester (7.93 g) in acetic acid (50 ml) and dichloromethane (40 ml), cooled to 0 °C, was added bromine (2.49 ml). After stirring for 17 h, the mixture was allowed to reach room temperature. Sodium acetate (3.61 g) was added and stirring was continued for 1 h. The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 11.88 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 259.0/261.0$

(c). 3-Bromo-5-formyl-2-(3-nitro-benzyloxy)-benzoic acid methyl ester

A mixture of 3-bromo-5-formyl-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester (518 mg), potassium carbonate (613 mg), tetrabutylammonium iodide (68 mg) and 3-nitrobenzyl bromide (525 mg) in DMF (10 ml) was heated at 60 °C for 5 h. The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 851 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 394.0/396.0$

(d). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-nitro-benzyloxy)-benzoic acid methyl ester

A mixture of 3-bromo-5-formyl-2-(3-nitro-benzyloxy)-benzoic acid methyl ester (788 mg), 3-aminocrotonitrile (165 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (308 mg) in ethanol (5 ml) was heated at 80 °C for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 1.37 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 594.4/596.4; anal. HPLC: R_t = 24.59 min. (diast.1) R_t = 24.89 min. (diast.2) (method 2)

Example 17

Propane-1-sulfonic acid {3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-amide

(a). Propane-1-sulfonic acid [2-amino-3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-phenyl]-amide

The compound described in example 15d (4 g) was dissolved in 250 ml of dichloromethane. Pyridine (1.5 ml) was added, followed by dropwise addition of a solution of propanesulfonyl chloride (1.03 ml) in 50 ml of dichloromethane. The mixture was stirred for 17 h, and then washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 5.44 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 521.4/523.4

(b). Propane-1-sulfonic acid {3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-amide

Propane-1-sulfonic acid [2-amino-3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-phenyl]-amide (842 mg) and acetic acid (950 µl) were dissolved in methanol (25 ml). 3-Pyridine-carboxaldehyde (1.52 ml) was added and the resulting mixture was stirred for 17 h. Sodium cyanoborohydride (1.02 g) was added and stirring was continued for 17 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with aq. citric acid and aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 237 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 612.4/614.4; anal. HPLC: R_t = 8.79 min. (method 2)

Example 18

3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-*N*-propyl-benzamide

A mixture of the compound described in example 22c (100 mg), n-propylamine (145 µl), TBTU (75 mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (31 µl) in dichloromethane (10 ml) was stirred for 65 h. The mixture was diluted with dichloromethane and extracted with sat. aq. NaHCO3. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 41 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 605.4/607.4; anal. HPLC: R_t = 26.72 min. (diast.1) R_t = 27.01 min. (diast.2) (method 2)

Example 19

4-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenylamino]-methyl}-*N*-(2-methoxy-ethyl)-benzamide

(a). 4-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenylamino]-methyl}-benzoic acid

A mixture of the compound described in example 17a (600 mg), benzoic acid-4-carboxaldehyde (863 mg) and acetic acid (657 µl) in methanol (5 ml) was stirred for 1 hour. Sodium cyanoborohydride (361 mg) was added and the mixture was stirred for 17 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 605 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 655.4/657.4

(b). 4-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenylamino]-methyl}-*N*-(2-methoxy-ethyl)-benzamide

A mixture of 4-{[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenylamino]-methyl}-benzoic acid (200 mg), TBTU (300 mg), *N,N*-diisopropylethylamine (536 µl) and 2-methoxyethylamine (134 µl) in DMF (2 ml) was stirred for 2 h at room temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with aq. $NaHCO_3$.

The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 115 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 712.4/714.4; anal. HPLC: R_t = 17.99 min. (method 2)

Example 20

4-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenylamino]-methyl}-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)-ethyl]-benzamide

Condensation of histamine (283 mg) and the compound described in example 19a (200 mg) in the presence of TBTU (300 mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (536 µl) was performed according to the method described in example 19b.

Yield: 123 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 748.4/750.4; anal. HPLC: R_t = 10.38 min. (method 2)

Example 21

4-[3-Bromo-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of the compound described in example 22c (100 mg), morpholine (50 µl), HATU (100 mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (92 µl) in dichloromethane (5 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and extracted with sat. aq. NaHCO3. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 54 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 634.4/636.4; anal. HPLC: R_t = 21.32 min. (method 2)

Example 22

3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzamide

(a). 3-Bromo-5-formyl-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzoic acid methyl ester

A mixture of the compound described in example 16b (4.62 g), 3-methoxybenzyl bromide (3.03 ml), potassium carbonate (5.47 g) and tetrabutylammonium iodide (606 mg) in DMF (90 ml) was stirred at 60 °C for 5 h. The mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from ethanol and diethylether (1/1, v/v).

Yield: 5.65 g.

(b). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzoic acid methyl ester

A mixture of 3-bromo-5-formyl-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzoic acid methyl ester (3.78 g), 3-aminocrotonitrile (822 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (1535 mg) in ethanol (25 ml) was stirred at 80 °C for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo.

Yield: 5.9 g.

(c). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzoic acid

A solution of 3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzoic acid methyl ester (5.7 g) in dioxane (135 ml) and 1N NaOH (15 ml) was stirred for 17 h. The mixture was acidified with conc. acetic acid and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in ethanol and then concentrated until a solid precipitated. The solid was collected by filtration and washed with petroleum ether.

Yield: 4.2 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 563.6/565.2$

(d). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzamide

A mixture of 3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzoic acid (57 mg), ammonium chloride (18 mg), HATU (57 mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (34 µl) in DMF (0.8 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate.

The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 29 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 564.4/566.4; anal. HPLC: R_t : 19.64 min. (method 2)

Example 23

N-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-3-methoxy-benzamide

A solution of the compound described in example 17a (229 mg) and *N,N*-dimethylaniline (480 mg) in THF (4 ml) was treated with 75 µl of 3-methoxybenzoyl chloride.

After stirring for 17 h, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 151 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 655.4/657.4; anal. HPLC: R_t = 20.82 min. (method 2)

Example 24

N-[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methanesulfonylamino-benzyloxy)-phenyl]-methanesulfonamide

(a). 3-Bromo-4-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde

To a solution of 3-bromo-4-hydroxy-benzaldehyde (20 g) in acetic acid (200 ml) was added fuming nitric acid (4.18 ml). The resulting suspension was stirred for 3 h. The solid was collected by filtration. Another 420 µl of fuming nitric acid was added to the filtrate. After 45 min., water was added and the resulting precipitate was collected by filtration. The combined solids were washed with water and dried in vacuo.

Yield: 18.26 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 245.8/247.8

(b). 4-(3-Bromo-4-hydroxy-5-nitro-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 3-bromo-4-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde (18.26 g), 3-aminocrotonitrile (6.09 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (11.45 g) in ethanol (250 ml) was stirred at 80 °C for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in dichloromethane as eluent.

Yield: 16.49 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 446.2/448.2$

(c). 4-(3-Amino-5-bromo-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

To a solution of 4-(3-bromo-4-hydroxy-5-nitro-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (15.8 g) and acetic acid (30 ml) in THF (300 ml), zinc dust (46 g) was added in portions, under vigorous stirring. After 2 h, the mixture was filtered and concentrated until a precipitate formed. This precipitate was collected by filtration and washed with ethanol.

Yield: 9.27 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 416.2/418.2$

(d). 4-[3-Amino-5-bromo-4-(3-nitro-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 4-(3-amino-5-bromo-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (5 g), 3-nitrobenzyl bromide (2.72 g), potassium carbonate (3.65 g) and potassium iodide (400 mg) in DMF (100 ml) was stirred for 65 h at room temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 1.45 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 551.4/553.4$

(e). *N*-[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-nitro-benzyloxy)-phenyl]-methanesulfonamide

A solution of 4-[3-amino-5-bromo-4-(3-nitro-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (1.15 g) and triethylamine (740 µl) in dichloromethane (20 ml) was treated with methanesulfonyl chloride (203 µl). After stirring for 18 h, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The

crude *N,N*-bis-methanesulfonyl-aniline derivative was dissolved in THF (20 ml) and treated with 2N NaOH (3 ml). After 2 h, the mixture was quenched with sat. aq. NH_4Cl and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 950 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 629.2/631.2$

(f). *N*-[2-(3-Amino-benzyloxy)-3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-phenyl]-methanesulfonamide

A mixture of *N*-[3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-nitro-benzyloxy)-phenyl]-methanesulfonamide (950 mg) and sodium sulfide (350 mg) in ethanol (12 ml) and water (250 µl) was heated at reflux for 2 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 709 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 599.2/601.2$

(g). *N*-[3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methanesulfonylamino-benzyloxy)-phenyl]-methanesulfonamide

To a solution of *N*-[2-(3-amino-benzyloxy)-3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-phenyl]-methanesulfonamide (709 mg) and pyridine (286 µl) in dichloromethane (20 ml) was added methanesulfonyl chloride (138 µl). After stirring for 18 h, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 172 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 677.2/679.2$; anal. HPLC: $R_t = 22.37$ min. (method 3)

Example 25

4-[3-Bromo-5-cyano-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A solution of the compound described in example 22d (54 mg) in dichloromethane (1.2 ml) was cooled to 0 °C. Triethylamine (58 µl) was added, followed by dropwise addition of trifluoroacetic anhydride (25 µl). The mixture was allowed to reach room temperature. Again, triethylamine (58 µl) and trifluoroacetic anhydride (25 µl) were added. After stirring for 1 h, the mixture was extracted with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 26 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 546.2/548.2; anal. HPLC: R_t = 24.86 min. (method 2)

Example 26

N-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-*N*-(3-methoxy-benzyl)-acetamide

(a). Propane-1-sulfonic acid [3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzylamino)-phenyl]-amide

Condensation of the compound described in example 17a (688 mg) with m-anisaldehyde (605 µl) in the presence of acetic acid (570 µl) and sodium cyanoborohydride (317 mg) in methanol (6 ml) was performed as described in example 17b.

Yield: 300 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ =641.4/643.4

(b). *N*-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-*N*-(3-methoxy-benzyl)-acetamide

A solution of propane-1-sulfonic acid [3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzylamino)-phenyl]-amide (120 mg) in pyridine (3 ml) was treated with acetic anhydride (153 µl). After stirring for 17 h, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 27 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 683.2/685.2; anal. HPLC: R_t = 21.09 min. (method 2)

Example 27

Propane-1-sulfonic acid {3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-[(3-methoxy-benzyl)-methyl-amino]-phenyl}-amide

A mixture of the compound described in example 26a (180 mg), 37% formaldehyde in water (230 µl) and acetic acid (160 µl) in methanol (5 ml) was stirred for 2 h. Sodium cyanoborohydride (176 mg) was added and stirring was continued for 17 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 17 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 675.2/677.2; anal. HPLC: R_t = 28.11 min. (method 2)

Example 28

Propane-1-sulfonic acid [3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(3-methoxy-benzylamino)-phenyl]-methyl-amide

A mixture of the compound described in example 26a (180 mg), methyl iodide (19 µl) and potassium carbonate (19 mg) in DMF (1 ml) was stirred for 65 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 31 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 655.4/657.4; anal. HPLC: R_t = 25.00 min. (method 2)

Example 29

N-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-nicotinamide

A mixture of the compound described in example 17a (100 mg), TBTU (123 mg), nicotinic acid (47 mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (168 µl) in 2 ml of dichloromethane and 2 ml of THF was stirred for 65 h. The mixture was diluted with

dichloromethane and extracted with water and sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 74 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 626.4/628.4; anal. HPLC: R_t = 12.03 min. (method 2)

Example 30

N-(2-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenylamino]-methyl}-phenyl)-acetamide

(a). Propane-1-sulfonic acid [3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(2-nitro-benzylamino)-phenyl]-amide

Condensation of the compound described in example 17a (1.05 g) with 2-nitrobenzaldehyde (1.61 g) in the presence of acetic acid (1.21 ml) and sodium cyanoborohydride (1.34 g) in methanol (25 ml) was performed as described in example 17b.

Yield: 1.21 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 676.2/678.2

(b). Propane-1-sulfonic acid [2-(2-amino-benzylamino)-3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-phenyl]-amide

Propane-1-sulfonic acid [3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(2-nitro-benzylamino)-phenyl]-amide (1.21 g) and acetic acid (1.6 ml) were dissolved in THF (150 ml). Zinc dust (2.32 g) was added under vigorous stirring. After 3 h, the mixture was filtered, diluted with ethyl acetate and washed with sat. aq. $NaHCO_3$. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 430 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 626.4/628.4

(c). *N*-(2-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenylamino]-methyl}-phenyl)-acetamide

A solution of propane-1-sulfonic acid [2-(2-amino-benzylamino)-3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-phenyl]-amide (430

mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (120 µl) in 1,2-dichloropropane (50 ml) was cooled to 0 °C and then treated with acetyl chloride (49 µl) in 1,2-dichloropropane (15 ml). After stirring for 2 h, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 45 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 668.2/670.2; anal. HPLC: R_t = 18.91 min. (method 2)

Example 31

(2-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenylamino]-methyl}-phenyl)-carbamic acid methyl ester

To a solution of the compound described in example 30b (100 mg) in dichloromethane (5 ml) was added *N,N*-diisopropylethylamine (84 µl) and methylchloroformate (12 µl). After stirring for 17 h, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 19 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 684.2/686.2; anal. HPLC: R_t = 17.90 min. (method 2)

Example 32

N-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-3-(2-piperazin-1-yl-acetylamino)-benzamide

(a). *N*-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-3-nitro-benzamide

To a solution of the compound described in example 17a (400 mg) and *N,N*-dimethylaniline (350 µl) in THF (10 ml) was added 3-nitrobenzoyl chloride (150 µl). The mixture was stirred for 17 h, then poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/3 (v/v) as eluent.

Yield: 412 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 670.2/672.2$

(b). 3-Amino-*N*-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-benzamide

To a solution of *N*-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-3-nitro-benzamide (412 mg) and acetic acid (520 µl) in THF (10 ml), cooled to 0 °C, was added zinc dust (810 mg) under vigorous stirring. After stirring for 4 h, the mixture was filtered and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 257 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 640.4/642.4$

(c). *N*-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-3-(2-chloro-acetylamino)-benzamide

To a solution of 3-amino-*N*-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-benzamide (257 mg) in THF (6 ml), *N,N*-diisopropylethylamine (205 µl) and chloroacetyl chloride (50 µl) were added. The mixture was stirred for 17 h, then diluted with dichloromethane and extracted with water and sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 287 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 716.2/718.2$

(d). *N*-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-3-(2-piperazin-1-yl-acetylamino)-benzamide

To a solution of *N*-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-(propane-1-sulfonylamino)-phenyl]-3-(2-chloro-acetylamino)-benzamide (143 mg) in dichloromethane (4 ml) was added piperazine (172 mg). The mixture was stirred for 17 h, then diluted with dichloromethane and extracted with sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 18 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 766.4/768.4; anal. HPLC: R_t = 4.87 min. (method 2)

Example 33

4-[3-Bromo-5-(2-hydroxy-ethoxy)-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

(a). 3-Bromo-5-hydroxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-benzaldehyde

A mixture of 3-bromo-4,5-dihydroxy-benzaldehyde (1 g), lithium carbonate (314 mg), 3-methoxybenzyl chloride (742 µl) and a catalytic amount of tetrabutylammonium iodide in DMF (5 ml) was stirred at 60 °C for 17 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 1.48 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ =337.2/339.2

(b). 4-[3-Bromo-5-hydroxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 3-bromo-5-hydroxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-benzaldehyde (1.43 g), 3-aminocrotonitrile (350 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (654 mg) in ethanol (100 ml) was heated at 80 °C for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo and then purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 1.31 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 537.2/539.2

(c). 4-[3-Bromo-5-(2-hydroxy-ethoxy)-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 4-[3-bromo-5-hydroxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (100 mg), 2-bromoethanol (16 µl), tetrabutylammonium iodide (5 mg) and potassium carbonate (50 mg) in DMF (2 ml) was stirred at 70 °C for 17 h. The mixture was diluted with

ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 36 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 581.4/583.4; anal. HPLC: R_t = 20.57 min. (diast.1) R_t = 20.91 min. (diast.2) (method 2)

Example 34

4-[3-Bromo-4-(3-methoxy-benzyloxy)-5-(2-methoxy-ethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

Alkylation of the compound described in example 33b (100 mg) using 2-methoxybromoethane (22 µl), potassium carbonate (50 mg) and tetrabutylammonium iodide (5 mg) in DMF (2 ml) was performed according to the method described in example 33c.

Yield: 48 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 595.2/597.2; anal. HPLC: R_t = 24.72 min. (diast.1) R_t = 25.08 min. (diast.2) (method 2)

Example 35

4-[3-Bromo-5-hydroxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

100 mg of the compound described in example 33b was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 54 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 537.4/539.4; anal. HPLC: R_t = 21.85 min. (method 2)

Example 36

3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-*N,N*-diethyl-2-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzenesulfonamide

(a). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-*N,N*-diethyl-2-hydroxy-benzenesulfonamide

A mixture of the compound described in example 37b (1.5 g) and diethylamine (3.1 ml) in dioxane (30 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 1.43 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 536.2/538.2$

(b). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-*N,N*-diethyl-2-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzenesulfonamide

A mixture of 3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-*N,N*-diethyl-2-hydroxy-benzenesulfonamide (1.43 g), 3-picolyl chloride (689 mg), potassium carbonate (774 mg) and potassium iodide (93 mg) in DMF (40 ml) was stirred at 70 °C for 2 hours and then at room temperature for 17 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and extracted with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 991 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 627.2/629.2$; anal. HPLC: $R_t = 17.36$ min. (method 3)

Example 37

3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-*N*-methyl-2-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzenesulfonamide

(a). 4-(3-Bromo-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 3-bromo-4-hydroxy-benzaldehyde (13.07 g), 5-propylcyclohexane-1,3-dione (10.02 g) and 3-aminocrotonitrile (5.34 g) in ethanol (165 ml) was stirred at 80 °C for 17 h. A precipitate formed, which was collected by filtration. The filtrate was concentrated in vacuo and then triturated with ethyl acetate. The solids were combined and dried in vacuo.

Yield: 20.25 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 401.2/403.2$

(b). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzenesulfonyl chloride

To 47 ml of chlorosulfonic acid, cooled to -10 °C in a pressure vessel under a nitrogen atmosphere, was slowly added 4-(3-bromo-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (20.25 g). The mixture was allowed to reach room temperature. After stirring for 17 h, the mixture was poured onto 800 ml of crushed ice and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was triturated with ethyl acetate. The solids were collected and dried in vacuo.

Yield: 23.7 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 499.0/501.0$

(c). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-*N*-methyl-benzenesulfonamide

For 30 min., mono-methylamine was bubbled through a solution of 3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzenesulfonyl chloride (240 mg) in dioxane (5 ml). The mixture was stirred for 17 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 60 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 494.2/494.2$

(d). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-*N*-methyl-2-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzenesulfonamide

A mixture of 3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-*N*-methyl-benzenesulfonamide (52mg), 3-picolyl chloride. HCl (24mg) and potassium carbonate (88mg) in DMF (2 ml) was heated at 70 °C for 2 h, then at room temperature for 17 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 15.5mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 585.2/587.2$; anal. HPLC: $R_t = 8.73$ min. (diast.1) $R_t = 9.44$ min. (diast.2) (method 2)

Diast. ratio: 10:1

Example 38

4-[3-Bromo-5-hydroxy-4-(pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

(a). 3-Bromo-5-hydroxy-4-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzaldehyde

A mixture of 3-bromo-4,5-dihydroxy-benzaldehyde (1 g), 3-pyridinecarbinol (448 µl), diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) (908 µl) and polymer supported triphenylphosphine (1.53 g, 3 mmol/g loading) in THF (50 ml) was stirred under a nitrogen atmosphere for 17 h. The mixture was filtered, diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 330 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 308.2/310.2$

(b). 4-[3-Bromo-5-hydroxy-4-(pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of 3-bromo-5-hydroxy-4-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzaldehyde (165 mg), 3-aminocrotonitrile (44 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (83 mg) in ethanol (25 ml) was stirred at 80 °C for 17 h. The mixture was then concentrated in vacuo, and the residue was recrystallized from acetonitrile.

Yield: 105 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 508.4/510.4$; anal. HPLC: $R_t = 7.65$ min. (method 2)

Example 39

4-[3-Bromo-5-fluoromethoxy-4-(pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of the compound described in example 38b (700 mg), bromo-fluoro-methane (1557 mg) and potassium carbonate (761 mg) in DMF (10 ml) in a pressure vessel was stirred for 20 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The

residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 2/8 (v/v) as eluent.

Yield: 842 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 540.2/542.2; anal. HPLC: R_t = 5.84 min. (method 1)

Diast. ratio: 7:1

Example 40

4-[3-Bromo-5-(2,2-difluoro-ethoxy)-4-(pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of the compound described in example 38b (150 mg), 2,2-difluoro-1-bromoethane (86 mg), potassium carbonate (82 mg) and a catalytic amount of tetrabutylammonium iodide in DMF (5 ml) was stirred at 40 °C for 17 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method A).

Yield: 113 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 572.2/574.2; anal. HPLC: R_t = 10.99 min. (method 2)

Example 41

3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-*N,N*-dimethyl-2-(thiazol-4-ylmethoxy)-benzenesulfonamide

(a). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-*N,N*-dimethyl-benzenesulfonamide

For 30 min., dimethylamine was bubbled through a solution of the compound described in example 37b (4.1 g) in dioxane (85 ml). The mixture was diluted with water and dichloromethane. In the aqueous layer, a voluminous precipitate formed, which was collected by filtration and dried in vacuo.

Yield: 2.19 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 508.2/510.2

(b). 3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-*N,N*-dimethyl-2-(thiazol-4-ylmethoxy)-benzenesulfonamide

A mixture of 3-bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-hydroxy-*N,N*-dimethyl-benzenesulfonamide (200 mg), potassium carbonate (109 mg), potassium iodide (5 mg) and 4-chloromethyl-thiazole. HCl (71 mg) in DMF (4.5 ml) was heated at 60 °C for 6 h. The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B).

Yield: 110 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 605.2/607.2; anal. HPLC: R_t = 19.62 min. (method 2)

Example 42

3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(2,5-dimethyl-2*H*-pyrazol-3-ylmethoxy)-*N,N*-dimethyl-benzenesulfonamide

A mixture of the compound described in example 41a (153 mg), potassium carbonate (125 mg), and 5-chloromethyl-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole (55 mg) in DMF (1.4 ml) was heated at 60 °C for 3 h. The mixture was diluted with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B), then purified by chromatography on aluminum oxide using ethyl acetate as eluent.

Yield: 51 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 616.2/618.2; anal. HPLC: R_t = 18.40 min. (method 2)

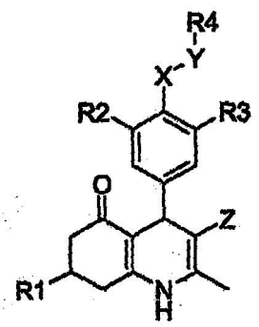
Example 43

Agonistic activity of compounds at the human FSH receptor expressed in CHO cells

Agonist activity of the compounds at the human FSH receptor was tested in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells stably transfected with the human FSH receptor and cotransfected with a cAMP responsive element (CRE) / promotor directing the expression of a firefly luciferase reporter gene. Binding of the compound to the Gs-coupled FSH receptor will result in an increase of cAMP, which in turn will induce an increased transactivation of the luciferase reporter construct. The luciferase activity was quantified using a luminescence counter. The compounds were tested in the

Claims

1. A 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to Formula I,



Formula I

wherein

R^1 is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl;

R^2 is halogen, (1-4C)alkoxy, fluorinated (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkyl, or fluorinated (1-4C)alkyl; or R^2 may be H when R^3 is R^9,R^{10}-aminosulfonyl;

R^3 is OH, NO_2, CN, fluorinated (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkoxy, hydroxy(2-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyloxy, (3-4C)alkenyloxycarbonyloxy, R^7,R^8-amino, R^9,R^{10}-amino, R^9,R^{10}-aminocarbonyl, R^9,R^{10}-aminosulfonyl or phenyl(1-4C)alkoxy, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (di)(1-4C)alkylamino;

R^4 is R^{11}-phenyl or R^{11}-(2-5C)heteroaryl, wherein the phenyl or heteroaryl group is optionally further substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl;

R^7 is H, (1-4C)alkyl;

R^8 is (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylcarbonyl, (2-4C)alkenylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl,

(1-4C)alkoxy(1-4C)alkylcarbonyl, (3-4C)alkenyloxy(1-4C)alkylcarbonyl phenylcarbonyl, (2-5C)heteroarylcarbonyl, phenyl(1-4C)alkylcarbonyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkylcarbonyl, wherein the phenyl ring or the heteroaromatic ring is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (di)(1-4C)alkylamino;

R^9 and R^{10} are independently selected from H, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl;

or R^9 and R^{10} may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more (1-4C)alkyl substituents;

R^{11} is H, (1-6C)alkoxycarbonyl, R^{12},R^{13}-amino, (1-6C)alkylcarbonyl, (1-6C)alkylsulfonyl, R^{14}-oxy, R^{14},R^{15}-amino, R^{14},R^{15}-aminocarbonyl, R^{14},R^{15}-aminosulfonyl;

R^{12} is H, (1-4C)alkyl;

R^{13} is (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (di)(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkylcarbonyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkylcarbonyl, (4-6C)heterocyclo-alkenyl(1-4C)alkylcarbonyl or (1-4C)alkoxy(1-4C)alkylcarbonyl;

R^{14} and R^{15} are independently selected from H, (1-6C)alkyl, (3-4C)alkenyl, (3-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(2-4C)alkyl, (4-6C)heterocycloalkenyl(2-4C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl and (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl;

X is O or R^{16}-N;

Y is CH_2, C(O) or SO_2;

Z is CN or NO_2;

R^{16} is H, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylcarbonyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claim 1 wherein R^1 is (1-6C)alkyl.

3. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-2 wherein R^2 is halogen.

4. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-3 wherein R^3 is R^9,R^{10}-aminosulfonyl.

5. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claim 4 wherein R^9 and R^{10} are independently (1-6C)alkyl.

6. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-5 wherein R^4 is R^{11}-phenyl or R^{11}-(2-5C)heteroaryl, wherein the phenyl or heteroaryl group is optionally further substituted with one (1-4C)alkoxy.

7. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claim 6, wherein R^{11} is H or R^{12},R^{13}-amino.

8. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-7 wherein Z is CN.

9. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-8 wherein X is O.

10. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-9 wherein Y is CH_2.

11. A 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-10 for use in therapy.

12. A pharmaceutical composition comprising a 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of any one of claims 1-10, and pharmaceutically suitable auxiliaries.

13. Use of the 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of any one of claims 1-10, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of fertility disorders.

DERIVADOS DE 4-FENIL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAHIDROQUINOLINA COMO MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD

La presente invención se relaciona con derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina, con composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas y con el uso de dichos derivados para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos de fertilidad.

Las gonadotropinas ejercen funciones importantes en una variedad de funciones corporales que incluyen el metabolismo, regulación de la temperatura y los procesos reproductivos. Las gonadotropinas actúan en los tipos celulares de gónadas específicos para iniciar la diferenciación testicular y de ovario y la esteroidogénesis. La gonadotropina de pituitaria FSH (hormona que estimula el folículo) por ejemplo juega un papel importante en la estimulación del desarrollo del folículo y la maduración mientras que el LH (hormona leutinizante) induce la ovulación (Sharp, R.M. Clin Endocrinol. 33:787-807, 1990; Dorrington y Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35:301- 342,1979). Actualmente, el FSH se aplica clínicamente para estimulación de ovario es decir hiperestimulación de ovario para fertilización in vitro (IVF) e inducción de 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), así como también para infertilidad masculina e hipogonadismo.

La gonadotropina FSH se libera de la pituitaria anterior bajo la influencia de estrógenos y hormonas que liberan gonadotropina, y de la placenta durante el embarazo. En las hembras, el FSH actúa en los ovarios promoviendo el desarrollo de los folículos y es la hormona mayor que regula la secreción de los estrógenos. En los machos, el FSH es responsable por la integridad de los túbulos seminíferos

y actúa en las células Sertoli para apoyar la gametogénesis. El FSH purificado se utiliza clínicamente para tratar la infertilidad en hembras y para algunos tipos de falla de espermatogénesis en machos. Las gonadotropinas destinadas para propósitos terapéuticos se pueden aislar de las fuentes de orina humanas y son de baja pureza (Morse et al, Amer. J. Reproduct. Immunol, y Microbiology 17:143, 1988). Alternativamente, ellas se pueden preparar como gonadotropinas recombinantes. El FSH humano recombinante está disponible comercialmente y se utiliza en la reproducción asistida (Olijve et al. Mol. Hum. Reprod. 2:371, 1996; Devroey et al. Lancet 339:1170, 1992).

Las acciones de estas hormonas FSH se median por un receptor de membrana de plasma específico que es un miembro de la gran familia de receptores acoplados por proteína G. Estos receptores consisten de un único polipéptido con siete dominios de trasmenbrana y son capaces de interactuar con las proteínas Gs, que conducen a la activación de la ciclasa adenilato.

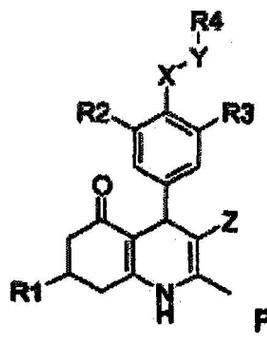
El receptor FSH es un objetivo altamente específico en el proceso de crecimiento del folículo de ovario y se expresa exclusivamente en el ovario. El bloqueo del receptor o la inhibición de la señalización que se induce normalmente después de la activación del receptor mediado por FSH alterara el desarrollo del folículo y así la ovulación y la fertilidad. Los antagonistas FSH de bajo peso molecular pueden formar la base para nuevos anticonceptivos, mientras que los agonistas FSH de bajo peso molecular se pueden utilizar para los mismos propósitos clínicos como el FSH natural, es decir para el tratamiento de la infertilidad y para la hiperestimulación de ovario en nombre de la fertilización in vitro.

Los miméticos FSH de bajo peso molecular con propiedades agonísticas se describen en la Solicitud Internacional 2000/08015 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.) y en la WO 2002/09706 (Affymax Research Institute). Ciertos

77

derivados de tetrahidroquinolina se han descrito recientemente en la Solicitud Internacional WO 2003/004028 (AKZO NOBEL N.V.) como sustancias moduladoras del FSH, que tienen propiedades agonísticas o antagonísticas. Subsiste una necesidad para miméticos de hormona de bajo peso molecular que activen selectivamente el receptor FSH.

Para ese objetivo la presente invención proporciona derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de la fórmula general I



Fórmula I

en donde

R^1 es alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6) o alquinilo (C2-6);

R^2 es halógeno, alcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4) fluorinado, alquilo (C1-4), o alquilo (C1-4) fluorinado; o R^2 puede ser H cuando R^3 es R^9,R^{10}-aminosulfonilo;

R^3 es OH, NO_2, CN, alcoxi (C1-4) fluorinado, alcoxi (C1-4)alcoxi (C2-4), hidroxialcoxi (C2-4), alcoxicarbonilo (C1-4), alqueniloxicarbonilo (C3-4), alcoxicarboniloxi (C1-4), alqueniloxicarbonilo (C3-4)oxi, R^7,R^8-amino, R^9,R^{10}-amino, R^9,R^{10}-aminocarbonilo, R^9,R^{10}-aminosulfonilo o fenilalcoxi (C1-4), en donde

78

el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), (di)alquilamino (C1-4);

R^4 es R^{11} -fenilo o R^{11}-heteroarilo (C2-5), en donde el grupo fenilo o heteroarilo adicionalmente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, halógeno, nitro, triflurometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquiltio (C1-4), alcoxi (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4);

R^7 es H, alquilo (C1-4);

R^8 es alquilsulfonilo (C1-4), alquilcarbonilo (C1-4), alquenilcarbonilo (C2-4), cicloalquilcarbonilo (C3-6), alcoxicarbonilo (C1-4), alqueniloxicarbonilo (C3-4), alcoxi (C1-4)alquilcarbonilo (C1-4), alqueniloxi (C3-4) alquilcarbonilo (C1-4) fenilcarbonilo, heteroarilcarbonilo (C2-5), fenilalquilcarbonilo (C1-4), heteroarilo (C2-5)alquilcarbonilo (C1-4), en donde el anillo fenilo o el anillo heteroaromático se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), (di)alquilamino (C1-4);

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4) y alcoxi (C1-4)alquilo (C2-4);

o R^9 y R^{10} se pueden unir en un anillo heterocicloalquenilo (C4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C1-4);

R^{11} es H, alcoxicarbonilo (C1-6), R^{12},R^{13}-amino, alquilcarbonilo (C1-6), alquilsulfonilo (C1-6), R^{14}-oxi, R^{14},R^{15}-amino, R^{14},R^{15}-aminocarbonilo, R^{14},R^{15}-aminosulfonilo;

R^{12} es H, alquilo (C1-4);

R^{13} es alquilsulfonilo (C1-4), alquilcarbonilo (C1-4), cicloalquilcarbonilo (C3-6), alcoxicarbonilo (C1-4), alqueniloxicarbonilo (C3-4), (di)alquilamino (C1-4)-alquilcarbonilo (C1-4), heterocicloalquilo (C2-6)alquilcarbonilo (C1-4), heterociclo (C4-6)-alquenilalquilcarbonilo (C1-4) o alcoxi (C1-4)alquilcarbonilo (C1-4);

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de H, alquilo (C1-6), alquenilo (C3-4), alquinilo (C3-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C2-4), aminoalquilo (C2-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C2-4), (di)alquilamino (C1-4)alquilo (C2-4), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C2-4), heterociclo (C4-6)alquenilalquilo (C2-4), fenilalquilo (C1-4) y heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4);

X es O o R^{16}-N;

Y es CH_2, C(O) o SO_2;

Z es CN o NO_2;

R^{16} es H, alquilo (C1-4), alquilcarbonilo (C1-4);

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

80

Los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con la presente invención son activadores potentes del receptor FSH y se pueden utilizar para los mismos propósitos clínicos como el FSH natural puesto que se comportan como los agonistas, con la ventaja que ellos se pueden preparar sintéticamente, pueden exhibir propiedades de estabilidad alterada y se pueden administrar en forma diferente.

Así, los agonistas del receptor FSH de la presente invención se pueden utilizar para tratar trastornos de fertilidad en por ejemplo hiperestimulación ovárica controlada y procedimientos FVF.

Los términos alquilo (C1-4) y alquilo (C1-6) como se utilizan en la definición significan grupos alquilo ramificados o no ramificados que tienen de 1-4 y 1-6 átomos de carbono, respectivamente, que son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, etc.

El término alcoxi (C2-4)alquilo (C2-4) significa un grupo alcoxi, el grupo alquilo que contiene de 2-4 átomos de carbono, adheridos a un grupo alquilo que tiene de 2-4 átomos de carbono.

Los términos alquilo (C1-4) fluorinado y alcoxi (C1-4) fluorinado significan grupos alquilo y alcoxi ramificados y no ramificados, que tienen de 1-4 átomos de carbono respectivamente y que se sustituyen con al menos un átomo de flúor.

81

Los términos alquenilo (C2-4), alquenilo (C3-4) y alquenilo (C2-6) significan grupos alquenilo ramificados o no ramificados que tienen de 2-4, 3-4 y 2-6 átomos de carbono, respectivamente, tal como etenilo, 2-butenilo, y n-pentenilo.

Los términos alquinilo (C2-4) significan grupos alquinilo ramificados o no ramificados que tienen de 2-4 átomos de carbono, tales como etinilo y propinilo.

El término cicloalquilo (C3-6) significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3-6 átomos de carbono, que es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4) significa un grupo alquilo (C1-4), como se definió previamente, sustituido con un cicloalquilalquilo (C3-6), como se definió previamente.

El término heterocicloalquilo (C2-6) significa un grupo heterocicloalquilo que tiene de 2-6 átomos de carbono, preferiblemente 3-5 átomos de carbono, y que al menos incluye un heteroátomo seleccionado de N, O y/o S, que se puede adherir por vía de un heteroátomo si es factible, o un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos son N o O. Más preferidos son piperidin-1-ilo, morfolin- 4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperazin-1-ilo.

El término heterociclo alquenilo (C4-6) significa un grupo heterocicloalquenilo que tiene de 4-6 átomos de carbono, preferiblemente 5-6 átomos de carbono, y que al menos incluye un heteroátomo seleccionado de N, O y/o S, que se puede adherir por vía de un heteroátomo si es factible, o un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos son N o O.

El término heteroarilo (C2-5) significa un grupo heteroaromático que tiene de 2-5 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, como imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tienilo o furilo. Los grupos heteroarilo preferidos son tienilo, furilo y piridinilo.

El grupo heteroarilo (C2-5) se puede adherir por vía de un átomo de carbono o un heteroátomo, si es factible.

El término (di)alquilamino (C1-4) como se utiliza aquí significa un grupo amino, grupos alquilo monosustituidos o disustituidos, cada uno contiene de 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió previamente.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, en donde se prefieren cloro, bromo o yodo.

El término sal farmacéuticamente aceptable representa aquellas sales que están, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y se proporcionan con una tasa de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Ellas se pueden obtener durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o separadamente al hacer reaccionar la función base libre con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maléico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico, y similares. La función ácida se puede hacer reaccionar con una

83

base mineral u orgánica, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. Un aspecto de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, en donde R^1 es alquilo (C1-6). Más en particular, la invención se relaciona con compuestos en donde R^1 es alquilo (C1-4).

Otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R^2 es halógeno. Más en particular, R^2 es Br. En otro aspecto de este invención, R^3 en el compuesto de fórmula I es R^9,R^{10}-aminosulfonilo. En particular, R^9 y R^{10} son independientemente alquilo (C1-6).

Otro aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, en donde R^4 es R^{11}- fenilo o R^{11}-heteroarilo (C2-5), el grupo fenilo o heteroarilo opcionalmente se sustituye adicionalmente con un alcoxi (C1-4). En particular, la invención se relaciona con compuestos en donde R^{11} es H o R^{12},R^{13}-amino.

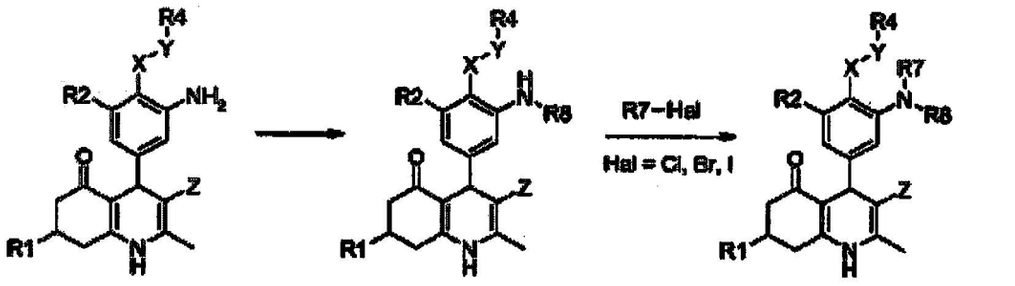
Un aspecto adicional de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, en donde X es O. En otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula I, en donde Y es CH_2. Otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos en donde Z es CN.

Todavía otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos en donde una o más de las definiciones específicas de los grupos R^1 a R^{16} y X, Y y Z como se definió aquí anteriormente se combinan en la definición del compuesto 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de fórmula I.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I que tienen un EC_{50} en el ensayo de unión de menos de 10^{-8} M (como se

84

Los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de fórmula I, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, X, Y y Z son como se definió previamente, se pueden preparar siguiendo varias estrategias. El método A inicia a partir de los derivados 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquina apropiadamente funcionalizados de estructura general II, en donde R^1, R^2, R^4, X, Y y Z son como se definió previamente y FG1 es un grupo funcional, tal como nitro, azido, (opcionalmente protegido) amino, (opcionalmente protegido) hidroxilo, ácido carboxílico, cloruro de sulfonilo y similares, que se pueden convertir a grupos definidos para R^3.



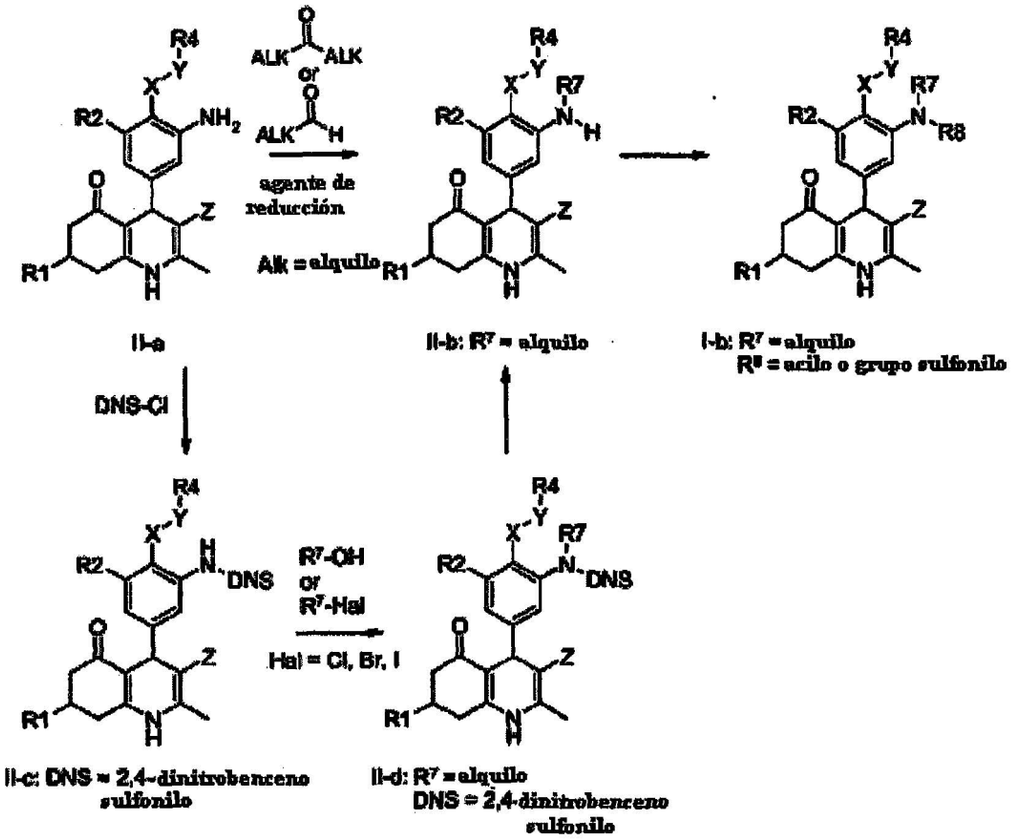
Por ejemplo, *N*-acilación o *N*-sulfonilación de los compuestos de fórmula general II-a produce los compuestos de fórmula general I-a, en donde R^1, R^2, R^4, X, Y y Z son como se definió previamente, R^7 es H y R^8 es un grupo acilo o sulfonilo.

En un experimento típico, los compuestos II-a se hacen reaccionar en un disolvente, tal como diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona o piridina con un haluro de acilo apropiadamente sustituido, anhídrido ácido o haluro de sulfonilo en la presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DiPEA) o piridina, para dar para dar derivados de *N*-acilatado o *N*-sulfonilatados de fórmula I-a, respectivamente. Alternativamente, los compuestos *N*-acilatados de

85

fórmula general I-a que se pueden obtener por la reacción de los derivados II-a con ácidos carboxílicos apropiadamente sustituidos en la presencia de un agente de acoplamiento tal como diisopropil carbodiimida (DIC), (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y una base de amina terciaria (por ejemplo DiPEA) en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o diclorometano a temperatura ambiente o elevada.

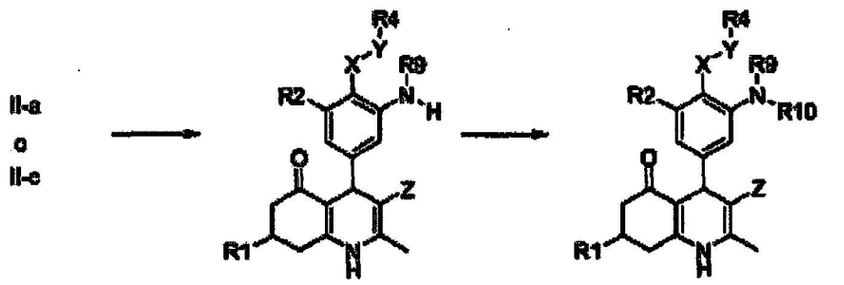
Los compuestos de fórmula general I-b, en donde R^1, R^2, R^4, R^8, X, Y y Z son como se definió previamente y R^7 es un grupo alquilo (C1-4), se pueden preparar por *N*-alquilación de los derivados I-a con haluros de alquilo apropiadamente sustituidos de fórmula general R^7-Hal. Esta reacción se conduce típicamente en la presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o hidruro de sodio en disolventes adecuados tales como diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, etanol, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.



Alternativamente, los compuestos de fórmula I-b se pueden obtener por alquilación reductora conocida en la técnica con alquil aldehídos (por ejemplo acetaldehído, (iso)butiraldehído), acetona o butanona. Típicamente, los compuestos de fórmula general II-a se tratan con el compuesto carbonilo apropiado y un agente de reducción tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de estos, opcionalmente en la presencia de ácidos tales como ácido acético, para dar los compuestos de fórmula general II-b. Los compuestos de fórmula general II-b puede luego ser *N*-acilatados o *N*-sulfonilatados para dar los compuestos de fórmula general I-b mediante los mismos métodos descritos para la preparación de los compuestos de fórmula general I-a a partir de II-a.

Los compuestos de fórmula general II-b también se pueden obtener por vía de una secuencia de etapa 3. Primero, los compuestos de fórmula II-a se pueden convertir a derivados de 2,4-dinitrobencenosulfonamida II-c por *N*-sulfonilación con cloruro de 2,4-dinitrobencenosulfonilo (DNS-Cl).

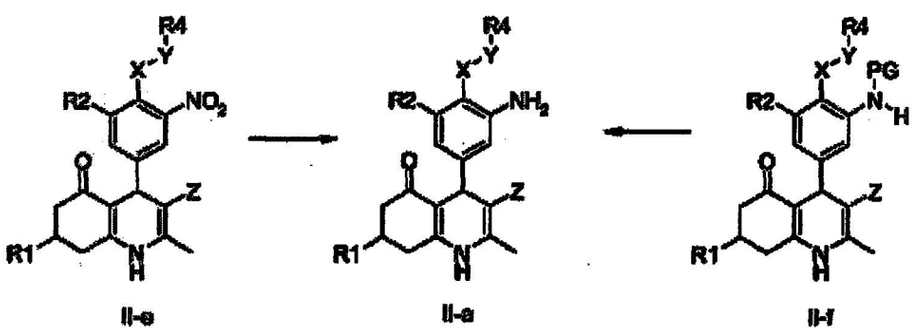
La sulfonamida se pueden alquilatar para dar los compuestos de fórmula general II-d al utilizar reacciones Mitsunobu conocidas en la técnica con alcoholes primarios o secundarios sustituidos apropiadamente de fórmula R^7-OH (R^7 = alquilo), trifenifosfina (opcionalmente unido a resina) y a dialquil azodiacarboxilato en disolventes apropiados tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente o elevada. Alternativamente, la sulfonamida de fórmula general II-c se puede alquilatar utilizando haluros de alquilo de fórmula R^7-Hal (Hal = Cl, Br, I) y una base adecuada tal como K_2CO_3 en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. El clivaje del enlace N-S-sulfonamida con una amina primaria tal como propilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano luego da los compuestos de fórmula II-b. Alternativamente, el enlace N-S-sulfonamida se puede clivar utilizando ácido mercaptoacético y una base de amina terciaria en un disolvente tal como diclorometano. La precedencia para estos tipos de reacciones se puede encontrar en la literatura. Por ejemplo, ver: Tetrahedron Lett. 38 (1997) 5831-5834, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 835-838.



I-c: R^9 = alquilo (sustituido) o cicloalquilo

I-d: R^9 = alquilo (sustituido) o cicloalquilo
R^{10} = alquilo (sustituido) o cicloalquilo

Utilizando los mismos métodos descritos para la preparación de derivados II-b, se preparan los compuestos de fórmula general I-c, en donde R^1, R^2, R^4, R^9, X, Y y Z son como se definió previamente, al hacer reaccionar los compuestos II-a con aldehídos de alquilo (sustituidos) o cetonas (cíclicas) (por ejemplo propionaldehído, ciclohexanona, acetona o acetaldehído) bajo condiciones reductoras o por alquilación de los derivados II-c con R^9-OH o R^9-Hal, seguido por remoción del grupo DNS. Los compuestos I-c pueden ser alquilatados de forma reducida otra vez utilizando aldehídos o cetonas apropiadamente sustituidas para introducir R^{10}, produciendo los compuestos de fórmula general I-d, en donde R^1, R^2, R^4, R^9, R^{10}, X, Y y Z son como se definió previamente. En algunos casos, la alquilación reductora de II-a puede ocurrir dos veces para producir los compuestos de fórmula general I-d en donde R^9 = R^{10} (por ejemplo cuando se utiliza formaldehído, R^9 = R^{10} = metilo).



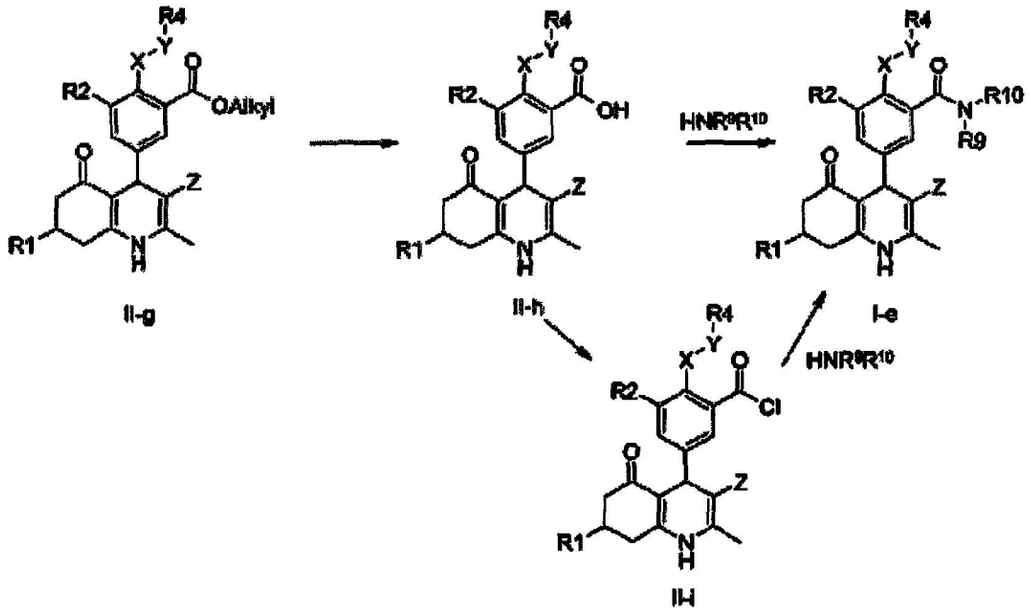
II-e II-a II-f

Los compuestos de fórmula general II-a se pueden obtener por la reducción del grupo nitro en los compuestos de fórmula general II-e al grupo amino correspondiente. Típicamente, los compuestos II-e se tratan con polvo de zinc y ácido acético en un disolvente adecuado tal como THF o dioxano a temperaturas entre 0° C y temperatura de reflujo. Métodos alternativos incluyen tratamiento con hierro, $SnCl_2$, o hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio o platino en carbón, utilizando métodos y reactivos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Alternativamente, los compuestos de fórmula general II-a se pueden obtener por clivaje de grupos N-protegidos conocidos (= PG en la fórmula II-f) tal como un grupo aliloxicarbonilo (Alloc), fluoren-9-il-metoxicarbonilo (Fmoc) o terc-butoxicarbonilo (Boc) en los compuestos de fórmula general II-f para dar los derivados correspondientes II-a. Las manipulaciones protectoras de grupo relacionadas se pueden encontrar en *Protective groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999.

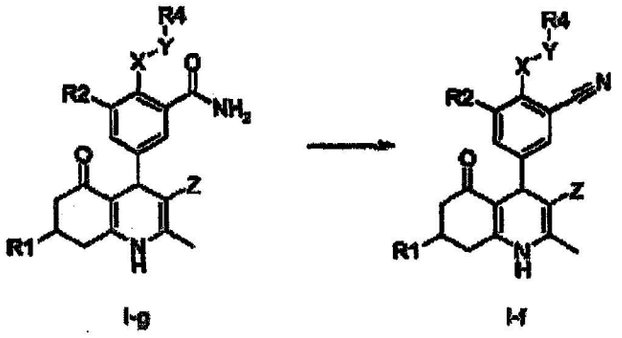
Los derivados de ácido carboxílico de fórmula general II-h, accesibles por saponificacion de los ésteres de alquilo II-g correspondientes, se pueden condensar con aminas de estructura general $R^9R^{10}NH$ utilizando un agente de acoplamiento como se describe antes para la preparación de derivados I-a de II-a para dar los compuestos de fórmula I-e, en donde R^1, R^2, R^4, R^9, R^{10}, X, Y y Z son como se definió previamente. Alternativamente, los compuestos de fórmula general II-h se pueden convertir a los cloruros de ácido correspondientes de fórmula general II-i por métodos conocidos en la técnica: tratamiento de ácidos carboxílicos de fórmula general II-h con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y DMF en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tolueno da los cloruros

90

de ácido correspondientes II-i. la reacción posterior con aminas de estructura general $R^9R^{10}NH$, opcionalmente en la presencia de una base amina terciaria adecuada, produce los compuestos de fórmula general I-e.

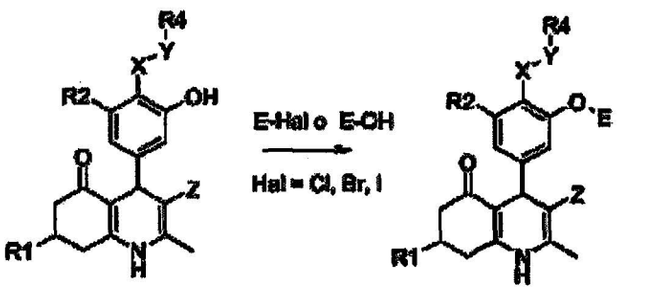


Los compuestos de fórmula general I-f, en donde R^1, R^2, R^4, X, Y y Z son como se definió previamente y R es ciano, se pueden obtener por deshidratación de amidas de fórmula general I-g con anhídrido trifluoroacético y una base adecuada tal como trietilamina o piridina en un disolvente adecuado tal como diclorometano, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a 0° C o temperatura ambiente. Deshidrataciones relacionadas de amidas para dar nitrilos arilo que se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo, ver: Org. Prep. Proced. Int. 26 (1994) 429-438, Acta Chem. Scand. 53 (1999) 714-720, J. Org. Chem. 57 (1992) 2700-2705. Los compuestos de fórmula I-g se preparan de acuerdo con la síntesis bosquejado para los derivados I-e.



I-g I-f

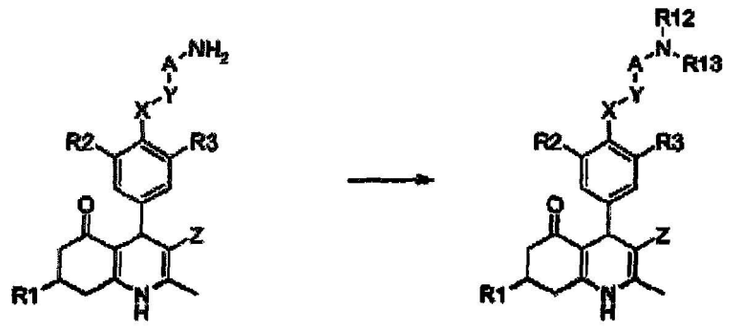
Los compuestos de fórmula general II-j en donde R^1, R^2, R^4, X, Y y Z son como se definió previamente pueden ser *O*-alquilatados con haluros de alquilo E-Hal (sustituidos) (E = alquilo, alquilo fluorinado, alcoxialquilo, hidroxialquilo, fenilalquilo (sustituido) o heteroarilalquilo (sustituido) ; Hal =C1, Br, I) por tratamiento con una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio en disolventes adecuados tales como *N,N*-dimetilformamida, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1-metil-pirrolidin-2-ona para dar los compuestos de fórmula general I-h, en donde R^1, R^2, R^4, X, Y y Z son como se definió previamente y E es alquilo, alquilo fluorinado, alcoxialquilo, hidroxialquilo, fenilalquilo (sustituido) o heteroarilalquilo (sustituido). Alternativamente, las condiciones Mitsunobu como se describe para la conversión de los derivados II-c a compuestos II-d se puede utilizar para efectuar esta conversión.



II-j I-h: E = alquilo (sustituido)

92

Los compuestos de fórmula general I también se pueden obtener por manipulación de grupos funcionales FG2 en los compuestos de fórmula general III (método B). Por ejemplo, funcionalización del grupo amino de los compuestos de fórmula general III-a en una forma igual como se describe para la conversión de los derivados II-a en I-a y I-b, produce los compuestos de fórmula general I-k, en donde R^1, R^2, R^3, R^{12}, R^{13}, X, Y y Z son como se definió previamente, A es un anillo fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido).

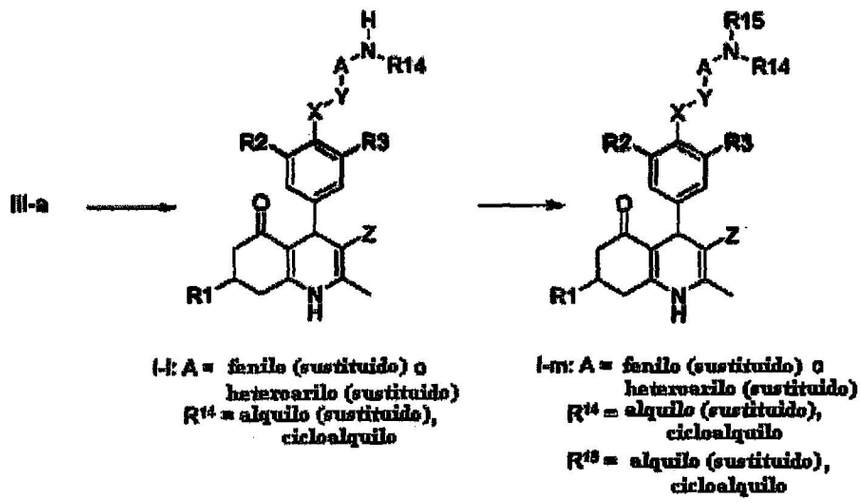


III-g: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

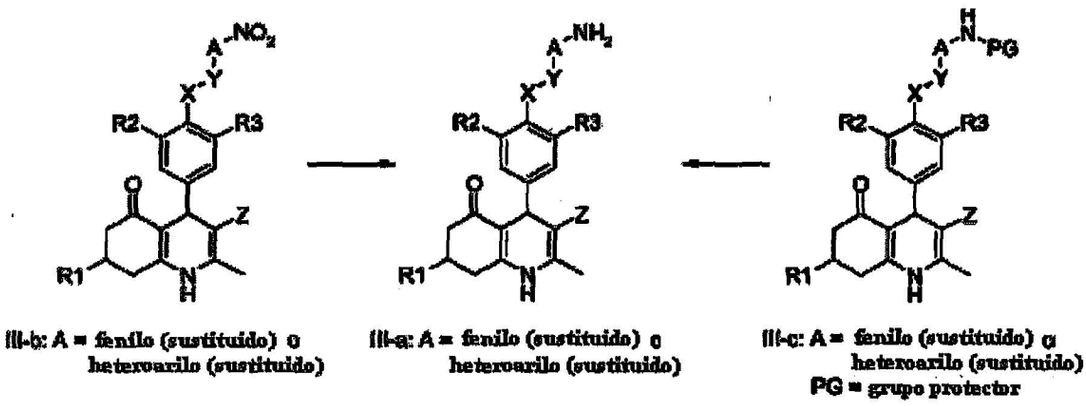
I-k: A = fenilo (sustituido) or heteroarilo (sustituido)
R^{12} = H o alquilo
R^{13} = acilo o grupo sulfonilo

Los compuestos de fórmula general 1-1, en donde R^1, R^2, R^3, R^{14}, X, Y y Z son como se definió previamente, R^{15} es H y A es un anillo fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido), se pueden obtener por alquilación reductora de los compuestos de fórmula general III-a utilizando los mismos métodos descritos para la preparación de compuestos II-b de II-a o by the 3 step sequence described for la preparación de derivados II-b de II-a por vía de II- c y II-d. La alquilación reductora de los compuestos 1-1 con aldehídos o cetonas en la presencia de cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio pueden proporcionar los compuestos de fórmula general I-m, en donde R^1, R^2, R^3, R^{14}, R^{15}, X, Y y Z son como se definió previamente y A es un anillo fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido).

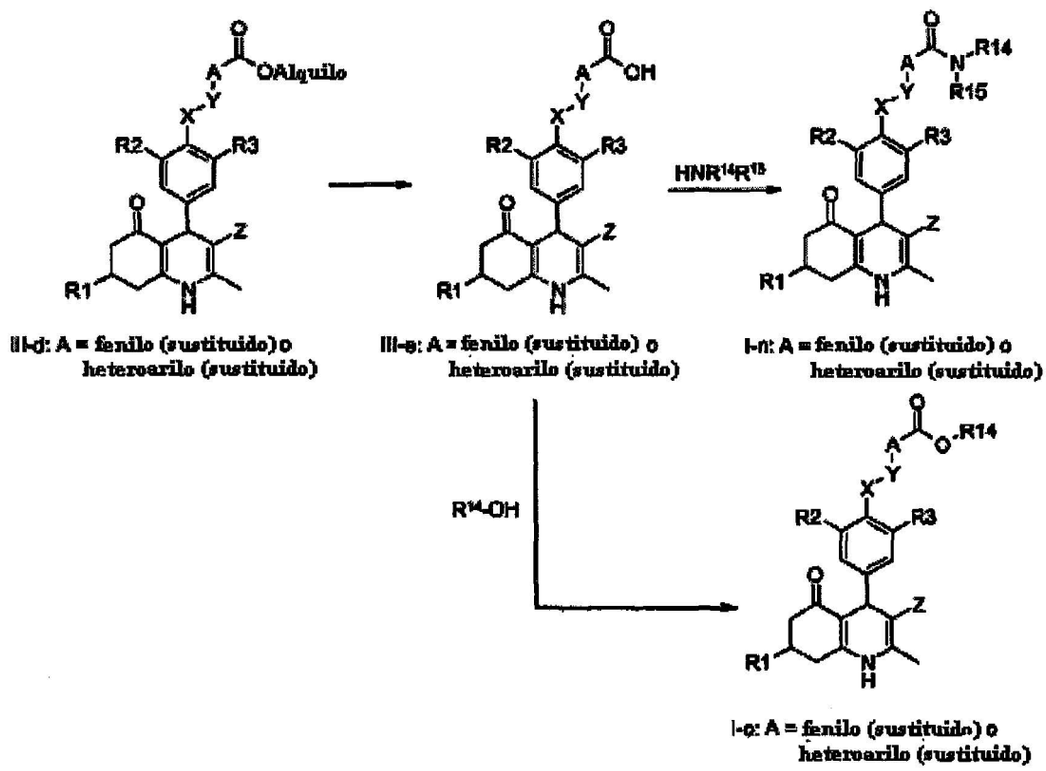
93.



Los compuestos de fórmula general III-a se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general III-b o III-c en analogía con la preparación de compuestos II-a de II-e o II-f, respectivamente.



Los derivados de amida I-n, en donde R^1, R^2, R^3, R^{14}, R^{15}, X, Y y Z son como se definió previamente y A es un anillo fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido), se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos III-e, por los mismos métodos (pior vía de cloruro de ácido o por el uso de reactivos de acoplamiento) que se describen para la preparación de compuestos I-e de II-h.

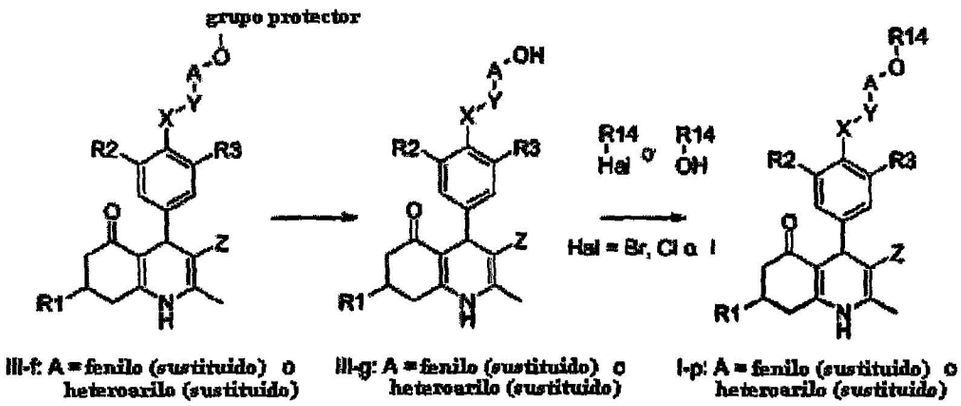


Similarmente, los ésteres de fórmula general I-o, en donde R^1, R^2, R^3, R^{14}, X, Y y Z son como se definió previamente y A es un anillo fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido) se pueden obtener a partir de los derivados III-e y alcoholes de fórmula general R^{14}-OH utilizando los mismos métodos como se describe para la conversión de III-e en las amidas I-n correspondientes.

Los compuestos de fórmula general III-e se pueden preparar a partir de los ésteres de alquilo correspondientes III-d mediante una base o ácido mediado por clivaje de éster, bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los derivados de fórmula general I-p, en donde R^1, R^2, R^3, R^{14}, X, Y y Z son como se definió previamente y A es un anillo fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido), se pueden preparar por alquilación del grupo hidroxilo en los compuestos de fórmula general III-g con un haluro alquilo de fórmula general R^{14}-Hal, en el que Hal puede ser Br, Cl o I. Típicamente, tal una reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal

95

como *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano en la presencia de a base, tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o trietil amina a temperatura ambiente o elevada. Alternativamente, la conversión de los compuestos de fórmula general III-g en éteres de arilo de fórmula general I-p se pueden lograr bajo condiciones de alquilación tipo Mitsunobu. En tal una transformación, alquilación del grupo hidroxilo en los compuestos de fórmula III-g se efectúa con alcoholes de fórmula general R^{14}-OH bajo la agencia de (unido a resina) trifenil fosfina y dietil azodicarboxilato o sus derivados en un disolvente aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano o diclorometano.



III-f: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

III-g: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

I-p: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

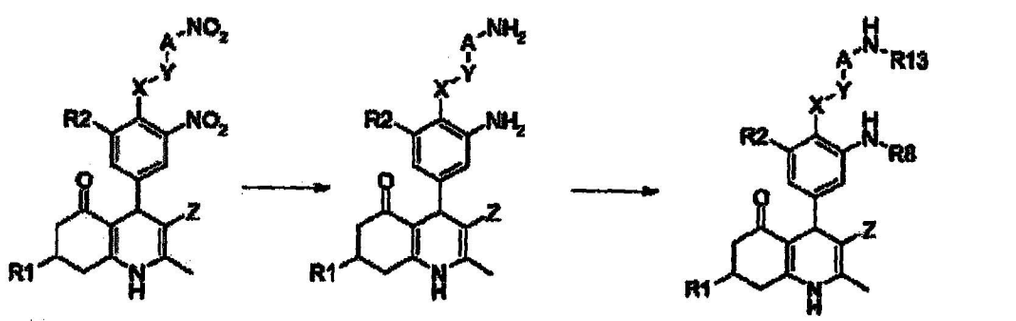
Los derivados de fórmula general III-g se pueden obtener por clivaje de del grupo hidroxilo protector en los compuestos de fórmula general III-f. Grupos protectores adecuados, bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, son los grupos protectores tetrahidropiranilo (THP) o terc-butil dimetilsililo (TBS). El clivaje de los grupos THP y TBS se logra generalmente por tratamiento con ácidos, tal como ácido clorhídrico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o metanol. Alternativamente, el grupo TBS se puede remover por tratamiento con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en tetrahidrofurano. Las manipulaciones protectoras de grupo relacionadas se

96

pueden encontrar en *Protective groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999.

Los compuestos de fórmula general I también se pueden obtener por manipulación de ambos grupos funcionales FGI y FG2 en los compuestos de fórmula general IV (método C), según las líneas descritas para las conversiones de los compuestos de fórmula general II y III. Los dos grupos funcionales pueden ser, pero no es necesario que sean, idénticos. Es claro para aquellos expertos en la técnica que el orden en el que se modifican los grupos funcionales FGI y FG2 puede ser crucial para un resultado sintético exítoso. Claramente, puede ser necesario en algunos casos el uso de grupos protectores (ortogonales).

Por ejemplo, los compuestos dinitro de fórmula general IV-a se pueden reducir a los compuestos diamino IV-b utilizando los métodos descritos para la preparación de derivados II-a de II-e. La *N*-acilación o *N*-sulfonilación estándar proporciona los compuestos de fórmula general I-q, en donde R^1, R^2, R^3, X, Y y Z son como se definió previamente y A es un anillo fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido) y $R^{13} = R^8$.

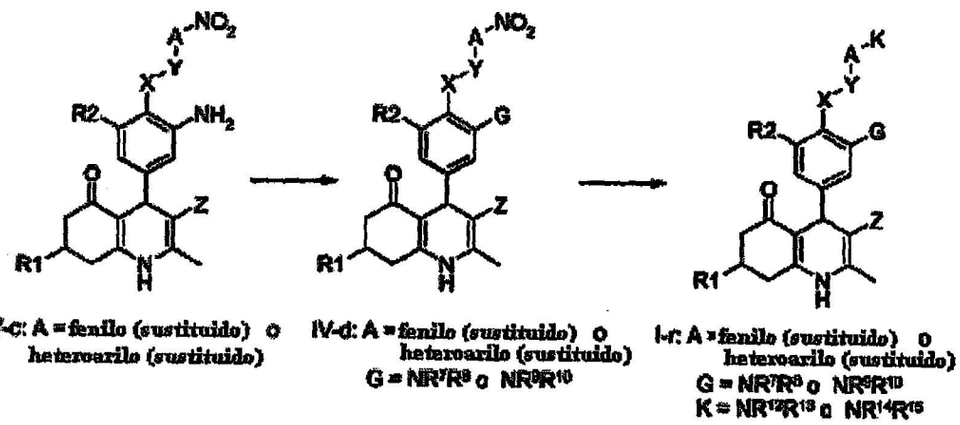


IV-a: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

IV-b: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

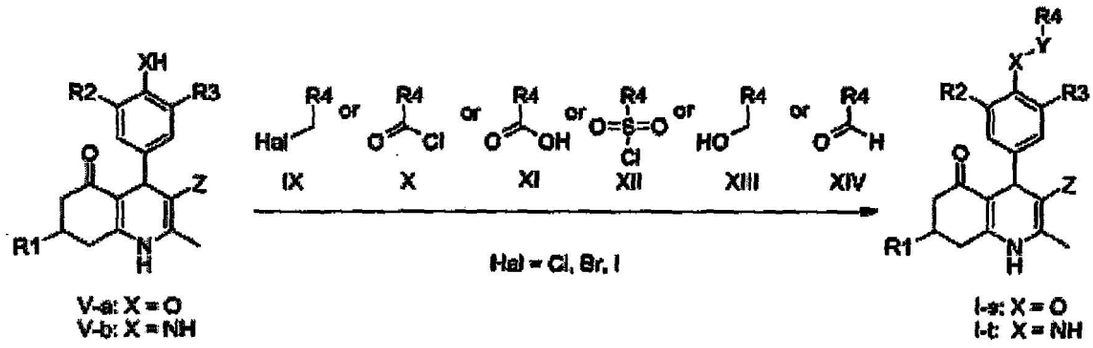
I-q: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido) $R^8 = R^{13}$ = acilo o grupo sulfonilo

Para permitir la variación independiente de los sustituyentes (por ejemplo R^8 y R^{13}), los grupos funcionales en los compuestos de fórmula general IV necesitan ser funcionalizados en una forma ortogonal. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general IV-c se pueden funcionalizar utilizando los mismos métodos descritos para la síntesis de los derivados I-a, I-b, I-c y I-d a partir de los compuestos II-a para dar los compuestos de fórmula general IV-d, en donde R^1, R^2, X, Y y Z son como se definió previamente, A es un anillo fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido) y G es NR^7R^8 o NR^9R^{10}. Estos compuestos se pueden convertir a derivados I-r, en donde R^1, R^2, X, Y y Z son como se definió previamente, A es un anillo fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido) y G es NR^7R^8 o NR^9R^{10} y K es $NR^{12}R^{13}$ o $NR^{14}R^{15}$.



Aún otra posibilidad para llegar a los compuestos deseados de fórmula general I puede ser la funcionalización de los compuestos de fórmula general V (método D). Los compuestos de fórmula general V-a en donde X = O se pueden utilizar para preparar compuestos I-s, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, Y y Z son como se definió previamente y X = O, mediante *O*-alquilación, *O*-acilación o *O*-sulfonilación utilizando condiciones estándar, bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. El patrón de sustitución del anillo (hetero)arilo en R^4 es como se definió

previamente. En un experimento típico, los compuestos V-a se hacen reaccionar en un disolvente, tal como diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona o piridina con un haluro de alquilo (hetero)aromático sustituido apropiadamente de fórmula IX, el cloruro ácido de fórmula X, o cloruro de sulfonilo de fórmula XII en la presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio, opcionalmente en la presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio o yoduro de tetrabutilamonio, para dar derivados *O*-alquilatados, *O*-acilatados o *O*-sulfonilatados de fórmula I-s, respectivamente.

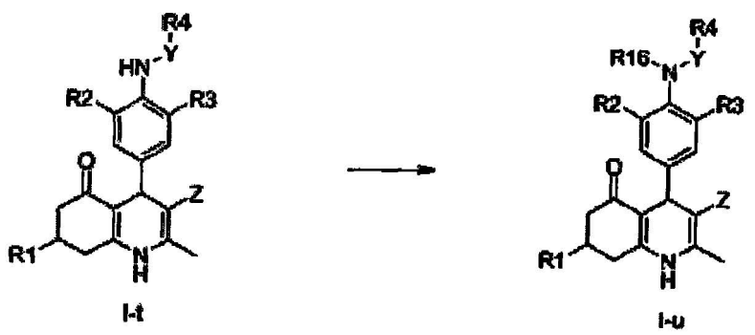


Alternativamente, los compuestos *O*-alquilatados de fórmula general I-s en los que Y = CH_2 se pueden obtener al utilizar reacciones Mitsunobu conocidas en la técnica con alcoholes de fórmula XIII, trifenifosfina (opcionalmente unido a resina) y un dialquil azodiacarboxilato (por ejemplo dietil azodicarboxilato) en disolventes apropiados tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente o elevada.

Adicionalmente, los compuestos *O*-acilatado de fórmula general I-s, en donde Y = C(O) se pueden obtener por reacción de un ácido carboxílico(hetero)aromático de

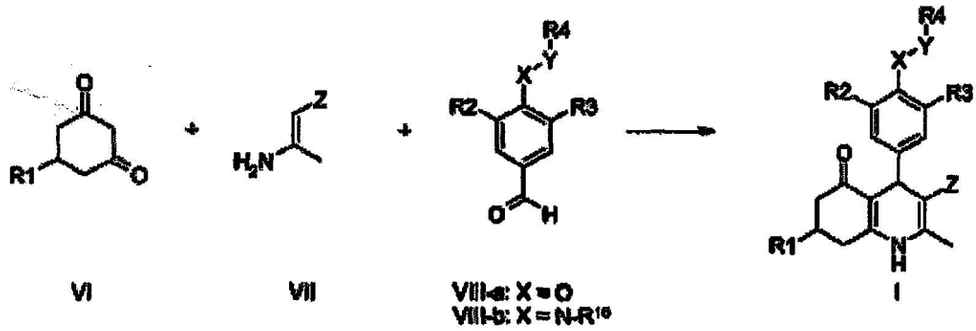
fórmula XI en la presencia de un agente de acoplamiento tal como diisopropil carbodiimida (DIC), (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato de (TBTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y una base de amina terciaria (por ejemplo DiPEA) en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o diclorometano a temperatura ambiente o elevada.

En forma similar, los compuestos de fórmula general I-t se pueden preparar a partir de los compuestos V-b por *N*-alquilación, *N*-acilación o *N*-sulfonilación utilizando los mismos métodos descritos para la síntesis de los compuestos I-s utilizando los reactivos de fórmula IX-XIII. Adicionalmente, los compuestos de fórmula general I-t en los que Y = CH_2 se pueden preparar por aminación reductora de aldehídos (hetero)aromáticos de fórmula XIV con compuestos V-b y un agente de reducción adecuado tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Alternativamente, los compuestos de fórmula general V-b se pueden convertir a las benciminas correspondientes luego de reacción con aldehídos (hetero)aromáticos XIV por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, seguido por la reducción con un agente de reducción tal como borohidruro de sodio para dar los compuestos I-t en los que Y = CH_2.



Los compuestos de fórmula general I-t en donde R^1, R^2, R^3, R^4, Y y Z son como se definió previamente y X es NH puede ser *N*-alquilatado por los mismos métodos como se describe para la preparación de derivados I-b a I-a (si Y = C(O) o SO_2) o por los mismos métodos como se describe para la preparación de derivados compuestos II-b de II-a (if Y = CH_2) para proporcionar los compuestos de fórmula general I-u, en donde R^{16} es un grupo alquilo (C1-4).

Los compuestos de fórmula general I, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, X, Y y Z son como se definió previamente, también se pueden preparar partiendo de ciclohexano-1,3-dionas de fórmula general VI, enaminas de fórmula general VII y benzaldehídos de fórmula general VIII-a-b, mediante la reacción de ciclo-condensación tipo Hantzch de tres componentes bien documentada (Método E).

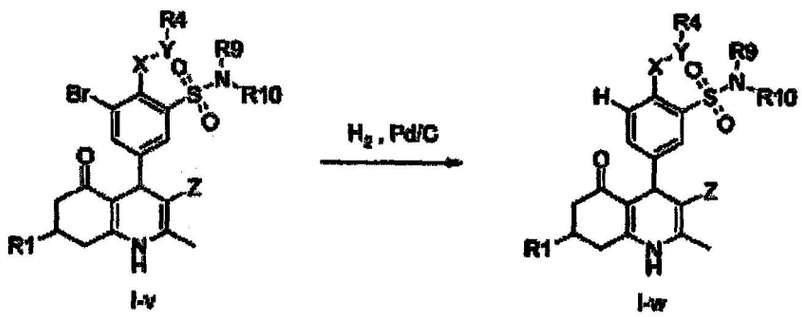


VI VII VIII-a: X = O
VIII-b: X = N-R16 I

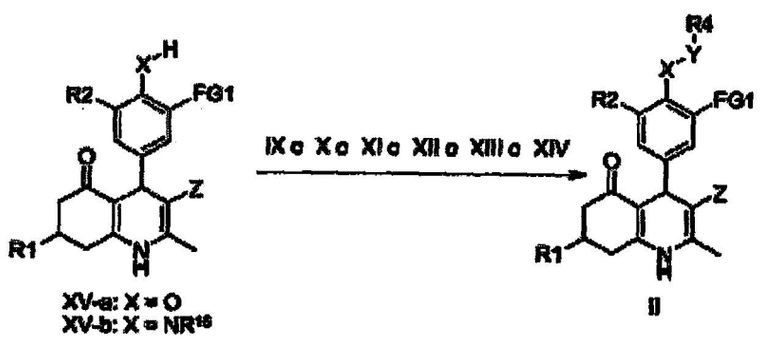
Las reacciones de ciclo-condensación tipo Hantzch relacionadas se pueden encontrar en: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 1481-1484, J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1 (2002) 1141-1156, Synlett (2002) 89-92, Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232, Drug Dev. Res. 51 (2000) 233-243, J. Med. Chem. 42 (1999) 1422-1427, *ibid.* 5266-5271, *ibid.* 41 (1998) 2643- 2650, WO 9408966, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 45 (1995) 1054-1056, J. Med. Chem. 34 (1991) 2248-2260, *ibid.* 17 (1974) 956-65, Indian J. Chem., Sect B (1994) 526-531, Chem. Rev. 72 (1972), 1-42. La

reacción anteriormente mencionada se conduce típicamente a temperatura elevada en disolventes adecuados tales como ácido acético, (iso)propanol, etanol, metanol o mezclas de estos.

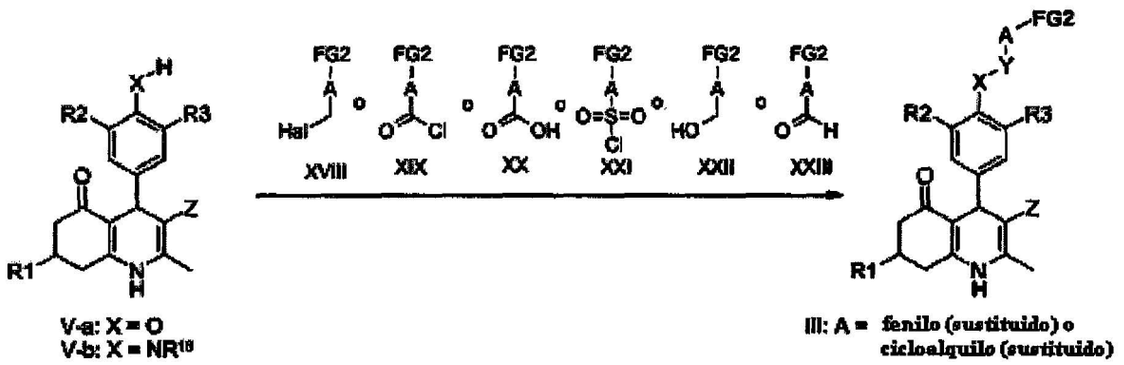
Los compuestos de fórmula general I-w, en donde R^2 es H y R^3 es R^9,R^{10}-aminosulfonilo y R^1, R^4, X, Y y Z son como se definió previamente se pueden sintetizar por hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmula general I-v, utilizando hidrógeno y un catalizador de metal de transición tal como paladio sobre carbón en disolventes adecuados tales como etanol, metanol, acetato de etilo o mezclas de estos.



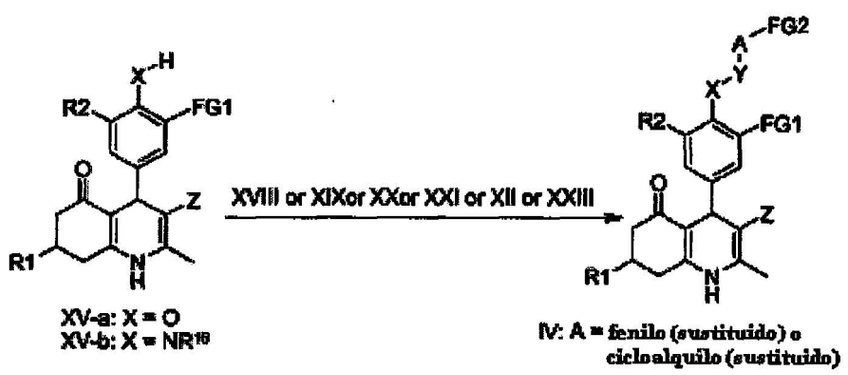
Los compuestos de fórmula general II son accesibles a partir de los derivados de fórmula general XV-a y XV-b utilizando los mismos métodos como se describe para la preparación de los compuestos de fórmula general I-s y I-t, respectivamente, utilizando reactivos de fórmula IX-XIV.



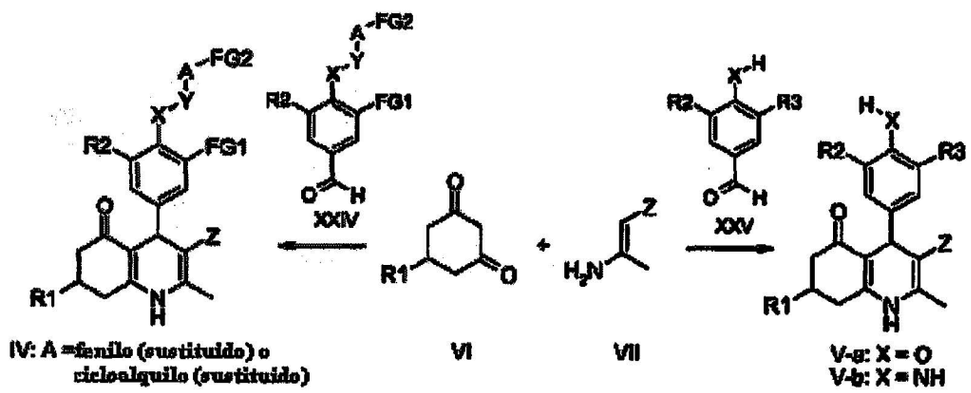
describe para la preparación de los compuestos de fórmula general I-s y I-t, respectivamente, utilizando reactivos de fórmula XVIII-XXIII.



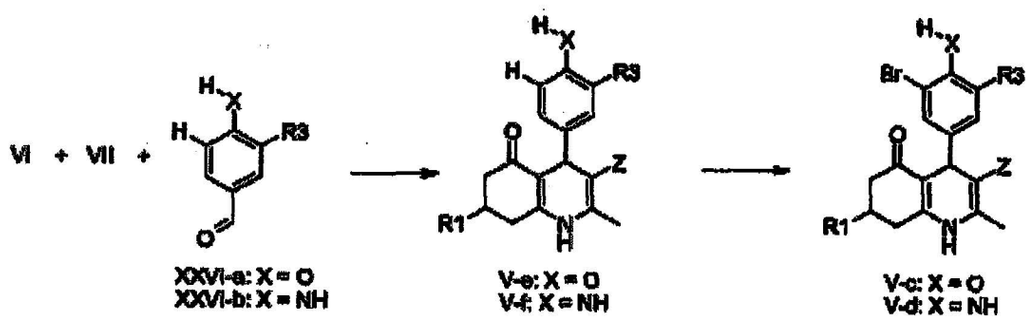
Similarmente, los compuestos de fórmula general IV se pueden preparar a partir de los derivados de fórmula general XV-a y XV-b utilizando los mismos métodos como se describe para la preparación de los compuestos de fórmula general I-s y I-t, respectivamente, utilizando reactivos de fórmula XVIII-XXIII.



Los compuestos de fórmula general IV y V-a-b también se pueden preparar por la ciclo-condensación tipo Hantzch mencionada previamente, al utilizar benzaldehídos sustituidos de fórmula general XXIV o XXV, respectivamente.

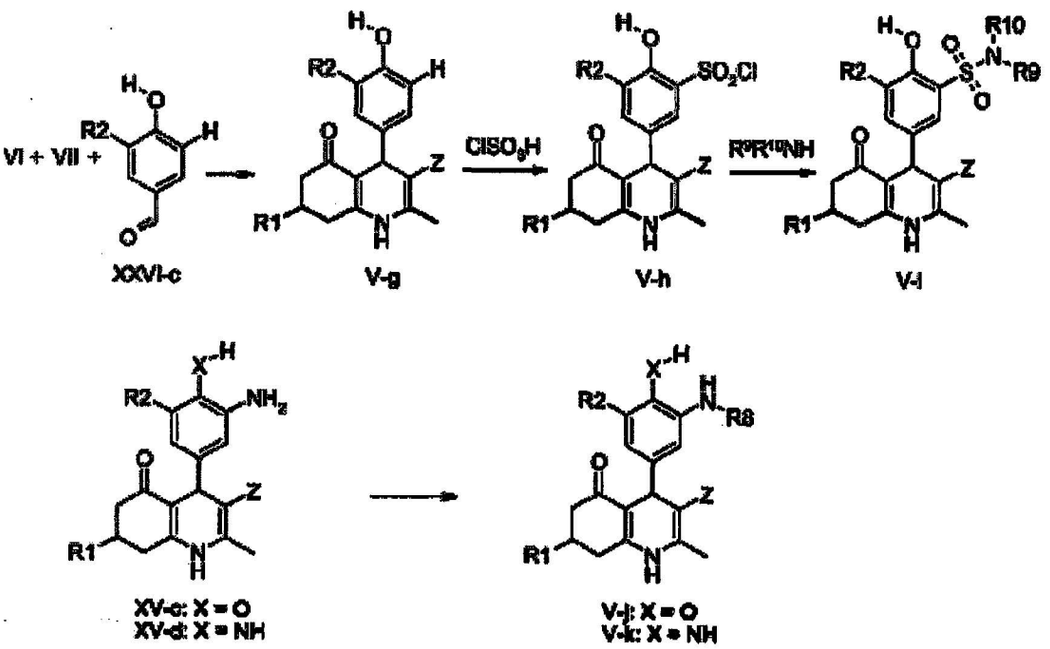


Los compuestos de fórmula general V-c-d en los que R^2 es Br también se pueden obtener por bromination orto de fenoles o anilinas, que son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Así, los compuestos de fórmula V-e-f - sintetizados a partir de los compuestos VI y VII y aldehídos XXVI por una reacción de ciclo-condensación tipo Hantzsch - proporciona los compuestos de fórmula V-c-d por tratamiento con bromo en un disolvente adecuado tal como ácido acético, etanol o diclorometano o mezclas de estos, opcionalmente en la presencia de acetato de sodio. Alternativamente, *N*-bromosuccinimida en *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo se puede utilizar para lograr esta conversión. Por ejemplo, ver: J. Chem. Soc. Perkin Trans.2 6 (2000) 1113-1118, J. Org. Chem. 44 (1979), 4733-4735.



Adicionalmente, los compuestos de fórmula general V-i, en donde R^3 es un grupo sulfamoilo y X = O, se pueden obtener al hacer reaccionar aminas de fórmula

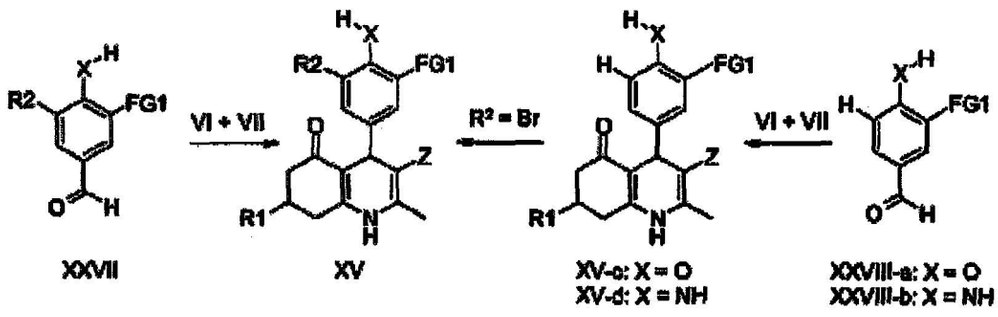
general $R^9R^{10}NH$ con los compuestos de fórmula general V-h, opcionalmente en la presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o DiPEA. Los compuestos V-h se obtienen por clorosulfonilación de los compuestos de fórmula general V-g. Para los ejemplos mencionados en la literatura que se relacionan con la clorosulfonilación de fenoles, ver: Tetrahedron 53 (1997) 4145-4158, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 379-382.



Los compuestos de fórmula general V también se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general XV por modificación selectiva de FGI. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general XV-c-d, en donde R^1, R^2 y Z son como se definió previamente y FGI es NH_2, pueden ser selectivamente *N*-acilatados o *N*-sulfonilatados, utilizando las mismas condiciones descritas para la preparación de compuestos I-a de II-a, para dar los compuestos de fórmula general V-j- k, en donde R^1, R^2, R^8 y Z son como se definió previamente. Por ejemplo en la literatura que reporta la regioselectividad similar en la acilación o sulfonilación de los derivados de 1,2-diaminobenceno, ver: J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1 (1988)

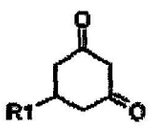
1939-1943, J. Med. Chem. 33 (1990) 2101-2108, J. Med. Chem. 43 (2000) 4084-4097, Bioorg. Med. Chem. 10 (2002) 3997-4004. Por ejemplo la descripción de la funcionalización regioselectiva de derivados de *orto*-hidroxi anilina, ver: J. Org. Chem. 53 (1988) 4762-4769, JP 2003026630, Pharm. Chem. J. 36 (2002), 410-412.

Los compuestos de fórmula general XV también se pueden preparar por la ciclo-condensación tipo Hantzch mencionada previamente, al utilizar benzaldehídos sustituidos de fórmula general XXVII. Adicionalmente, los compuestos de fórmula general XV en donde R^2 = Br se pueden preparar por reacción Hantzsch con aldehídos de fórmula general XXVIII, seguido por *orto*-bromination de los fenoles y anilinas resultantes, en analogía con la preparación de los compuestos de fórmula V-c-d.

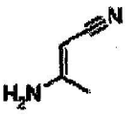


Las ciclohexano-1,3-dionas sustituidas de fórmula general VI están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos de la literatura. Ejemplos importantes se encuentran en: J. Med. Chem. 43 (2000) 4678-4693, Tetrahedron 56 (2000) 4753-4758, J. Med. Chem. 35 (1992) 3429-3447, *ibid.* 24 (1981) 1026-1034, Org. Synt. Coll. Vol. V (1973) 400, Chem. Ber. 88 (1955) 316-327, Justus Liebig Ann. Chem. 570 (1950) 15-31.

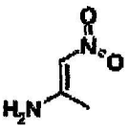
106



VI



VII-a

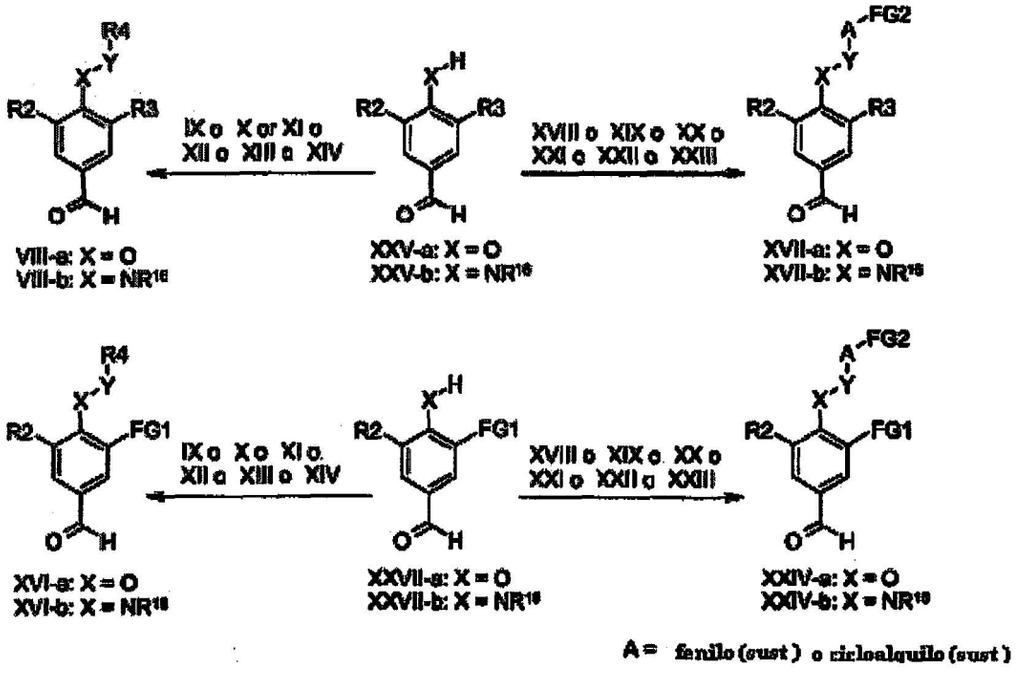


VII-b

El compuesto de fórmula VII-a está comercialmente disponible y el compuesto VII-b se ha documentado en la literatura, ver por ejemplo: Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232.

Los compuestos de fórmula general IX a XIV y XVIII a XXIII están comercialmente disponibles, documentados en la literatura o se sintetizan fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

Los benzaldehídos de fórmula general VIII-a, en donde R^2, R^3, R^4 y Y son como se definió previamente y X = O, se preparan fácilmente a partir de benzaldehídos de fórmula general XXV-a utilizando los mismos métodos como se describe para la conversión de los compuestos de fórmula V-a a I-s. En forma similar, los compuestos de fórmula general VIII-b, en donde R^2, R^3, R^4 y Y son como se definió previamente y X = N-R^{16}, se preparan a partir de XXV-b utilizando los mismos métodos como se describe para la conversión de los compuestos de fórmula V-b to I-t. Similarmente, benzaldehídos de fórmula general XVII-a-b se preparan a partir de aldehídos XXV-a-b, luego de reacción con compuestos XVIII a XXIII.

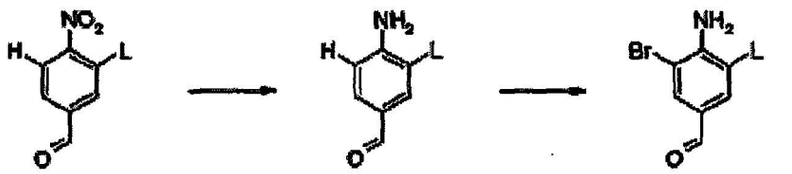


Siguiendo la misma estrategia, los benzaldehídos de fórmula general XVI-a-b y XXFV-a-b se preparan a partir de los compuestos de fórmula general XXVII-a-b.

Los benzaldehídos de fórmula general XXV, XXVI, XXVII y XXVIII están disponibles comercialmente, se documentan en la literatura o se pueden preparar por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, ver: J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2 (2000) 1119-1124, J. Chem. Soc, Chem. Commun. 4 (1993) 419-420, Synth. Commun. 20 (1990) 2659-2666, Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 121-129, Indian J. Chem. Sect. B 20 (1981) 1010-1013, Monatsh. Chem. 106 (1975) 1191-1201, DE 1070162, J. Org. Chem. 23 (1958) 120, Tetrahedron Lett. 25 (1984), 2901-2904, J. Org. Chem. 25 (1960), 2053-2055, J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2 (1992), 2235-2242.

Adicionalmente, los benzaldehídos de fórmula general XXV-c y XXVII-c en donde R^2 es Bromuro y X es N-H se pueden obtener por bromination de los compuestos de fórmula general XXIX utilizando los mismos procedimientos descritos para la

conversión de los compuestos de fórmula general V-f a V-d. Los compuestos de fórmula general XXIX se preparan fácilmente a partir de los compuestos de fórmula general XXX utilizando los mismos métodos de reducción que se describen para la preparación de los compuestos de fórmula general II-a de II-e. Los compuestos de fórmula general XXX están disponibles comercialmente, se reportan en la literatura o se pueden preparar fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

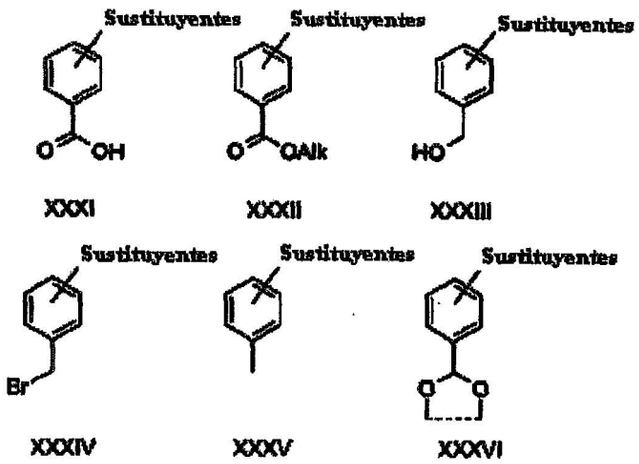


XXX-a: L = R3
XXX-b: L = FG1

XXIX-a: L = R3
XXIX-b: L = FG1

XXV-c: L = R3
XXVII-c: L = FG1

Adicionalmente, los benzaldehídos sustituidos de fórmulas generales VIII, XVI, XVII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX se pueden preparar a partir de los ácidos benzoicos XXXI correspondientes o ésteres benzoicos de fórmula general XXXII por métodos de reducción conocidos en la técnica. Adicionalmente, la oxidación de alcoholes XXXIII por métodos bien conocidos en la técnica también proporcionan benzaldehídos. Los bromuros de bencilo XXXIV, que se pueden preparar a partir de los derivados de tolueno XXXV correspondientes por bromination bencílica, también se pueden convertir en benzaldehídos por métodos conocidos en la técnica. Adicionalmente, los aldehídos se pueden obtener por desprotección de los acetales (cíclicos) correspondientes de fórmula general XXXVI.



Los compuestos de la presente invención poseen por lo menos dos átomos de carbono quirales y se pueden obtener por lo tanto 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 la técnica, por ejemplo la cristalización de sales que se obtienen de ácidos ópticamente activos y las mezclas racémicas o cromatografía utilizando columnas quirales. Para separación de los diastereómeros se pueden utilizar columnas de fase recta o fase inversa.

Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Se conoce por aquellos expertos en la técnica que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando se concentran en una solución con un disolvente orgánico apropiado. Los compuestos de esta invención incluyen los hidratos o solvatos de los compuestos listados.

Los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de la invención se encuentran para agonistas del receptor FSH. Los Métodos para determinar la unión del recepto, así como también los ensayos en Vitro e en vivo para

determinar la actividad biológica, de las gonadotropinas se conocen bien. En general, el receptor expresado se pone en contacto con el compuesto a ser ensayado y se mide la respuesta de unión o estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

Para medir una respuesta funcional, el ADN aislado que codifica el gen receptor FSH, preferiblemente el receptor humano, se expresan en células anfitrionas adecuadas. Tal una célula puede ser la célula de Ovario de Hámster Chino, pero también son adecuadas otras células. Preferiblemente las células son de origen de mamífero (Jia et al, MoLEndocrin., 5:759-776, 1991).

Los Métodos para construir las líneas celulares que expresan FSH recombinante son bien conocidas en la técnica (Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition). La Expresión del receptor se obtiene por la expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas para mutagénesis dirigida al sitio, ligación de secuencias adicionales, PCR, y construcción de sistemas de expresión adecuados son todos, por ahora, bien conocidos en la técnica. Las porciones, o todo el ADN que codifica la proteína deseada se pueden construir sintéticamente utilizando técnicas de fase sólida estándar, preferiblemente para incluir sitios de restricción para facilidad de ligación. Los elementos de control adecuados para transcripción y traducción de la secuencia de codificación incluida se pueden proporcionar para las secuencias de codificación de ADN. Como se sabe bien, los sistemas de expresión están ahora disponibles que son compatibles con una amplia variedad de anfitriones, incluyen anfitriones procarióticos tales como bacterias y anfitriones eucarióticos tales como levadura, células de plantas, células de insectos, células de mamíferos, células de aves y similares.

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

Alternativamente, las membranas celulares aisladas que contienen el receptor expresado se pueden utilizar para medir la unión del compuesto de ensayo.

Para la medición de unión, se pueden utilizar compuestos radioactivos o fluorescentes. Como compuesto de referencia se puede utilizar FSH recombínate humano.

En la alternativa también se pueden desarrollar ensayos de unión de competición.

Otro ensayo involucra seleccionar los compuestos agonistas del receptor FSH al determinar la estimulación del receptor mediado por acumulación del cAMP. Así, tal un método involucra la expresión del receptor sobre la superficie celular de una célula anfitrión y exponer la células al compuesto de ensayo. La cantidad de cAMP se mide luego. El nivel de cAMP se incrementará mediante el efecto estimulador del compuesto de ensayo luego de la unión al receptor.

Adicionalmente para la medición directa de por ejemplo, los niveles cAMP en la célula expuesta, las líneas celulares se pueden utilizar que en adición a la transfección con el receptor que codifica ADN también se transfectan con un segundo ADN que codifica un gen indicador la expresión del cual responde al nivel de cAMP. Tales genes indicadores pueden ser inducidos por cAMP o se pueden construir en tal una forma que ellos se conectan a elementos sensibles al cAMP.

En general, la expresión del gen indicador se puede controlar mediante cualquier elemento de respuesta que reacciona para cambiar los niveles del cAMP. Los genes indicadores adecuados son por ejemplo, LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína verde fluorescente. Los principios de tales ensayos de transactivación se conocen bien en la técnica y se describen por ejemplo en Stratowa, Ch., Himmler, A. y Czernilofsky, A.P., (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6:574.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un derivado de 4- fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina o sales farmacéuticamente aceptables de estos que tienen la fórmula general I en una mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los auxiliares pueden ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no nocivo para los receptores de este.

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

Para la administración oral, el ingrediente activo se puede presentar como unidades discretas, tal como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones, y similares.

Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención se puede presentar en recipientes de dosis unitarias o multi dosis, por ejemplo,

líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y también se puede almacenar en una condición seca congelada (liofilizada) que solo requiere la adición de portador líquido estéril, por ejemplo agua, antes de uso.

Mezclado con tales auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo como se describe en la referencia estándar, Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science y Practice de Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ver especially Part 5: Pharmaceutical Manufacturing), el agente activo se puede comprimir en unidades de sofocación sólidas, tal como píldoras, comprimidos, o ser procesados en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables el agente activo se puede aplicar como una composición de fluido, por ejemplo como una preparación de inyección, en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como una aerosol, por ejemplo un aerosol nasal.

Para elaborar unidades de dosificación sólidas, se contemplan el uso de aditivos convencionales tal como llenadores, colorantes, ligadores poliméricos y similares. En general cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiere con la función de los compuestos activos se pueden utilizar. Portadores adecuados con los que el agente activo de la invención se puede administrar como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas des estos, utilizados en cantidades adecuadas. Para la administración parenteral, se pueden utilizar suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tal como propilenglicol o butilenglicol.

La invención incluye adicionalmente una composición farmacéutica, como se describió anteriormente, en combinación con materiales de empaque adecuados para dicha composición, dicho material de empaque incluye instrucciones para el uso de la composición como se describió anteriormente.

El régimen y dosis exacta de administración del ingrediente activo, o una composición farmacéutica de este, puede variar con el compuesto particular, la ruta de administración, y la edad y condición del sujeto individual a quien se administra el medicamento.

La administración parenteral general requiere dosis menores que otros métodos de administración que son más dependientes luego de absorción. Sin embargo, una dosificación adecuada para los humanos puede ser de 0.05-25 mg por kg de peso corporal. La dosificación deseada se puede presentar como una dosis o como múltiples subdosis administradas en intervalos apropiados durante el día, o, en el caso de los receptores femeninos, como dosis a ser administradas en intervalos diarios apropiados durante el ciclo menstrual. La dosificación así como también el régimen de administración puede diferir entre un receptor macho y hembra.

Así, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar en terapia.

Un aspecto adicional de la invención reside en el uso de un derivado de 4-fenil-5-oxo-*1,4,5,6,7,8*- hexahidroquinolina que tiene la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para ser utilizado para el tratamiento de trastornos sensibles a las rutas mediadas por el receptor FSH, preferiblemente para el tratamiento de trastornos de la fertilidad. Así, se puede administrar a los pacientes

115

en necesidad cantidades adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención.

En aún otro aspecto la invención reside en el uso de un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8- hexahidroquinolina que tiene la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para ser utilizado para el tratamiento de la infertilidad.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Comentarios generales:

Se utilizan las siguientes abreviaturas en los ejemplos: DMA = N,N-dimetilanilina, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, TFA = ácido trifluoroacético, HATU = hexafluorofosfato O-(7- azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N,-tetrametiluronio, Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonilo, Fmoc-cl = 9-fluorenilmetoxicarbonilcloruro, DMF = N,N-dimetilformamida, THF = tetrahidrofurano.

A menos que se establezca otra cosa, todos los el productoos finales de los ejemplos adelante se liofilizan a partir de mezclas de agua/1,4-dioxano, agua/terc-butanol o agua/acetonitrilo. Si el compuesto se prepara como una sal TFA, el ácido se agrega en una cantidad apropiada para la mezcla de disolvente antes de lioofilización.

Los nombres de los el productos finales descritos en los ejemplos se generan utilizando el programa Beilstein Autonom (versión: 2.02.304).

Se utilizan los siguientes métodos analíticos HPLC para la determinación de los tiempos de retención:

Método 1: Columna: 5 µm Luna C-18(2) 150x4.6 mm; flujo: 1 ml/min; detección: 210 nm; temperatura de columna: 40 ^{0}C; disolvente A: CH_3CN/H_2O = 1/9 (v/v); disolvente B: CH_3CN; disolvente C: 0.1 M ácido trifluoroacético acuoso; gradiente: disolvente A/B/C = 65/30/5 a 10/85/5 (v/v/v) en 30.00 min, luego constante durante 10.00 min adicionales a A/B/C = 10/85/5 (v/v/v).

Método 2: Idéntico al método 1, excepto por el gradiente utilizado: Gradiente: disolvente A/B/C = 75/20/5 a 15/80/5 (v/v/v) en 30.00 min, luego constante durante 10.00 min adicionales a A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

Método 4: Idéntico al método 1, excepto por el gradiente utilizado: Gradiente: disolvente A/B/C = 95/0/5 a 15/80/5 (v/v/v) en 30.00 min, luego constante durante 10.00 min adicionales a A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

Método 4: Idéntico al método 1, excepto por el gradiente utilizado: Gradiente: disolvente A/B/C = 60/40/0 a 0/100/0 (v/v/v) en 20.00 min, luego constante durante 10.00 min adicionales a A/B/C = 0/100/0 (v/v/v).

La proporción diastereomérica (proporción diast.) se determina si la separación de línea base de los diastereómeros individuales se observa utilizando el método de HPLC analítico apropiado. Alternativamente, la proporción diastereomérica se determina por análisis ^{1}H RMN cuando se identifican distintas señales que corresponden a los diastereómeros.

117

Se desarrollan purificaciones de HPLC preparativas en columna Luna C- 18(2) columna (5 µm) (150 x 21.2 mm) con mezclas de agua/acetonitrilo, opcionalmente en la presencia de 0.1% de TFA acuoso, utilizando el gradiente indicado: Flujo: 20 ml/min: Detección: 210 nm:

Ejemplo 1

4-[3-Bromo-4,5-bis-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

(a). 3-Bromo-4,5-bis-(3-metoxi-benciloxi)benzaldehído

Una mezcla de 5-bromo-3,4-dihidroxibenzaldehído (100 mg), bromuro de 3-metoxibencilo (71 µl), carbonato de potasio (140 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (10 mg) en 5 mL de DMF se agita a 60° C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 143 mg.

(b). 4-[3-Bromo-4,5-bis-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-4,5-bis-(3-metoxi-benciloxi)-benzaldehído (143 mg), 3-aminocrotonitrilo (28 mg), 5-propilciclohexano-1,3-diona (52 mg) en etanol (10 ml) se agita a 80° C durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se

purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/1→2/8 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 122 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 657.4/659.4; anal. HPLC R_t = 17.18 min (diast.1) R_t = 17.43 min (diast.2) (método 4)

Índice diast.: 4:1

Ejemplo 2

4-[3-Bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-*fenil*]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

(a). 3-Bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído

3-Bromo-4-hidroxibenzaldehído (250 mg) se disuelve en 5 mL de ácido acético. Se agrega ácido nítrico (52 µl) y la mezcla se agita durante 3 h durante el cual se forma un sólido. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío.

Rendimiento: 249 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 245.8/247.8

(b). 3-Bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído

A una solución de 3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído (87.4 mg) en diclorometano seco (7.5 ml) se agrega 3-metoxibencil alcohol (35 µl), trifenifosfina (103 mg) y dietil azodicarboxilato (45 µl). La mezcla se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 h y luego se concentra en vacío. El residuo se purifica por

cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 9/1 → 1/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 50 mg.

(c). 4-[3-Bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-*fenil*]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído (50 mg), 3-aminocrotonitrilo (13 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (25 mg) en 10 mL de etanol se agita a 80° C durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 8/2 → 1/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 50 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 566.2/568.2; anal. HPLC R_t = 22.66 min (método 1) Índice diast.: 4:1

Ejemplo 3

4-[3-Amino-5-bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

El compuesto descrito en el ejemplo 2c (81 mg) se disuelve en THF (10 ml) y se enfría a 0 ° C. Se agrega ácido acético (123 µl), seguido por adición de polvo de zinc (187 mg). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se diluye con diclorometano y se lava con $NaHCO_3$ ac. sat, y solución

120

salina. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 15.3 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 536.4/538.4; anal. HPLC: R_t = 18.77 min. (método 1)

Índice diast.: 5:1

Ejemplo 4

4-[3-Etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-*fenil*]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

(a). 3-Etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído

Una mezcla de 5-nitro-3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (100 mg), bromuro de 3-metoxibencilo (73 µl), carbonato de potasio (144 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (10 mg) en DMF (5 ml) se agita a 60° C durante 90 min. La mezcla se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 2/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 43 mg.

(b). 4-[3-Etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-*fenil*]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

121

Una mezcla de 3-etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído (40 mg), 3-aminocrotonitrilo (10 mg) y 5-propilcilcohexano-1,3-diona (19 mg) en etanol (2 ml) se agita a 80° C durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 50 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 532.4; anal. HPLC: R_t = 21.17 min. (diast.1) R_t = 21.55 min. (diast 2.) (hetero 1)

Índice diast.: 4.5:1

Ejemplo 5

4-[3-Amino-5-etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

A una solución del compuesto descrito en el ejemplo 4b (100 mg) y ácido acético (162 µl) en THF (5 ml), se enfría a 0° C, se agrega polvo de zinc (246 mg) bajo agitación vigorosa. Después de agitación durante 30 min., la mezcla se filtra, se diluye con diclorometano y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 85 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 502.4; anal. HPLC: R_t = 15.28 min. (diast.1) R_t = 16.38 min. (diast.2) (método 2)

Índice diast. 4:1

Ejemplo 6

122

126

N-[3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-fenil -butiramida

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), cloruro de butirilo (21 µl) y *N,N*-diisopropiletilamina (162 µl) en diclorometano (5 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 52 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 606.2/608.2; anal. HPLC: R_t = 21.60 min. (diast.1) R_t = 21.99 min. (diast.2) (método 1)

Índice diast.: 4:1

Ejemplo 7

Éster de metilo de ácido [3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-carbámico

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), cloroformato de metilo (17 µl) y *N,N*-diisopropiletilamina (162 µl) en diclorometano seco (5 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 35 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 594.2/596.2; anal. HPLC: R_t = 20.33 min. (diast.1) R_t = 20.73 min. (diast.1) (método 1)

Índice diast.: 5:1

123

Ejemplo 8

N-[3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3 -metoxi-benciloxi)-fenill -2-metoxi-acetamida

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), cloruro de metoxi-acetilo (24.3 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (162 µl) en diclorometano (5 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 37 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 608.2/610.2; anal. HPLC: R_t = 19.99 min. (diast.1) R_t = 20.44 min. (diast.2) (método 1)

Índice diast.: 5:1

Ejemplo 9

[3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-fenill -amida de ácido furano-2-carboxílico

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), cloruro de 2-furoilo (28.9 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (162 µl) en diclorometano (5 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

124

A una solución fría de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (5 g) en ácido acético (50 ml) se agrega ácido nítrico (1.17 ml). La mezcla se le permite alcanzar temperatura ambiente. Después de agitación durante 17 h, el precipitado resultante se filtra. El sólido se lava con agua y se seca en vacío. Rendimiento: 3.7 g.

(b). 4-(3-Bromo-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído (2 g), 3-aminocrotonitrilo (667 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1.25 g) en etanol (75 ml) se calienta a reflujo durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1.8 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 446.2/448.2

(c). Éster de 2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-nitro-fenilo de ácido 2-Metoxi-benzoico

Una mezcla de 4-(3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (200 mg), *N,N,*-diisopropiletilamina (390 µl) y cloruro de 2-metoxi-benzoilo (53 µl) en diclorometano (4 ml) se agita durante 4 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 →0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 90 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 580.2/582.2; anal. HPLC: R_t = 24.32 min. (método 2)

Ejemplo 12

4-[3-Bromo-5-isopropilamino-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

A una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), ácido acético (114 µl) y acetona (20 µl) en 2 mL de diclorometano y 2 mL de metanol se agrega cianoborohidruro de sodio (25 mg) en 1 mL de metanol. Después de agitación durante 17 h, la mezcla se diluye con diclorometano y se lava con agua. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 9/1→ 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 94 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 578.4/580.4; anal. HPLC: R_t = 23.34 min. (diast.1) R_t = 23.73 min. (diast.2) (método 1)

Índice diast.: 5:1

Ejemplo 13

4-[3-Bromo-5-dimetilamino-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

A una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg) y ácido acético (114 µl) en 2 mL de diclorometano y 2 mL de metanol se agrega una solución de 37% formaldehído in metanol (64 µl) y cianoborohidruro de sodio (16 mg).

Después de agitación durante 17h, diclorometano se remueve in vacuo. La solución restante se enfría a 0° C, durante la cual se forma un sólido. El sólido se recolecta por filtración, se lava con metanol frío, y luego se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 90 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 564.4/566.4; anal. HPLC: R_t = 16.18 min. (diast.1) R_t = 16.71 min. (diast.2) (método 1)
Índice diast.: 10:1

Ejemplo 14

[5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-il)-3-etoxi-2-(3 -metoxi-benciloxi) -fenill -amida de ácido propano-1-sulfónico

(a). 3-Etoxi-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído

A una solución de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (5 g) en ácido acético (50 ml) se agrega ácido nítrico (1.4 ml) en 2 porciones. La suspensión resultante se agita durante 17 h. El sólido se recolecta por filtración, se lava con agua y se seca en vacío.

Rendimiento: 5.07 g.

(b). 4-(3-Etoxi-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído (1.5 g), 3-aminocrotonitrilo (584 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1.09 g) en etanol (60 ml) se calienta en reflujo durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1.3 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 412.3

(c). 4-[3-Etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-*fenil*]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-(3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (1.5 g), bromuro de 3-metoxibencilo (2.56 ml), hidróxido de potasio (450 mg) y cloruro de benciltrietilo amonio (415 mg) en 60 mL de diclorometano y 60 mL de agua se agita durante 48 h. La capa orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$), se filtra, y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 7/3 → 4/6 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1.2 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 532.3

(d). 4-[3-Amino-5-etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una solución de 4-[3-etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo y ácido acético (1.3 ml) en THF (33 ml) se enfría a 0° C. Se agrega polvo de zinc (3.02 g) en porciones bajo agitación vigorosa. La mezcla se le permite alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 1 h. La mezcla luego se filtra y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 1.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 502.3

(e). [5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8- hexahidro-quinolin-4-il)-3-etoxi-2-(3 -metoxi-benciloxi)-fenill -amida de ácido propano-1-sulfónico

A una solución de 4-[3-amino-5-etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (220 mg) y piridina (106 µl) en diclorometano (5 ml) se agrega cloruro de propano- 1-sulfonilo (94 mg). Después de agitación durante 17 h, la mezcla se diluye con diclorometano y se extrae con agua y $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 41 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 608.4; anal. HPLC: R_t = 20.50 min. (método 1)

Índice diast.: 5:1

Ejemplo 15

N-[3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3 -metoxi-bencilamino)fenil]-metanosulfonamida

(a). 4- Amino-3-nitro-benzaldehído

4-Fluoro-3-nitrobenzaldehído (3 g) se agrega lentamente a 50 mL de NH_4OH. ac. conc. Después de agitación durante 3 h, la mezcla se diluye con agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 2.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 167.2

(b). 4-Amino-3-bromo-5-nitro-benzaldehído

4-Amino-3-nitro-benzaldehído (2.1 g) se disuelve en 25 mL de diclorometano. Se agregan Bromo (2 ml) y ácido acético (1 ml) y la mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con $NaHSO_3$ ac. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 2.5 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 245.0/247.0

(c). 4-(4-Amino-3-bromo-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Rendimiento: 31 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 655.4/657.4; anal. HPLC: R_t = 25.00 min. (método 2)

Ejemplo 29

N-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-nicotinamida

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 17a (100 mg), TBTU (123 mg), ácido nicótico (47 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (168 µl) en 2 mL de diclorometano y 2 mL de THF se agita durante 65 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se extrae con agua y $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 74 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 626.4/628.4; anal. HPLC: R_t = 12.03 min. (método 2)

Ejemplo 30

N-(2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil}-fenil)-acetamida

(a). [3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(2-nitro-bencilamino)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico

Una mezcla de 4-amino-3-bromo-5-nitro-benzaldehído (665 mg), 3-aminocrotonitrilo (223 mg), 5-propilciclohexano-1,3-diona (418 mg) en 50 mL de etanol se agita a 80° C durante 4 h, luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 680 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 445.2/447.2

(d). 4-(3,4-Diamino-5-bromo-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Se disuelve 4-(4-Amino-3-bromo-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (600 mg) en THF (150 ml) y se enfría a 0 ° C. Se agrega ácido acético (1.3 ml), seguido por adición de polvo de zinc (2 g). La suspensión resultante se agita a 0° C durante 2 h, y luego otras 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y se diluye con $NaHCO_3$ ac. saturado, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 3/1 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 316 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 415.2/417.2

(e). éster de 9H-fluoren-9-il metilo de ácido [2-Amino-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-il)-fenil]-carbámico

132

Se disuelven 4-(3,4-Diamino-5-bromo-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (316 mg) y *N,N*-dimetilanilina (195 µl) en diclorometano (40 ml) y se enfría a 0 ° C. Se agrega en forma de gota una solución de cloroformato de 9-fluoreniolmetilo (187 mg) en diclorometano (3 ml). Después de agitación durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 381 mg.

(f). éster de 9H-fluoren-9-il metilo de ácido [3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-carbámico

A una solución de éster de 9H-fluoren-9-il metilo de ácido [2-amino-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-carbámico en metanol (5 ml) se agrega ácido acético (143 µl) y m-anisaldehído (304 µl). Después de agitación durante 2 h, se agrega cianoborohidruro de sodio (158 mg). La mezcla resultante se agita durante 3 h y luego se apaga con agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 145 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 757.6/759.6

(g). 4-[3-Amino-5-bromo-4-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Se disuelve éster de 9H-fluoren-9-il metilo de ácido [3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-carbámico (145 mg) en 20% piperidina en DMF (5 ml) y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 70 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 535.4/537.4

(h). *N*-[3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-bencilamino)fenil]-metanosulfonamida

A una solución de 4-[3-amino-5-bromo-4-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (70 mg) y piridina (40 µl) en 1 mL de diclorometano se agrega cloruro de metanosulfonilo (50 µl) en porciones hasta completar la conversión se observa como se calcula por TLC (eluyente: heptano/acetato de etilo 1/1, v/v). La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 18 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 613.4/615.4; anal. HPLC: R_t = 21.27 min. (método 2)

Ejemplo 16

Éster de metilo de ácido 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2- (3-nitro-benciloxi)-benzoico

(a). éster de metilo de ácido 5-formil-2-hidroxi-benzoico

Se disuelve ácido 5-formil-2-hidroxi-benzoico (11.3 g) en metanol (35 ml) y ácido sulfúrico conc, (3 ml). La mezcla se calienta en reflujo durante 40 h. Se agrega dietil éter, y la mezcla se vierte en agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de dioxano (80 ml) y agua (50 ml) y se trata con ácido clorhídrico 6N (2.5 ml). Después de 15 min., se remueve dioxano in vacuo. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 8.23 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 181.2

(b). Éster de metilo de ácido 3-Bromo-5-formil-2-hidroxi-benzoico

A una solución de éster de metilo de ácido 5-formil-2-hidroxi-benzoico (7.93 g) en ácido acético (50 ml) y diclorometano (40 ml), se enfría a 0° C, se agrega bromo (2.49 ml). Después de agitación durante 17 h, la mezcla se le permite alcanzar temperatura ambiente. Se agrega acetato de sodio (3.61 g) y se continúa agitando durante 1 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 11.88 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 259.0/261.0

(c). éster de metilo de ácido 3-Bromo-5-formil-2-(3-nitro-benciloxi)-benzoico

Una mezcla de éster de metilo de ácido 3-bromo-5-formil-2-hidroxi-benzoico (518 mg), carbonato de potasio (613 mg), yoduro de tetrabutilamonio (68 mg) y bromuro de 3-nitrobencilo (525 mg) en DMF (10 ml) se calienta a 60° C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. Rendimiento: 851 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 394.0/396.0

(d). éster de metilo de ácido 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-nitro-benciloxi)-benzoico

Una mezcla de éster de metilo de ácido 3-Bromo-5-formil-2-(3-nitro-benciloxi)-benzoico (788 mg), 3-aminocrotonitrilo (165 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (308 mg) en etanol (5 ml) se calienta a 80° C durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 1.37 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 594.4/596.4; anal. HPLC: R_t = 24.59 min. (diast.1) R_t = 24.89 min. (diast.2) (método 2)

Ejemplo 17

{3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico

(a). [2-amino-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico

1400
136

El compuesto descrito en el ejemplo 15d (4 g) se disuelve en 250 mL de diclorometano. Se agrega piridina (1.5 ml), seguido por en forma de gota adición de una solución de cloruro de propanosulfonilo (1.03 ml) en 50 mL de diclorometano. La mezcla se agita durante 17 h, y luego se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. Rendimiento: 5.44 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 521.4/523.4

(b). {3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-[(piridin-3ilmetil)-amino]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico

Se disuelven [2-amino-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (842 mg) y ácido acético (950 µl) en metanol (25 ml). 3-piridina-carboxaldehído (1.52 ml) se agrega y la mezcla resultante se agita durante 17 h. Se agrega cianoborohidruro de sodio (1.02 g) y se continúa agitando durante 17 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con ácido cítrico ac. y $NaHCO_3$ ac. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 237 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 612.4/614.4; anal. HPLC: R_t = 8.79 min. (método 2)

Ejemplo 18

3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2- (3-metoxi-benciloxi)-*N*-propil-benzamida

737

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 22c (100 mg), n-propilamina (145 µl), TBTU (75 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (31 µl) en diclorometano (10 ml) se agita durante 65 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se extrae con $NaHCO_3$ ac. sat. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 41 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 605.4/607.4; anal. HPLC: R_t = 26.72 min. (diast.1) R_t = 27.01 min. (diast.2) (método 2)

Ejemplo 19

4-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil}-*N*-(2-metoxi-etil)- benzamida

(a). ácido 4-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil}-benzoico

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 17a (600 mg), ácido benzoico - 4-carboxaldehído (863 mg) y ácido acético (657 µl) en metanol (5 ml) se agita durante 1 hora. Se agrega cianoborohidruro de sodio (361 mg) y la mezcla se agita durante 17 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 605 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 655.4/657.4

138

(b). 4-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil}-*N*-(2-metoxi-etil)-benzamida

Una mezcla de ácido 4-{[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil}-benzoico (200 mg), TBTU (300 mg), *N,N,*-diisopropiletilamina (536 µl) y 2-metoxietilamina (134 µl) en DMF (2 ml) se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con aq. $NaHCO_3$.

La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 115 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 712.4/714.4; anal. HPLC: R_t = 17.99 min. (método 2)

Ejemplo 20

4-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil}-N-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamida

La condensación de histamina (283 mg) y el compuesto descrito en el ejemplo 19a (200 mg) en la presencia de TBTU (300 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (536 µl) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 19b.

Rendimiento: 123 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 748.4/750.4; anal. HPLC: R_t = 10.38 min. (método 2)

Ejemplo 21

4-[3-Bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 22c (100 mg), morfolina (50 µl), HATU (100 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (92 µl) en diclorometano (5 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se extrae con $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 54 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 634.4/636.4; anal. HPLC: R_t = 21.32 min. (método 2)

Ejemplo 22

3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzamida

(a). éster de metilo de ácido 3-Bromo-5-formil-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 16b (4.62 g), bromuro de 3-metoxibencilo (3.03 ml), carbonato de potasio (5.47 g) y yoduro de tetrabutilamonio (606 mg) en DMF (90 ml) se agita a 60° C durante 5 h. La mezcla se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca

($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se recristaliza a partir de etanol y dietiléter (1/1, v/v).

Rendimiento: 5.65 g.

(b). éster de metilo de ácido 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico

Una mezcla de éster de metilo de ácido 3-Bromo-5-formil-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico (3.78 g), 3-aminocrotonitrilo (822 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1535 mg) en etanol (25 ml) se agita a 80° C durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío. Rendimiento: 5.9 g.

(c). ácido 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico

Una solución de éster de metilo de ácido 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico (5.7 g) en dioxano (135 ml) y NaOH 1N (15 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se acidifica con ácido acético conc. y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en etanol y luego se concentra hasta un sólido precipitado. El sólido se recolecta por filtración y se lava con éter de petróleo.

Rendimiento: 4.2 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 563.6/565.2

(d). 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzamida

Una mezcla de ácido 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico (57 mg), cloruro de amonio (18 mg), HATU (57 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (34 µl) en DMF (0.8 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 29 mg. MS-ESI: [M+Hf = 564.4/566.4; anal. HPLC: R_t : 19.64 min. (método 2)

Ejemplo 23

N-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-3-metoxi-benzamida

Una solución del compuesto descrito en el ejemplo 17a (229 mg) y N,N-dimetilanilina (480 mg) en THF (4 ml) se trata con 75 µl de cloruro de 3-metoxibenzoilo.

Después de agitación durante 17 h, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 151 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 655.4/657.4; anal. HPLC: R_t = 20.82 min. (método 2)

Ejemplo 24

N-[3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3 -metanosulfonilamino-benciloxi)-fenil]-metanosulfonamida

(a). 3-Bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído

A una solución de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (20 g) en ácido acético (200 ml) se agrega ácido nítrico humeante (4.18 ml). La suspensión resultante se agita durante 3 h. El sólido se recolecta por filtración. Se agrega otros 420 µl de ácido nítrico humeante al filtrado. Después de 45 min., se agrega agua y el precipitado resultante se recolecta por filtración. Los sólidos combinados se lavan con agua y se seca en vacío.

Rendimiento: 18.26 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 245.8/247.8

(b). 4-(3-Bromo-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído (18.26 g), 3-aminocrotonitrilo (6.09 g) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (11.45 g) en etanol (250 ml) se agita a 80° C durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en diclorometano como eluyente. Rendimiento: 16.49 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 446.2/448.2

(c). 4-(3-Amino-5-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

A una solución de 4-(3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (15.8 g) y ácido acético (30 ml) en THF (300 ml), se agrega polvo de zinc (46 g) en porciones, bajo agitación vigorosa. Después de 2 h, la mezcla se filtra y se concentra hasta formar un precipitado. Este precipitado se recolecta por filtración y se lava con etanol.

Rendimiento: 9.27 g. MS-ESI: [M+Hf =416.2/418.2

(d). 4-[3-Amino-5-bromo-4-(3-nitro-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-(3-amino-5-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (5 g), bromuro de 3-nitrobencilo (2.72 g), carbonato de potasio (3.65 g) y yoduro de potasio (400 mg) en DMF (100 ml) se agita durante 65 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1.45 g. MS-ESI: [M+Hf = 551.4/553.4

(e). *N*-[3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3 -nitro-benciloxi)-fenill -metanosulfonamida

Una solución de 4-[3-amino-5-bromo-4-(3-nitro-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (1.15 g) y trietilamina (740 µl) en diclorometano (20 ml) se trata con cloruro de metanosulfonilo (203 µl). Después de agitación durante 18 h, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El derivado de *N,N*-bis-metanosulfonil-anilina crudo se disuelve en THF (20 ml) y se trata con NaOH 2N (3 ml). Después de 2 h, la mezcla se apaga con NH_4Cl ac. Sat. y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 950 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 629.2/631.2

(f). *N*-[2-(3-Amino-benciloxi)-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-4il)-]-metanosulfonamida

Una mezcla de *N*-[3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-nitro-benciloxi)-fenil]-metanosulfonamida (950 mg) y sulfuro de sodio (350 mg) en etanol (12 ml) y agua (250 µl) se calienta en reflujo durante 2 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. Rendimiento: 709 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 599.2/601.2

(g). *N*-[3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metanosulfonilamino-benciloxi)-fenil]-metanosulfonamida

145

A una solución de *N*-[2-(3-amino-benciloxi)-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-metanosulfonamida (709 mg) y piridina (286 µl) en diclorometano (20 ml) se agrega cloruro de metanosulfonilo (138 µl). Después de agitación durante 18 h, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 172 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 677.2/679.2; anal. HPLC: R_t = 22.37 min. (método 3)

Ejemplo 25

4-[3-Bromo-5-ciano-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una solución del compuesto descrito en el ejemplo 22d (54 mg) en diclorometano (1.2 ml) se enfría a 0 ° C. Se agrega en forma de gota trietilamina (58 µl), seguido por adición de anhídrido trifluoroacético (25 µl). La mezcla se le permite alcanzar temperatura ambiente. Se agregan otra vez, trietilamina (58 µl) y anhídrido trifluoroacético (25 µl). Después de agitación durante 1 h, la mezcla se extrae con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 26 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 546.2/548.2; anal. HPLC: R_t = 24.86 min. (método 2)

Ejemplo 26

146

N-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-N-(3 -metoxi-bencil)-acetamida

(a). [3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-bencilamino)-fenill -amida de ácido propano-1-sulfónico

La condensación del compuesto descrito en el ejemplo 17a (688 mg) con m anisaldehído (605 µl) en la presencia de ácido acético (570 µl) y cianoborohidruro de sodio (317 mg) en metanol (6 ml) se desarrolla como se describe en el ejemplo 17b.

Rendimiento: 300 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ =641.4/643.4

(b). *N*-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-N-(3 -metoxi-bencil)-acetamida

Una solución de [3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (120 mg) en piridina (3 ml) se trata con anhídrido acético (153 µl). Después de agitación durante 17 h, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 27 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 683.2/685.2; anal. HPLC: R_t = 21.09 min. (método 2)

147

Ejemplo 27

{3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-[(3-metoxi-bencil)-metil-amino]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 26a (180 mg), 37% de formaldehído en agua (230 µl) y ácido acético (160 µl) en metanol (5 ml) se agita durante 2 h. Se agrega cianoborohidruro de sodio (176 mg) y se continúa agitando durante 17 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 17 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 675.2/677.2; anal. HPLC: R_t = 28.11 min. (método 2)

Ejemplo 28

[3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8- hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-metil-amida de ácido propano-1-sulfónico

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 26a (180 mg), yoduro de metilo (19 µl) y carbonato de potasio (19 mg) en DMF (1 ml) se agita durante 65 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 31 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 655.4/657.4; anal. HPLC: R_t = 25.00 min. (método 2)

Ejemplo 29

N-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-nicotinamida

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 17a (100 mg), TBTU (123 mg), ácido nicótico (47 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (168 µl) en 2 mL de diclorometano y 2 mL de THF se agita durante 65 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se extrae con agua y $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 74 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 626.4/628.4; anal. HPLC: R_t = 12.03 min. (método 2)

Ejemplo 30

N-(2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil}-fenil)-acetamida

(a). [3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(2-nitro-bencilamino)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico

La condensación del compuesto descrito en el ejemplo 17a (1.05 g) con 2-nitrobenzaldehído (1.61 g) en la presencia de ácido acético (1.21 ml) y cianoborohidruro de sodio (1.34 g) en metanol (25 ml) se desarrolla como se describe en el ejemplo 17b.

Rendimiento: 1.21 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 676.2/678.2

(b). [2-(2-amino-bencilamino)-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico

Se disuelven [3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(2-nitro-bencilamino)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (1.21 g) y ácido acético (1.6 ml) en THF (150 ml). Se agrega polvo de zinc (2.32 g) bajo agitación vigorosa. Después de 3 h, la mezcla se filtra, se diluye con acetato de etilo y se lava con $NaHCO_3$ ac. sat.. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 430 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 626.4/628.4

(c). *N*-2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil}-fenil)-acetamida

Una solución de ácido propano-1-sulfónico [2-(2-amino-bencilamino)-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-amida (430 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 µl) en 1,2-dicloropropano (50 ml) se enfría a 0° C y luego se trata con cloruro de acetilo (49 µl) en 1,2-dicloropropano (15 ml). Después de agitación durante 2 h, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se

lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 45 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 668.2/670.2; anal. HPLC: R_t = 18.91 min. (método 2)

Ejemplo 31

Éster de metilo de ácido (2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil}-fenil)-carbámico

A una solución del compuesto descrito en el ejemplo 30b (100 mg) en diclorometano (5 ml) se agrega *N,N*-diisopropiletilamina (84 µl) y metilcloroformato (12 µl). Después de agitación durante 17 h, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 19 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 684.2/686.2; anal. HPLC: R_t = 17.90 min. (método 2)

Ejemplo 32

N-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-3-(2-piperazin-1-il-acetilamino)-tbenzamida

151
155

(a). *N*-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-3-nitro-benzamida

A una solución del compuesto descrito en el ejemplo 17a (400 mg) y N,N-dimetilanilina (350 µl) en THF (10 ml) se agrega cloruro de 3-nitrobenzoilo (150 µl). La mezcla se agita durante 17 h, luego se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/3 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 412 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 670.2/672.2

(b). 3-Amino-*N*-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-benzamida

A una solución de *N*-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-3-nitro-benzamida (412 mg) y ácido acético (520 µl) en THF (10 ml), se enfría a 0° C, se agrega polvo de zinc (810 mg) bajo agitación vigorosa. Después de agitación durante 4 h, la mezcla se filtra y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 257 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 640.4/642.4

(c). *N*-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-3-(2-cloro-acetilamino)-benzamida

A una solución de 3-amino-*N*-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8- hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-benzamida (257 mg) en THF (6 ml), se agregan *N,N,*-diisopropiletilamina (205 µl) y cloruro de cloroacetilo (50 µl). La mezcla se agita durante 17 h, luego se diluye con diclorometano y se extrae con agua y $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 287 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 716.2/718.2

(d). *N*-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)fenil]-3-(2-piperazin-1-il-acetilamino)- benzamida

A una solución de *N*-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-3-(2-cloro- acetilamino)-benzamida (143 mg) en diclorometano (4 ml) se agrega piperazina (172 mg). La mezcla se agita durante 17 h, luego se diluye con diclorometano y se extrae con $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 18 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 766.4/768.4; anal. HPLC: R_t = 4.87 min. (método 2)

153

Ejemplo 33

4-[3-Bromo-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

(a). 3-Bromo-5-hidroxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-benzaldehído

Una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído (1 g), carbonato de litio (314 mg), cloruro de 3-metoxibencilo (742 µl) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en DMF (5 ml) se agita a 60° C durante 17 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. Rendimiento: 1.48 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ =337.2/339.2

(b). 4-[3-Bromo-5-hidroxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-5-hidroxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-benzaldehído (1.43 g), 3-aminocrotonitrilo (350 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (654 mg) en etanol (100 ml) se calienta a 80° C durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío y luego se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1.31 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 537.2/539.2

(c). 4-[3-Bromo-5-(2-hidroxi-etoxi)-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-[3-bromo-5-hidroxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (100 mg), 2- bromoetanol (16 µl), yoduro de tetrabutilamonio (5 mg) y carbonato de potasio (50 mg) en DMF (2 ml) se agita a 70° C durante 17 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 36 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 581.4/583.4; anal. HPLC: R_t = 20.57 min. (diast.1) R_t = 20.91 min. (diast.2) (método 2)

Ejemplo 34

4-[3-Bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo- 7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

La alquilación del compuesto descrito en el ejemplo 33b (100 mg) utilizando 2-metoxibromoetano (22 µl), carbonato de potasio (50 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (5 mg) en DMF (2 ml) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 33c. Rendimiento: 48 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 595.2/597.2; anal. HPLC: R_t = 24.72 min. (diast.1) R_t = 25.08 min. (diast.2) (método 2)

Ejemplo 35

4-[3-Bromo-5-hidroxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

100 mg del compuesto descrito en el ejemplo 33b se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 54 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 537.4/539.4; anal. HPLC: R_t = 21.85 min. (método 2)

Ejemplo 36

3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)- *N,N*-dietil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

(a). 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-*N,N*-dietil-2-hidroxi-bencenosulfonamida

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 37b (1.5 g) y dietilamina (3.1 ml) en dioxano (30 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 1.43 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 536.2/538.2

(b). 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-*N,N*-dietil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

Una mezcla de 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-*N,N*-dietil-2-hidroxi-bencenosulfonamida (1.43 g), cloruro de 3-picolilo (689 mg), carbonato de potasio (774 mg) y yoduro de potasio (93 mg) en DMF (40

156
160

ml) se agita a 70° C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se extrae con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 991 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 627.2/629.2; anal. HPLC: R_t = 17.36 min. (método 3)

Ejemplo 37

3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)- *N*-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

(a). 4-(3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (13.07 g), 5-propilciclohexano-1,3-diona (10.02 g) y 3-aminocrotonitrilo (5.34 g) en etanol (165 ml) se agita a 80° C durante 17 h. Un precipitado formado que se recolecta por filtración. El filtrado se concentra en vacío y luego se tritura con acetato de etilo. Los sólidos se combinan y se secan en vacío.

Rendimiento: 20.25 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 401.2/403.2

(b). cloruro de 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi-bencenosulfonilo

A 47 mL de ácido clorosulfónico, enfriado a -10° C en un vaso de presión bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega lentamente 4-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (20.25 g). La mezcla se le permite alcanzar temperatura ambiente. Después de agitación durante 17 h, la mezcla se vierte en 800 mL de hielo molido y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se tritura con acetato de etilo. Los sólidos se recolectan y se secan en vacío.

Rendimiento: 23.7 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 499.0/501.0

(c). 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi-*N*-metil-bencenosulfonamida

Durante 30 min., mono-metilamina se burbujea a través de una solución de cloruro de 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi- bencenosulfonilo (240 mg) en dioxano (5 ml). La mezcla se agita durante 17 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 60 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 494.2/494.2

(d). 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-*N*-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

Una mezcla de 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi-*N*-metil-bencenosulfonamida (52mg), cloruro de 3-picolilo.

158

HCl (24mg) y carbonato de potasio (88mg) en DMF (2 ml) se calientan a 70° C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 15.5mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 585.2/587.2; anal. HPLC: R_t = 8.73 min. (diast.1) R_t = 9.44 min. (diast.2) (método 2)

Índice diast.: 10:1

Ejemplo 38

4-[3-Bromo-5-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

(a). 3-Bromo-5-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-benzaldehído

Una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído (1 g), 3-piridinacarbinol (448 µl), diisopropilo azodicarboxilato (DIAD) (908 µl) y trifenilfosfina sopotada por polímero (1.53 g, 3 mmol/g carga) en THF (50 ml) se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 h. La mezcla se filtra, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 → 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 330 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 308.2/310.2

159
163

(b). 4-[3-Bromo-5-hidroxi-4-(piridin-3-vhnetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-5-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-benzaldehído (165 mg), 3-aminocrotonitrilo (44 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (83 mg) en etanol (25 ml) se agita a 80° C durante 17 h. La mezcla was luego se concentra en vacío, y el residuo se recristaliza a partir de acetonitrilo.

Rendimiento: 105 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 508.4/510.4; anal. HPLC: R_t = 7.65 min. (método 2)

Ejemplo 39

4-[3-Bromo-5-fluorometoxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 38b (700 mg), bromo-fluoro-metano (1557 mg) y carbonato de potasio (761 mg) en DMF (10 ml) en un vaso de presión se agita durante 20 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. E residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice en heptano/acetato de etilo 2/8 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 842 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 540.2/542.2; anal. HPLC: R_t = 5.84 min. (método 1)

Índice diast.: 7:1

160
164

Ejemplo 40

4-[3-Bromo-5-(2,2-difluoro-etoxi)-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 38b (150 mg), 2,2-difluoro-1-bromoetano (86 mg), carbonato de potasio (82 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en DMF (5 ml) se agita a 40° C durante 17 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método A).

Rendimiento: 113 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 572.2/574.2; anal. HPLC: R_t = 10.99 min. (método 2)

Ejemplo 41

3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-*N,N*-dimetil-2-(tiazol-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

(a). 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi-*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida

Durante 30 min., dimetilamina se burbujea a través de una solución del compuesto descrito en el ejemplo 37b (4.1 g) en dioxano (85 ml). La mezcla se diluye con agua y diclorometano. En la capa acuosa, se forma un precipitado voluminoso, que se recolecta por filtración y se seca en vacío.

Rendimiento: 2.19 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 508.2/510.2

(b). 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-*N,N*-dimetil-2-(tiazol-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

Una mezcla de 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi-*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida (200 mg), carbonato de potasio (109 mg), yoduro de potasio (5 mg) y 4-clorometil-tiazol. HCl (71 mg) en DMF (4.5 ml) se calienta a 60° C durante 6 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B).

Rendimiento: 110 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 605.2/607.2; anal. HPLC: R_t = 19.62 min. (método 2)

Ejemplo 42

3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi)-*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 41a (153 mg), carbonato de potasio (125 mg), y 5-clorometil-1,3-dimetil-1-pirazol (55 mg) en DMF (1.4 ml) se calienta a 60° C durante 3 h. La mezcla se diluye con IN ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B), luego

se purifica por cromatografía en óxido de aluminioutilizando acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 51 mg. MS-ESI: $[M+\eta]^+$ = 616.2/618.2; anal. HPLC: R_t = 18.40 min. (método 2)

Ejemplo 43

Actividad agonística de los compuestos en el receptor FSH humano expresado en células CHO

Se ensaya la actividad agonista de los compuestos en el receptor FSH humano en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) establemente transfectadas con el receptor FSH humano y cotransfectadas con elemento (CRE)/promotor sensible cAMP que dirige la expresión de un gen indicador de luciferasa de luciérnaga. La unión del compuesto al receptor FSH acoplado a Gs resultará en un incremento de cAMP, que a su vez inducirá una transactivación incrementada de la construcción indicadora de luciferasa. La actividad luciferasa se cuantifica utilizando un contador de luminiscencia. Los compuestos se ensayan en el rango de concentración 0.1 nM a 10 µM. Este ensayo se utiliza para determinar el valor EC_{50} (concentración de compuestos de ensayo que originan estimulación de mitad-máxima (50%)) y la eficacia de los compuestos comparados con un FSH humano recombinante. Para esto, se utiliza el software XL/it (Excel versión 2.0, built 30, ID Business Solutions Limited).

Los compuestos descritos en todos los ejemplos pecedentes tienen una actividad (EC_{50}) de menos de 10^{-6} M. Algunos de los compuestos, tal como aquellos de los

R^4 es R^{11} -fenilo o R^{11}-heteroarilo (C2-5), en donde el grupo fenilo o heteroarilo adicionalmente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquiltio (C1-4), alcoxi (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4);

R^7 es H, alquilo (C1-4);

R^8 es alquilsulfonilo (C1-4), alquilcarbonilo (C1-4), alquenilcarbonilo (C2-4), cicloalquilcarbonilo (C3-6), alcoxicarbonilo (C1-4), alqueniloxicarbonilo (C3-4), alcoxi (C1-4)alquilcarbonilo (C1-4), alqueniloxi (C3-4) alquilcarbonilo (C1-4) fenilcarbonilo, heteroarilcarbonilo (C2-5), fenilalquilcarbonilo (C1-4), heteroarilo (C2-5)alquilcarbonilo (C1-4), en donde el anillo fenilo o el anillo heteroaromático se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), (di)alquilamino (C1-4);

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4) y alcoxi (C1-4)alquilo (C2-4); o R^9 y R^{10} se pueden unir en un anillo heterocicloalquenilo (C4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C1-4);

R^{11} es H, alcoxicarbonilo (C1-6), R^{12},R^{13}-amino, alquilcarbonilo (C1-6), alquilsulfonilo (C1-6), R^{14}-oxi, R^{14},R^{15}-amino, R^{14},R^{15}-aminocarbonilo, R^{14},R^{15}-aminosulfonilo; R^{12} es H, alquilo (C1-4);

164

4. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 en donde R^3 es R^9,R^{10}-aminosulfonilo.

5. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con la reivindicación 4 en donde R^9 y R^{10} son independientemente (1 -6C)alquilo.

6. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-5 en donde R^4 es R^{11}-fenilo o R^{11}-heteroarilo (C2-5), en donde el grupo fenilo o heteroarilo adicionalmente se sustituye opcionalmente con un alcoxi (C1-4).

7. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^{11} es H o R^{12},R^{13}-amino.

8. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 en donde Z es CN.

9. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en donde X es O.

10. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 en donde Y es CH_2.

11. Un derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 para uso en terapia.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061976

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/47 C07D215/20 C07D401/12 C07D405/12 C07D417/12
A61K31/4709 A61P5/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/004028 A (SCHULZ JUERGEN ; VAN SOMEREN RUDOLF GIJSBERTUS (NL); AKZO NOBEL NV (NL) 16 January 2003 (2003-01-16) claims; examples	1-13
A	US 6 087 503 A (CHOH NOBUO ET AL) 11 July 2000 (2000-07-11) column 23, line 56 - column 26, line 1; claims	1-13
A	WO 00/78768 A (ABBOTT LAB) 28 December 2000 (2000-12-28) page 221, line 15 - page 248; claims 1,81,82; examples 20-28	1-13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 June 2006	05/07/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gavriliu, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/061976

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03004028 A	16-01-2003	AT 319451 T	15-03-2006
		BR 0210645 A	05-10-2004
		CA 2452606 A1	16-01-2003
		CN 1529601 A	15-09-2004
		CZ 20040002 A3	14-04-2004
		HR 20031080 A2	30-04-2004
		HU 0400390 A2	28-09-2004
		JP 2004535456 T	25-11-2004
		MX PA03011908 A	03-06-2004
		NZ 530198 A	25-11-2005
		SK 16342003 A3	07-07-2004
		US 2004236109 A1	25-11-2004
		ZA 200309921 A	22-03-2005
US 6087503 A	11-07-2000	NONE	
WO 0078768 A	28-12-2000	AT 292133 T	15-04-2005
		CA 2375282 A1	28-12-2000
		DE 60019121 D1	04-05-2005
		EP 1194429 A1	10-04-2002
		ES 2239013 T3	16-09-2005
		JP 2003502430 T	21-01-2003
		MX PA01013410 A	22-07-2002
WO 9606610 A	07-03-1996	AU 3346095 A	22-03-1996
		CA 2198495 A1	07-03-1996
		DE 4430639 A1	07-03-1996
		EP 0778769 A1	18-06-1997
		ID 17988 A	19-02-1998
		IL 115073 A	16-07-2000
		JP 10504831 T	12-05-1998
		TW 401299 B	11-08-2000
		US 6194428 B1	27-02-2001
		ZA 9507188 A	17-04-1996

180
167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-116570- -00000-0000
Fecha 2007-11-02 Hra 11:29:57
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Vacano
Firma Responsable

Fecha 02 NOV. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

~~184~~
168

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
N.V. ORGANON.

REFERENCIA	Radicación No.	7 116570
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/061976
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15883

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 DIC. 2007
adpa11