

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116572- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 17:09:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 183

sión

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

- 1 ☒ 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: Kloostersraat 6, NL 5349 AB Oss Holanda Domicilio: NL 5349 AB 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: <u>clientes@cavelier.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Pedro Manuel GRIMA POVEDA N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340, BH Oss, Holanda 3. Cornelis Marius TIMMERS N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340, BH Oss, Holanda	2. Willem Frederick Johan KARSTENS N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340, BH Oss, Holanda

5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/061972</u>	Fecha: <u>2 de mayo de 2006</u>	
	Publicación Internacional No. <u>WO 2006/117368 A1</u>	Fecha: <u>9 de noviembre de 2006</u>	
6 Título (54)	<u>DERIVADOS DE 4-FENIL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAHIDROQUINOLINA COMO MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>A61K 031/047</u> // <u>A61P5/06</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>4/05/2005</u>	<u>05103735.6</u>
9 Comprobante de pago No.:	<u>07.86.456</u>		
	Fecha: <u>22 de octubre de 2007</u>		

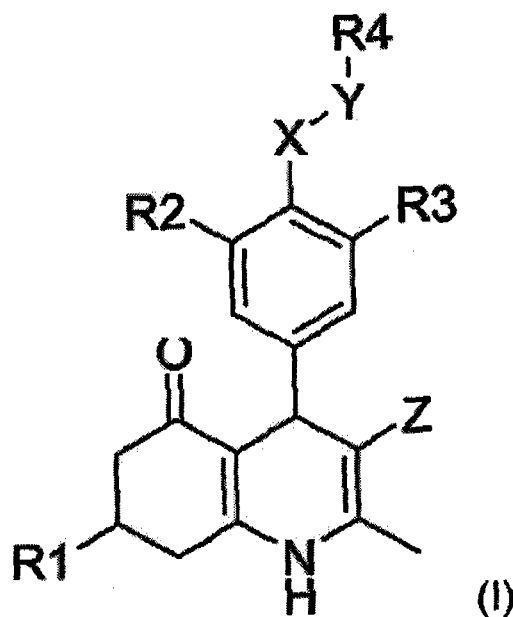
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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.
- ☒ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

4
4
4449
GENERAL POWER OF ATTORNEY

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

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

N. V. ORGANON

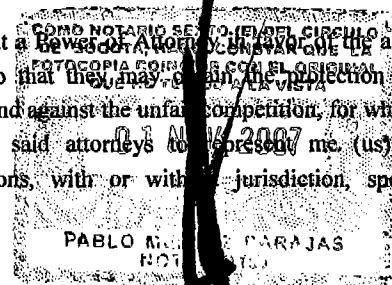
Domiciliado (S) En/Of Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

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 obediencia 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 da lugar a 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 the 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, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporary or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. 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 as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombia Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a power of attorney to the above-named 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 any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those



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

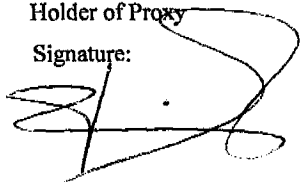
Dado y firmado hoy/Given and signed this August 22, 2007

in/in Oss, The Netherlands

for/by Dr. P.N.M. Konings

Holder of Proxy

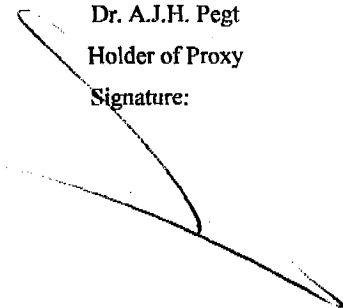
Signature:



Dr. A.J.H. Pegt

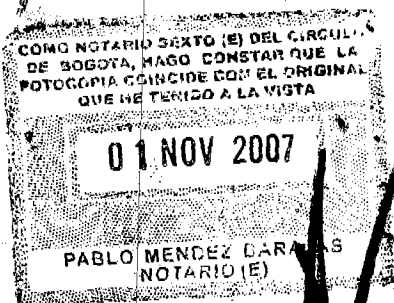
Holder of Proxy

Signature:



Firma

N.V. Organon



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

MAKELAAR

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

es auténtica; que el signatario^s 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^s 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"

The undersigned ~~Notary~~^{"MAKELAAR"} certifies: That the preceding signature s
of

P.N.M. KONINGS & A.J.H. PEGT

are authentic, that the signatory^{ies} currently act 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 signatory^{ies} has 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

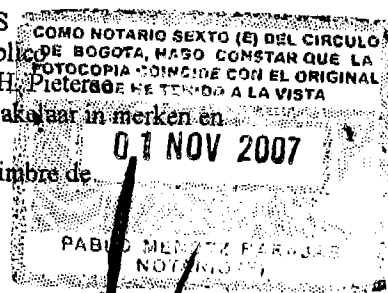
On 30 August 2007



APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 octobre 1961

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



10. Firma
mw. H.H. Verhagen



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/117368 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/47 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 215/20 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61P 5/24 (2006.01)

(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.

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/061972

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05103735.6 4 May 2005 (04.05.2005) EP

(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).

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

(72) Inventors; and

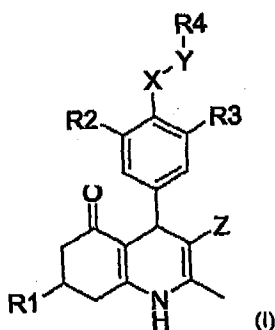
(75) Inventors/Applicants (for US only): GRIMA POVEDA, Pedro, Manuel [ES/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). KARSTENS, Willem, Frederik, Johan [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). TIMMERS, Cornelis, Marius [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

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 THE TREATMENT OF INFERTILITY



(57) Abstract: The present invention relates to 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives according to Formula I, Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl; R², R³ are independently halogen, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (3-4C)alkenyloxy or (3-4C)alkynyloxy; R⁴ is phenyl or (2-5C)-heteroaryl, both substituted with R and optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylthio and (di)(1-4C)-alkylamino. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said derivatives, as well as to the use of these 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives in therapy, more specifically for the treatment of infertility

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
5 derivatives for the manufacture of medicaments for the treatment of infertility.

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
10 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
15 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
20 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
25 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 can 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.

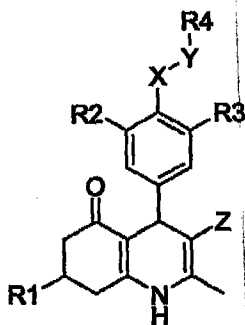
- 5 The FSH receptor is a highly specific target in the ovarian follicle growth process and is exclusively expressed in the ovary. Blocking of the receptor or inhibiting the signalling which is normally induced after FSH-mediated receptor activation will disturb follicle development and thus ovulation and fertility. Low molecular weight FSH antagonists could form the basis for new contraceptives, while low molecular weight FSH agonists can 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

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

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

R^2 , R^3 are independently halogen, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)-alkoxy, (3-4C)alkenyloxy or (3-4C)alkynyloxy;

- 5 R^4 is phenyl or (2-5C)heteroaryl, both substituted with R^7 and optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylthio and (di)(1-4C)alkylamino;

R^7 is H, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulfonyl, (di)(1-4C)alkylamino, R^8R^9 -amino,

- 10 $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonyl, $R^{12}R^{13}$ -amino(1-4C)alkylcarbonylamino, $R^{14}R^{15}$ -amino-(1-4C)-alkyl, R^{16} -oxy, $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonyl(1-4C)alkoxy, R^{19} -oxy(1-4C)alkyl, R^{19} -oxycarbonyl(1-4C)alkyl, $R^{20}R^{21}$ -aminosulfonyl, R^{20} -oxysulfonyl, aminoiminomethyl, (di)(1-4C)alkylaminoiminomethyl or (2-6C)heterocycloalkyliminomethyl, trifluoromethylsulfonyl; R^{23} -oxycarbonyl, R^{23} -carbonyl or $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonyl;

- 15 R^8 is H or (1-4C)alkyl;

R^9 is (1-4C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylcarbonyl, (2-6C)alkenylcarbonyl, (2-6C)-alkynylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkylcarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (3-4C)alkynyloxycarbonyl, (di)(1-4C)alkylaminocarbonyl, (2-6C)heterocycloalkylcarbonyl, (5-8C)alkyl, (3-6C)-cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl, (2-6C)-heterocycloalkyl(2-4C)alkyl or phenylcarbonyl, phenylsulfonyl, phenyl(1-4C)-alkoxy(1-4C)alkylcarbonyl, phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroarylcarbonyl, (2-5C)-heteroarylsulfonyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy or (di)(1-4C)-alkylamino;

R^{10} is H or (1-4C)alkyl;

R^{11} is hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl or (di)-(1-4C)-alkylamino(2-4C)alkyl; or

- 30 $R^{10}R^{11}$ in $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonyl may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;

- R^{12} , R^{13} are independently H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (3-6C)-cycloalkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl-(1-4C)-alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino-(2-4C)alkyl or phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted
5 on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino; or
 $R^{12}R^{13}$ in $R^{12}R^{13}$ -amino(1-4C)alkylcarbonylamino may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or
10 more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;
 R^{14} , R^{15} are independently H, (1-6C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, (3-6C)-cycloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, (di)(1-4C)-alkylamino(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl, (1-6C)-
15 alkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxy-carbonyl, (di)(1-4C)alkylaminocarbonyl, (2-6C)heterocycloalkylcarbonyl or (2-5C)-heteroaryl(1-4C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroarylcarbonyl, phenylcarbonyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl or
20 (1-4C)alkoxy, (di)(1-4C)alkylamino; or
 $R^{14}R^{15}$ in $R^{14}R^{15}$ -amino(1-4C)alkyl may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;
 R^{16} is (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl, (2-4C)-
25 alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, hydroxycarbonyl(1-4C)-alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxy-carbonyl, (3-4C)alkynyloxycarbonyl, (di)(1-4C)alkylaminocarbonyl, (2-6C)heterocycloalkylcarbonyl, or phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from
30 hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino;
 R^{17} , R^{18} are independently H, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)-

- alkoxy(2-4C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino-(2-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(2-4C)alkyl, or phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)-heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano,
- 5 (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino; or
- $R^{17}R^{18}$ in $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonyl(1-4C)alkoxy may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy-(1-4C)alkyl;
- 10 R^{19} is H or (1-6C)alkyl;
- R^{20}, R^{21} are independently H, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkenyl, (1-6C)alkynyl or (1-4C)-alkoxy(1-4C)alkyl; or
- $R^{20}R^{21}$ in $R^{20}R^{21}$ -aminosulfonyl may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents
- 15 selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy-(1-4C)alkyl;
- X is O or N- R^{22} ;
- Y is CH_2 , C(O) or SO_2 ;
- Z is CN or NO_2 ;
- R^{22} is H, (1-4C)alkyl;
- 20 R^{23}, R^{24} are independently H, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl, (2-6C)heterocycloalkyl-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylaminocarbonyl(1-4C)-alkyl or phenylaminocarbonyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroarylaminocarbonyl(1-4C)alkyl, phenyl, (2-5C)heteroaryl, phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally
- 25 substituted at the (hetero)atom 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 and (di)(1-4C)alkylamino; or
- $R^{23}R^{24}$ in $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonyl may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents
- 30 selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy-(1-4C)alkyl; with the proviso that the compounds of formula I wherein X is O, R^4 is phenyl and R^7 is selected from H, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulfonyl, di(1-4C)alkylamino, R^{23} -

oxycarbonyl, R²³-carbonyl and R²³R²⁴-aminocarbonyl, and the compounds of formula I wherein X is O, R⁴ is (2-5C)heteroaryl and R⁷ is H or (di)(1-4C)alkylamino, are excluded.

5 The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives according to the present invention are potent FSH receptor activators and can 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.

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

The term (1-4C)alkyl as used in the definition means a branched or unbranched alkyl group having 1-4 carbon atoms, being methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl.

15 The term (1-6C)alkyl means a branched or unbranched alkyl group having 1-6 carbon atoms, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, n-pentyl and n-hexyl. (1-5C)Alkyl groups are preferred, (1-4C)alkyl being the most preferred.

The term (5-8C)alkyl as used in the definition means a branched or unbranched alkyl group having 5-8 carbon atoms.

20 The term (2-6C)alkenyl means a branched or unbranched alkenyl group having 2-6 carbon atoms, such as ethenyl, 2-butenyl, and n-pentenyl.

The term (2-4C)alkenyl means a branched or unbranched alkenyl group having 2-4 carbon atoms, such as ethenyl, n-propenyl and 2-butenyl.

The term (2-6C)alkynyl means a branched or unbranched alkynyl group having 2-6 carbon atoms, such as ethynyl, propynyl and n-pentynyl.

25 The term (2-4C)alkynyl means an alkynyl group 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 cycloalkylalkyl group, the cycloalkyl group of which has 3-6 carbon atoms with the same meaning as previously defined and the alkyl group having 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

The term (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkylcarbonyl means a cycloalkyl moiety having 3-6 carbon atoms as previously defined, attached to the alkyl moiety, having 1-4 carbon atoms, of an alkylcarbonyl group.

The term (3-6C)cycloalkylcarbonyl means a cycloalkyl group having 3-6 carbon atoms as previously defined, attached to a carbonyl group.

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 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.

The term (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl means a heterocycloalkylalkyl group, the heterocycloalkyl group of which has 2-6 carbon atoms, preferably 3-5 carbon atoms, with the same meaning as previously defined and the alkyl group having 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

The term (2-6C)heterocycloalkyl(2-4C)alkyl means a heterocycloalkylalkyl group, the heterocycloalkyl group of which has 2-6 carbon atoms, preferably 3-5 carbon atoms, with the same meaning as previously defined and the alkyl group having 2-4 carbon atoms.

The term (2-6C)heterocycloalkylcarbonyl means a heterocycloalkylcarbonyl group, the heterocycloalkyl group of which has 2-6 carbon atoms, preferably 3-5 carbon atoms, with the same meaning as defined previously.

The term (2-5C)heteroaryl means a substituted or unsubstituted aromatic group having 2-5 carbon atoms and at least including 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 (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl means a heteroarylalkyl group, the heteroaryl
5 group of which contains 2-5 carbon atoms with the same meaning and preferences as previously defined and the alkyl group contains 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

The term (2-5C)heteroarylaminocarbonyl(1-4C)alkyl means a heteroarylaminocarbonyl
10 group, the heteroaryl group of which contains 2-5 carbon atoms with the same meaning and preferences as previously defined attached to an alkyl group containing 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

The term (2-5C)heteroarylcarbonyl means a heteroarylcarbonyl group, the heteroaryl
group of which contains 2-5 carbon atoms with the same meaning and preferences as previously defined.

15 The term (2-5C)heteroarylsulfonyl means a heteroarylsulfonyl group, the heteroaryl group of which contains 2-5 carbon atoms with the same meaning and preferences as previously defined.

The term (1-6C)alkylcarbonyl means an alkylcarbonyl group, the alkyl group of which contains 1-6 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

20 The term (2-6C)alkenylcarbonyl means an alkenylcarbonyl group, the alkenyl group of which contains 2-6 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

The term (2-6C)alkynylcarbonyl means an alkynylcarbonyl group, the alkyl group of which contains 2-6 carbon atoms with the same meaning as previously defined

The term (1-4C)alkylsulfonyl means an alkylsulfonyl group, the alkyl group of which
25 contains 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

The term (1-4C)alkylthio means an alkylthio group having 1-4 carbon atoms, the alkyl moiety having the same meaning as previously defined.

The term (1-4C)alkoxy means an alkoxy group having 1-4 carbon atoms, the alkyl moiety having the same meaning as previously defined. (1-2C)Alkoxy groups are preferred.

The term (3-4C)alkenyloxy means an alkenyloxy group having 3-4 carbon atoms, the
5 alkenyl moiety having the same meaning as previously defined.

The term (3-4C)alkynyloxy means an alkynyloxy group having 3-4 carbon atoms, the alkynyl moiety having the same meaning as previously defined.

The term (1-4C)alkoxycarbonyl means an alkoxycarbonyl group, the alkoxy group of which contains 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.
10 (1-2C)Alkoxycarbonyl groups are preferred.

The term (3-4C)alkenyloxycarbonyl means an alkenyloxycarbonyl group, the alkenyl group of which contains 3-4 carbon atoms.

The term (3-4C)alkynyloxycarbonyl means an alkynyloxycarbonyl group, the alkynyl group of which contains 3-4 carbon atoms.

15 The term (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl means an alkoxy group, the alkyl group of which contains 1-4 carbon atoms which is attached to an alkyl group having 1-4 carbon atoms.

The term (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl means an alkoxy group, the alkyl group of which contains 1-4 carbon atoms which is attached to an alkyl group having 2-4 carbon
20 atoms.

The term (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl means an alkoxycarbonylalkyl group, the alkyl groups of which contain 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

The term phenyl(1-4C)alkyl means a phenyl group attached to an alkyl group having
25 1-4 carbon atoms as defined previously.

The term phenyl(1-4C)alkoxy(1-4C)alkylcarbonyl means a phenylalkoxy moiety, the alkyl group of which contains 1-4 carbon atoms attached to the alkyl group of a alkylcarbonyl moiety, the alkyl group also containing 1-4 carbon atoms.

The term phenylaminocarbonyl(1-4C)alkyl means a phenylaminocarbonyl group attached to an alkyl group having 1-4 carbon atoms as defined previously.

The term hydroxy(2-4C)alkyl as used herein means an hydroxyalkyl group having 2-4 carbon atoms, the alkyl moiety having the same meaning as previously defined.

- 5 The term hydroxycarbonyl(1-4C)alkyl means a hydroxycarbonylalkyl group, the alkyl group of which contains 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

- 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
10 same meaning as previously defined.

The term (di)(1-4C)alkylaminocarbonyl means a (di)alkylaminocarbonyl group, the (di)alkylamino group of which is as defined previously.

- The term (di)(1-4C)alkylaminocarbonyl(1-4C)alkyl means a (di)alkylaminocarbonyl-alkyl group, the alkyl groups of which contain 1-4 carbon atoms with the same
15 meaning as previously defined.

The term aminocarbonyl(1-4C)alkoxy means an aminocarbonylalkoxy group, the alkyl group of which contains 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

- The term (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl as used herein means an (di)alkylamino
20 group having 1-4 carbon atoms, connected via the amino group to an alkyl group having 2-4 carbon atoms, the alkyl moieties having the same meaning as previously defined.

- The term amino(1-4C)alkylcarbonylamino means an aminoalkylcarbonylamino group, the alkyl group of which contains 1-4 carbon atoms with the same meaning as
25 previously defined.

The term amino(2-4C)alkyl as used herein means an aminoalkyl group having 2-4 carbon atoms, the alkyl moiety having the same meaning as previously defined.

The term (di)(1-4C)alkylaminoiminomethyl as used herein means an alkylaminoiminomethyl group, the amino group of which is monosubstituted or

disubstituted with alkyl groups having 1-4 carbon atoms and having the same meaning as previously defined.

The term (2-6C)heterocycloalkyliminomethyl as used herein means a heterocycloalkyliminomethyl group, the heterocycloalkyl moiety of which is as
5 previously defined.

The term halogen means fluorine, chlorine, bromine or iodine; chlorine, bromine or iodine being 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
10 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
15 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 can be reacted with an organic or a mineral base, like sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide.

20 The invention also 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 are compounds according to formula I wherein R^2 , R^3 is halogen and/or (1-4C)alkoxy.

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

Another aspect of the invention is a compound wherein Z is CN.

In another aspect the invention concerns compounds wherein $X = O$.

The invention also relates to compounds according to general Formula I wherein R^7 is R^8R^9 -amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonyl, $R^{12}R^{13}$ -amino(1-4C)alkylcarbonylamino, $R^{14}R^{15}$ --
30 amino(1-4C)alkyl or $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonyl(1-4C)alkoxy.

In another aspect the invention concerns compounds wherein

R⁸ is H,

R⁹ is (1-4C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)-alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (di)(1-4C)alkylaminocarbonyl, (2-6C)-
5 heterocycloalkylcarbonyl, or phenylcarbonyl, phenyl(1-4C)alkoxy(1-4C)alkylcarbonyl, (2-5C)heteroarylcarbonyl, (2-5C)heteroarylsulfonyl or (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from, halogen or (1-4C)alkoxy;

R¹⁰ is H or (1-4C)alkyl;

10 R¹¹ is hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl or (di)(1-4C)-alkylamino(2-4C)alkyl; or

R¹⁰ and R¹¹ form together with the N to which they are bonded a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl;

15 R¹², R¹³ are independently H, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl or (di)(1-4C)-alkylamino(2-4C)alkyl or phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from halogen; or

20 R¹² and R¹³ form together with the N to which they are bonded a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, both optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl or hydroxy(1-4C)alkyl;

R¹⁴, R¹⁵ are independently H, (1-6C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl-
(1-4C)alkyl, (1-6C)alkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl or
25 (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl or (2-5C)heteroarylcarbonyl, phenylcarbonyl;

R¹⁶ is (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl, (2-4C)-alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl; or
phenyl(1-4C)alkyl or (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the
(hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from halogen or (1-4C)-
30 alkoxy;

R¹⁷, R¹⁸ are independently H, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-
(2-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(2-4C)alkyl; or phenyl(1-4C)alkyl or (2-5C)hetero-

aryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from halogen; or

R¹⁷ and R¹⁸ form together with the N to which they are bonded a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl or hydroxy(1-4C)alkyl.

The invention also relates to compounds according to Formula I wherein R⁷ is R⁸R⁹-amino.

Another aspect of the invention concerns compounds wherein R⁸ is H and R⁹ is (1-4C)alkylsulfonyl.

10 Still another aspect of the invention concerns compounds wherein one or more of the specific definitions of the groups R¹ through R²⁴ 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 derivatives of formula I.

The invention also concerns compounds selected from the group of *N*-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-3,4,5-trimethoxy-benzamide;

N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide;
N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-acetamide;

4-{3-Bromo-4-[3-(3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carbonyl)-benzyloxy]-5-ethoxy-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile;
 3-[Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-*N*-{3-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-propionamide;

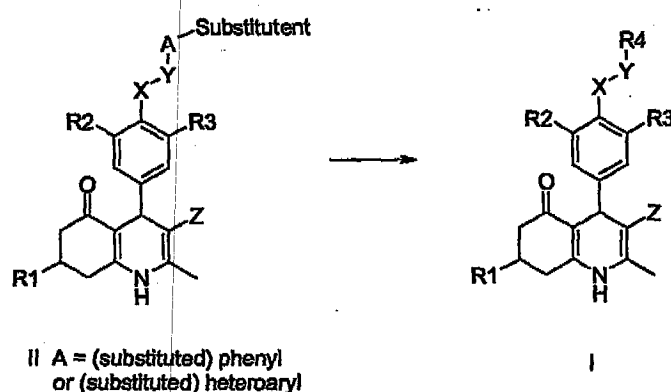
2-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-*N,N*-dimethyl-acetamide;

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

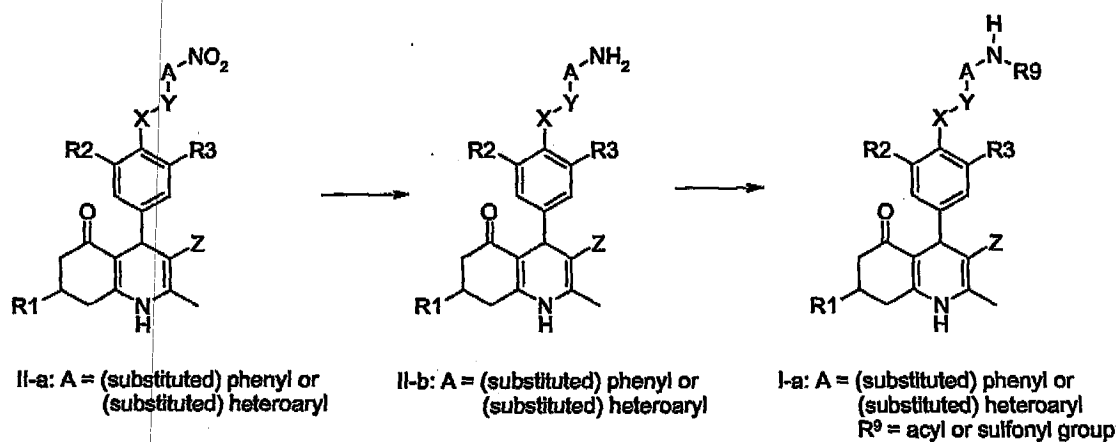
30 Furan-2-carboxylic acid {2-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-amide;

- N*-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-acrylamide;
- Cyclopropanecarboxylic acid {2-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-amide;
- 5 2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-carbamic acid methyl ester;
- 1-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-3-methyl-urea
- {3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-pyridin-2-yl}-carbamic acid methyl ester
- 10 4-(3-Bromo-5-ethoxy-4-{3-[(1*H*-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-benzyloxy}-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile;
- N*-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide;
- 15 {4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-carbamic acid allyl ester;
- 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(1-methanesulfonyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile;
- 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-*N*-methyl-benzamidine;
- 20 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile;
- N*-(2-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenylamino]-methyl}-phenyl)-methanesulfonamide;
- 25 4-{3-Bromo-4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-benzyloxy]-5-ethoxy-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile; or
- N*-{2-[2-Bromo-4-((4*R*,7*S*)-3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-4,5-difluoro-phenyl}-methanesulfonamide

Suitable methods for the preparation of the 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of the invention are outlined below.



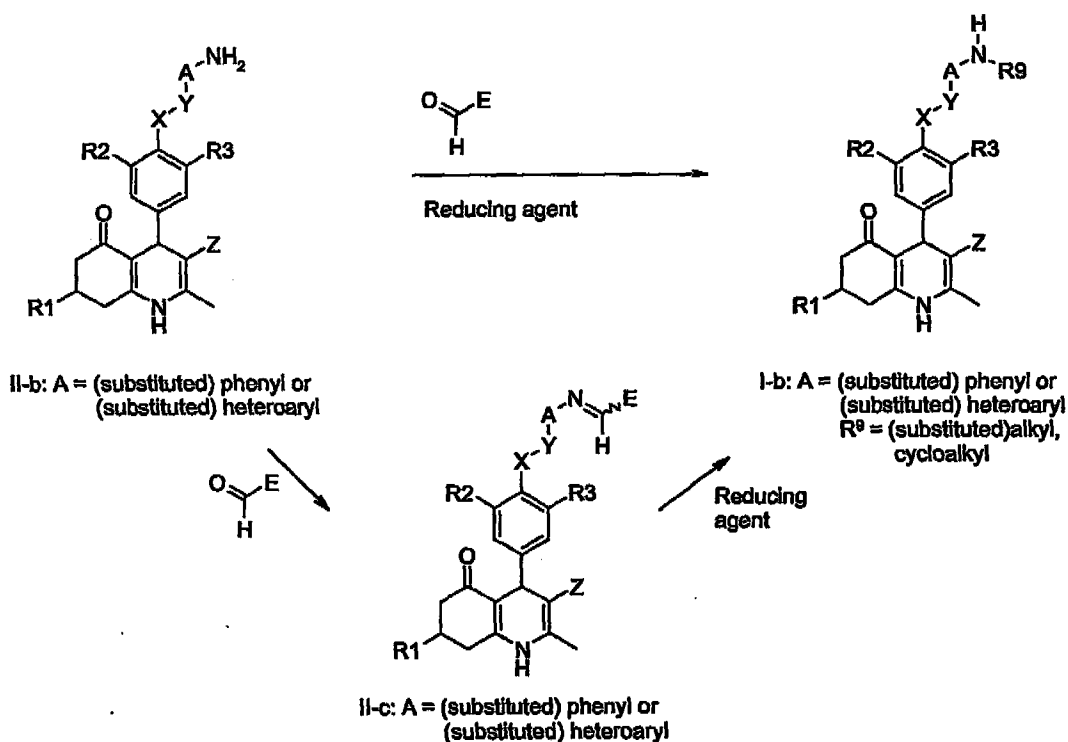
5 The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives I of the present



invention can be prepared starting from appropriately functionalised 1,4-dihydropyridine derivatives of general structure II, wherein R¹, R², R³, X, Y and Z are as previously defined and A is a phenyl or a heteroaryl ring.

- 10 For example, acylation or sulfonylation of compounds of general formula II-b yields compounds of general formula I-a, wherein R¹, R², R³, X, Y and Z are as previously defined, R⁸ is H, R⁹ is an acyl or sulfonyl group and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring.

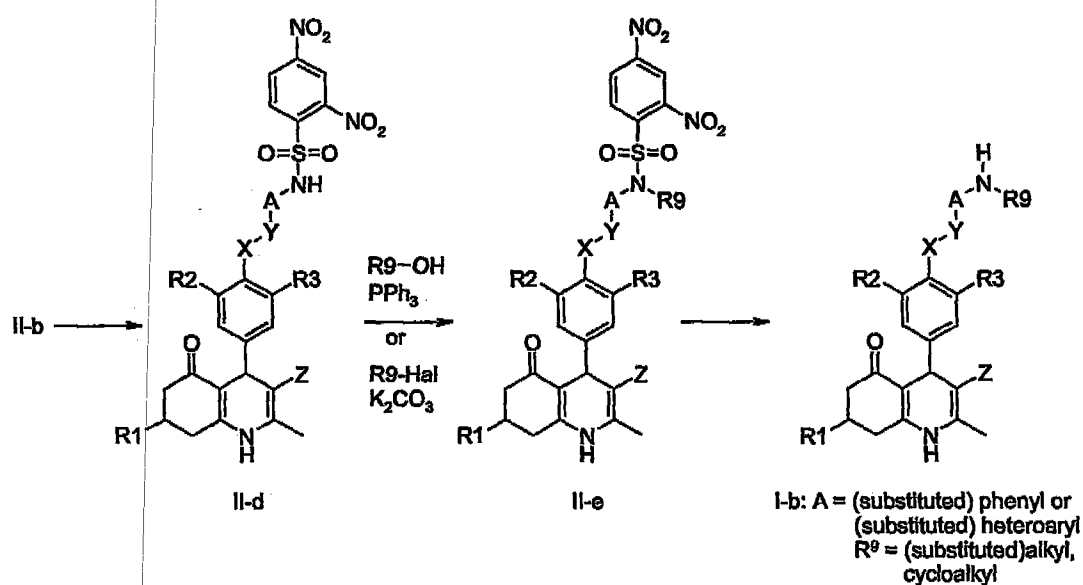
In a typical experiment, compounds II-b are reacted in a solvent, such as dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, ethanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, 1-methyl-pyrrolidin-2-one or pyridine with an appropriately substituted acyl halide, acid anhydride or sulfonyl halide in the presence
5 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 can be obtained by reaction of a (hetero)aromatic carboxylic acid in the presence of a coupling reagent such as diisopropyl carbodiimide (DIC), (3-dimethylaminopropyl)-ethyl-carbodiimide (EDCI),
10 *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 R¹, R², R³, X, Y and Z are as previously
15 defined, R⁹ is a (substituted) alkyl group and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring, can be prepared by reductive alkylation of the amino group with appropriately substituted aldehydes of general formula E-C(O)H (E = alkyl,

cycloalkyl, cycloalkylalkyl, (di)alkylaminoalkyl, heterocycloalkylalkyl, (hetero)aryl, (hetero)arylalkyl) and a suitable reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride. Likewise, appropriately substituted ketones can be used in this procedure. Alternatively, compounds of general formula II-b can be converted to the corresponding (hetero)arylimine II-c upon reaction with appropriately substituted aldehydes of general formula E-C(O)H (see above) by methods known to those skilled in the art, followed by reduction with a reducing agent such as sodium borohydride to give compounds of general formula I-b. In this case, appropriately substituted ketones can be used as well.



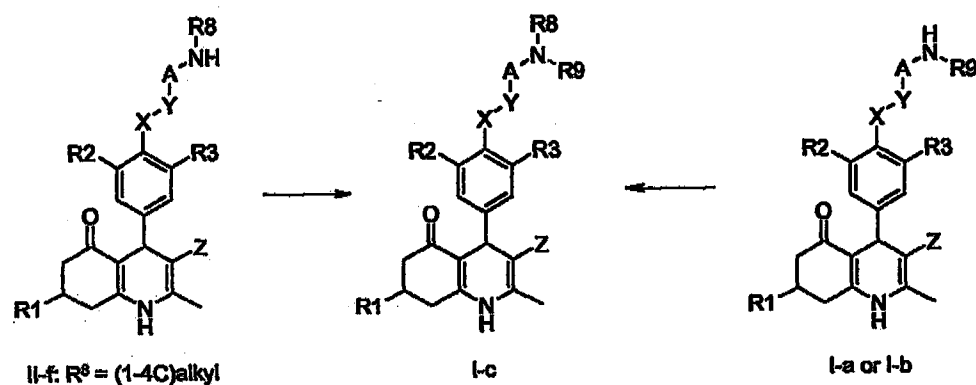
10

Alternatively, compounds of general formula II-b can be converted to 2,4-dinitrobenzenesulfonamide derivatives II-d by sulfonylation with 2,4-dinitrobenzenesulfonyl chloride. The sulfonamide can be alkylated to give compounds of general formula II-e by using art known Mitsunobu reactions with appropriately substituted primary or secondary alcohols of formula R⁹-OH (R⁹ = alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, (di)alkylaminoalkyl, heterocycloalkylalkyl or (hetero)arylalkyl), 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 can be alkylated using alkyl halides of formula R⁹-Hal (Hal = Cl, Br, I) and a suitable base such as K₂CO₃ in a

20

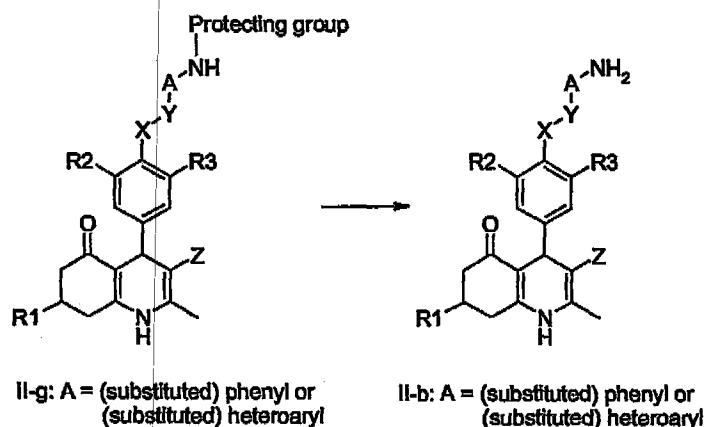
solvent such as *N,N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran or 1,4-dioxane. Cleavage of the N-S sulfonamide bond with a primary amine such as propylamine in a suitable solvent such as dichloromethane then gives compounds of formula I-b. Alternatively, the N-S sulfonamide bond can be cleaved using mercaptoacetic 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.

Compounds of general formula I-c, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , X,Y and Z are as previously defined, R^8 is (1-4C)alkyl and A is a (substituted) (hetero)aryl group, can be prepared from compounds I-a, I-b or II-f. Alkylation of compounds I-a with R^8 -Hal (Hal = Cl, Br, I) or R^8 -OH by the same methods described for the alkylations of compounds II-d yields the desired *N,N*-disubstituted aniline derivatives I-c. Additionally, alkylation of compounds of formula I-b by the same methods described for the reductive alkylation of compounds of formula II-b also yields *N,N*-disubstituted aniline derivatives of formula I-c.



Compounds of general formula II-f, prepared by the same methods described for the synthesis of compounds of formula I-b, can be acylated, sulfonylated or reductively alkylated as described for the preparation of I-a and I-b, respectively, to give compounds of general formula I-c.

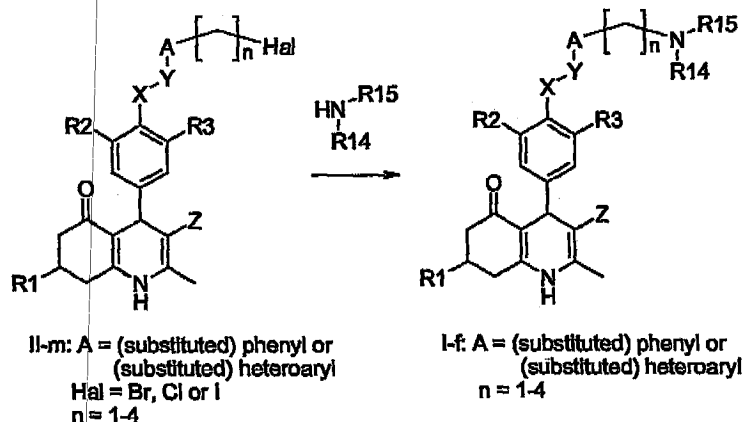
The nitro group in compounds of general formula II-a can be reduced to the corresponding amino group to give compounds of general formula II-b. Typically, compounds II-a are treated with zinc and acetic acid in a suitable solvent such as THF or dioxane at temperatures between 0 °C and reflux temperature. Alternative methods include treatment with iron, SnCl₂ 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-b can be obtained by cleavage of known *N*-protecting groups such as an Allyloxycarbonyl (Alloc), Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl (Fmoc) or *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group in compounds of general formula II-g to give the corresponding derivatives II-b. 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-i, accessible by saponification of corresponding alkyl esters II-h, can be condensed with amines of general structure R¹⁰R¹¹NH using a coupling reagent as described before for the preparation of derivatives I-a to give compounds of formula I-d, wherein R¹, R², R³, R¹⁰, R¹¹, X, Y and Z are as previously defined and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring. A similar coupling method has been described before for the preparation of derivatives I-a. Alternatively, compounds of general formula II-i can be converted to the corresponding acid chlorides II-j by art known methods. Treatment of carboxylic acids of general formula II-i with thionyl chloride or oxalyl chloride and DMF in a suitable solvent such as dichloromethane or toluene gives the corresponding

acid chlorides II-j. Subsequent reaction with amines of general structure $R^{10}R^{11}NH$, optionally in the presence of a suitable tertiary amine base yields compounds of general formula I-d.

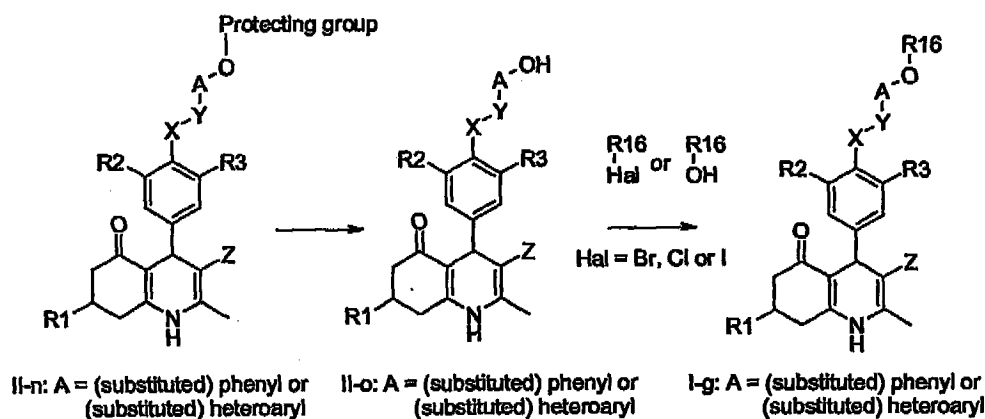
Compounds of general formula I-e, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , X,Y and Z are as previously defined and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring, can be obtained by acylation of compounds of general formula II-b with appropriate acyl halides to give compounds II-k, followed by standard substitution of the chloride or bromide with amines of general formula $R^{12}R^{13}NH$. Additionally, compounds of general formula I-e with a two-carbon spacer between the carbonyl and the $NR^{12}R^{13}$ group can be obtained by acylation of compounds of general formula II-b with α,β -unsaturated acyl chlorides to give compounds of general formula II-l, followed by art known Michael addition reactions with appropriately substituted amines of general formula $R^{12}R^{13}NH$.



Compounds of general formula I-f, 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, can be prepared by alkylation of amines of general formula $R^{14}R^{15}NH$ with halides of general formula II-m, under the agency of a tertiary base such as *N,N*-diisopropyl ethylamine or triethylamine in an appropriate solvent such as *N,N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran or dichloromethane.

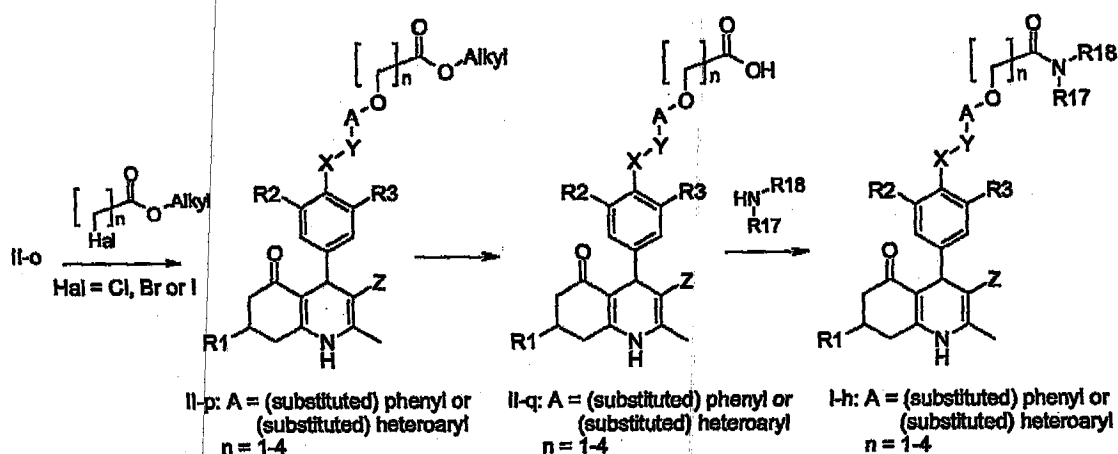
Derivatives of general formula I-g, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{16} , X,Y and Z are as previously defined and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl ring, can

be prepared by alkylation of the hydroxyl group in compounds of general formula II-o with an alkyl halide of general formula R^{16} -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 II-o into aryl ethers of general formula I-g may be accomplished under Mitsunobu-type alkylation conditions. In such a transformation, alkylation of the hydroxyl group in compounds of formula II-o is effected with alcohols of general formula R^{16} -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.



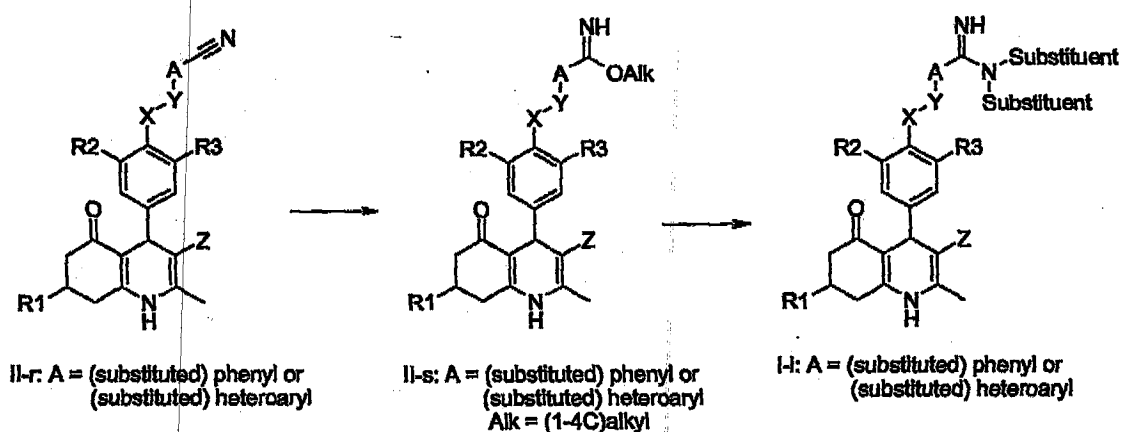
Derivatives of general formula II-o can be obtained by cleavage of the hydroxyl-protecting group in compounds of general formula II-n. Suitable protective groups, well-known to those skilled in the art, are the tetrahydropyranyl (THP) or *tert*-butyl dimethylsilyl (TBS) protective groups. Cleavage of 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 can 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 the present invention with general formula I-h can be prepared by condensation of derivatives II-q with amines of general formula $R^{17}R^{18}NH$ under the agency of a coupling agent and a tertiary amine base, as described e.g. for the



- preparation of derivatives of general formula I-d. The requisite derivatives of formula I-q are accessible in a two-step synthetic protocol from compounds of general formula II-o, i.e. alkylation of the phenolic moiety with an appropriate halogenated alkyl ester to obtain derivatives of formula II-p, followed by acid or base-mediated cleavage of the ester function, well known to those skilled in the art.

- 10 Derivatives of general formula I-i are accessible from nitriles of general formula II-r by the art known Pinner amidine synthesis. This synthetic procedure comprises the selective conversion of the nitrile function on the (hetero)aryl ring of derivatives II-r



into imidates II-s by treatment with an appropriate acid such as hydrochloric acid, using a suitable alcohol as a solvent, optionally in the presence of cosolvents such as

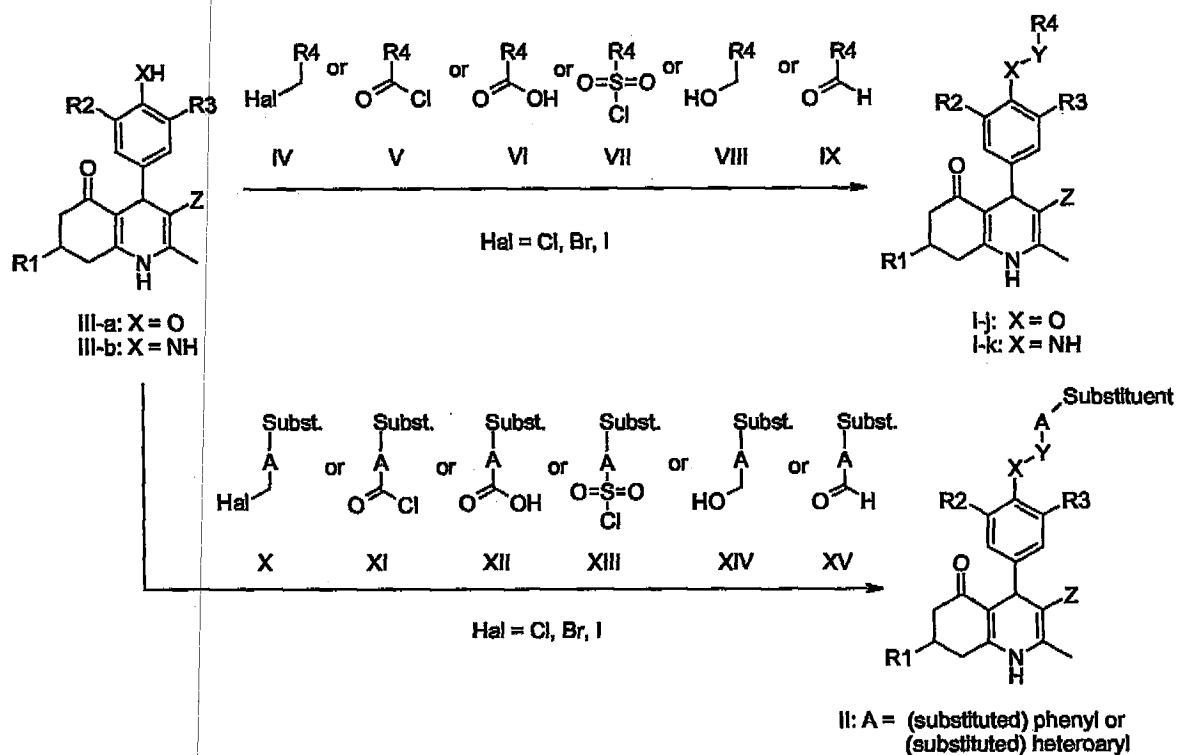
1,4-dioxane or diethyl ether, at ambient or elevated temperature. Reaction with the appropriate acyclic or cyclic amine yields the amidine derivatives I-i. Related amidine formations are well known to those skilled in the art. For example, see: J. Med. Chem. 42 (1999) 5415-5425, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 697-700, J. Org. Chem. 62
5 (1997), 8449-8454.

Compounds of general formula III-a wherein X is O can be used to prepare compounds I-j, wherein R¹, R², R³, R⁴, Y and Z are as previously defined and X is 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 R⁴ is as
10 previously defined. In a typical experiment, compounds III-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 IV, acyl chloride of formula V, or sulfonyl chloride of formula VII in the presence of a base such as
15 triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA), 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-j, respectively.

Alternatively, *O*-alkylated compounds of general formula I-j in which Y is CH₂ can be
20 obtained by using art known Mitsunobu reactions with alcohols of formula VIII, 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.

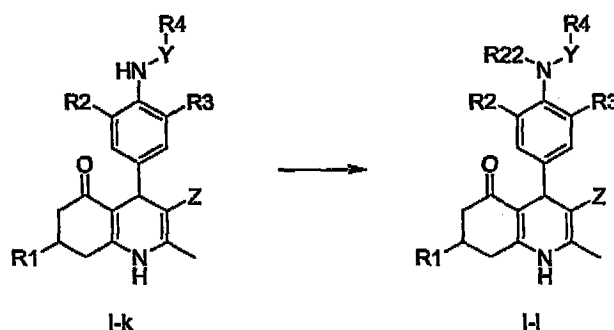
Additionally, *O*-acylated compounds of general formula I-j, wherein Y is C(O) can be
25 obtained by reaction of a (hetero)aromatic carboxylic acid of formula VI in the presence of a coupling reagent such as diisopropyl carbodiimide (DIC), (3-dimethylaminopropyl)-ethyl-carbodiimide (EDCI), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium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

Likewise, compounds of general formula I-k can be prepared from compounds III-b by *N*-alkylation, *N*-acylation or *N*-sulfonylation using the same methods described for the



synthesis of compounds I-j using the reagents of formula IV-X. Additionally, compounds of general formula I-k in which Y is CH₂ can be prepared by reductive amination of (hetero)aromatic aldehydes of formula IX with compounds III-b and a suitable reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride.

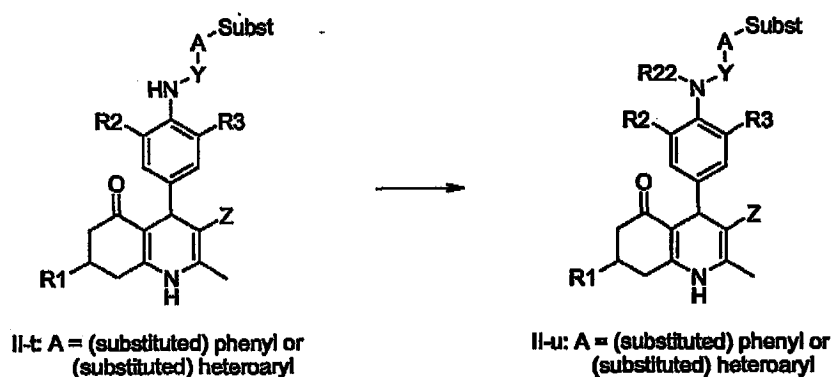
Alternatively, compounds of general formula III-b can be converted to the corresponding benzimine upon reaction with (hetero)aromatic aldehydes IX by methods known to those skilled in the art, followed by reduction with a reducing agent



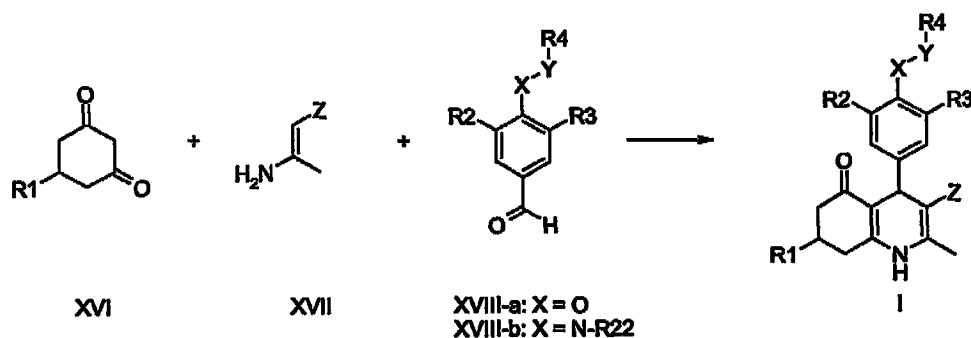
such as sodium borohydride to give compounds I-k in which $Y = CH_2$.

Compounds of general formula I-k wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and Z are as previously defined and X is NH can be *N*-alkylated by the same methods as described for the preparation of derivatives I-b to afford compounds of general formula I-l, wherein R^{22} is a (1-4C)alkyl group.

Compounds of general formula II are also accessible from derivatives of general formula III-a and III-b using the same methods as described for the preparation of compounds of general formula I-j and I-k using reagents of formula X-XV.



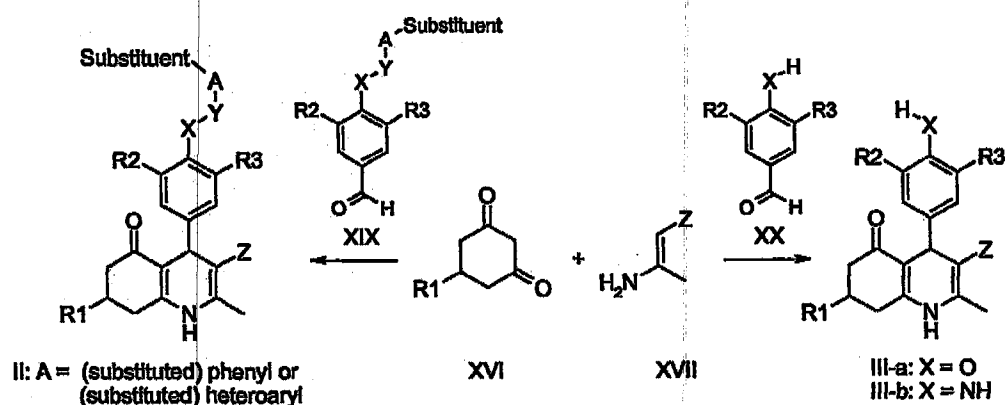
Similar to the *N*-alkylations of compounds of general formula I-k to give I-l, compounds of general formula II-t, wherein R^1 , R^2 , R^3 and Z are as previously defined and A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heteroaryl can be *N*-alkylated to give compounds of general formula II-u, wherein R^{22} 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, can also be prepared starting from cyclohexane-1,3-diones of general formula XVI, enamines of general formula XVII and benzaldehydes of general formula XVIII-

a-b, by the well-documented three component Hantzsch-type cyclo-condensation reaction.

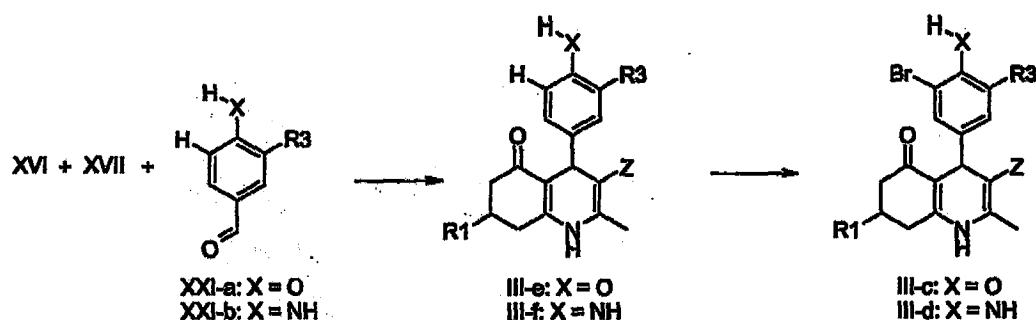
Related Hantzsch-type cyclo-condensation reactions can be found in: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 1481-1484, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2002) 1141-1156, Synlett (2002) 89-92, Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232, Drug Dev. Res. 51 (2000) 233-243, J. Med. Chem. 42 (1999) 1422-1427, *ibid.* 5266-5271, *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 II and III-a-b are also prepared by the previously mentioned Hantzsch-type cyclo-condensation, by using substituted benzaldehydes of general formula XIX or XX, respectively.

Compounds of general formula III-c-d in which R² is Br can also be obtained by *ortho*-bromination of phenols or anilines, which are well known to those skilled in the art. Thus, compounds of formula III-e-f afford compounds of formula III-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 can 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.

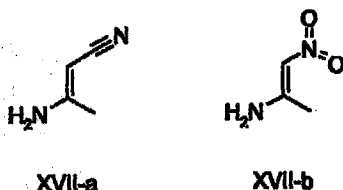


Compounds of general formula III-e-f are prepared by the aforementioned Hantzsch reaction using benzaldehydes of general formula XXI-a-b.

- 5 Compounds of general formula IV to XV are either commercially available, documented in literature or readily synthesized by those skilled in the art.

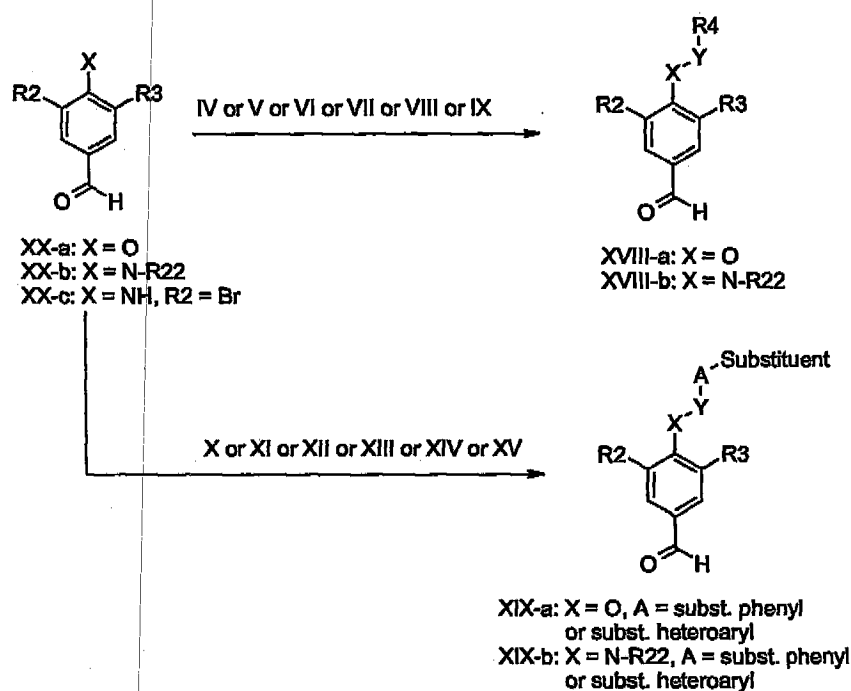
The substituted cyclohexane-1,3-diones of general formula XVI are commercially available or can be prepared by literature procedures. Relevant examples are found in: J. Med. Chem. 43 (2000) 4678-4693, Tetrahedron 56 (2000) 4753-4758, J. Med. Chem.

- 10 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.

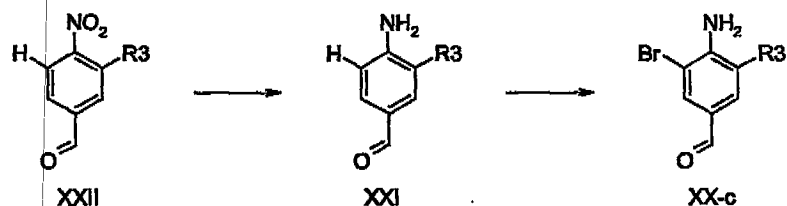


The compound of formula XVII-a is commercially available and compound XVII-b can be prepared by art-known methods, see for example: Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232.

- 15 Benzaldehydes of general formula XVIII-a, wherein R², R³, R⁴ and Y are as previously defined and X = O, are readily prepared from benzaldehydes of general formula XX-a using the same methods as described for the conversion of compounds of formula III-a to I-j. Likewise compounds of general formula XVIII-b are prepared from XX-b using the same methods as described for the conversion of compounds of formula III-b to I-k.



Benzaldehydes of general formula XX-a and XX-b are commercially available or can be prepared according to literature procedures: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (2000) 1119-1124, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 4 (1993) 419-420, Synth. Commun. 20
 5 (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,
 10 benzaldehydes of general formula XX-c wherein R² is bromide and X is N-H can be obtained by bromination of compounds of general formula XXI using the same procedures described for the conversion of compounds of general formula III-f to III-d.

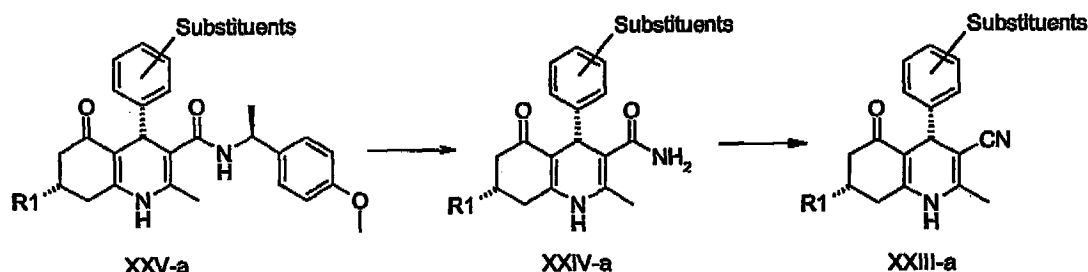


Compounds of general formula XXI are easily prepared from compounds of general formula XXII using the same reduction methods that were described for the preparation of compounds of general formula II-b from II-a. Compounds of general formula XXII

are commercially available, reported in literature or can be readily be prepared by those skilled in the art.

Similarly, derivatives of general formula XIX-a-b are accessible from compounds XX-a-b upon reaction with compounds X to XV, as previously described for the preparation of derivatives XVIII-a-b.

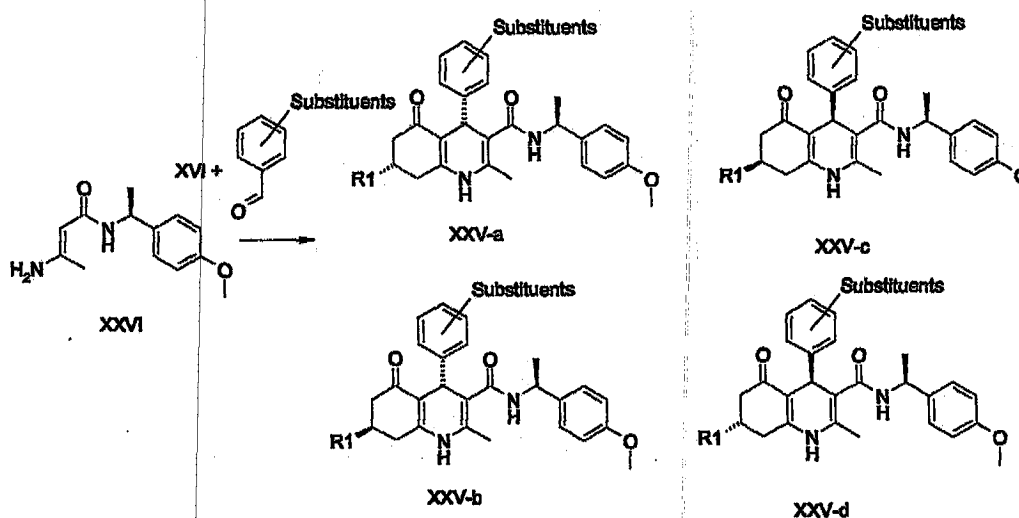
The compounds of the present invention possess at least two chiral carbon atoms and may therefore be obtained as pure enantiomers, or as a mixture of enantiomers, or as a mixture of diastereomers. Methods for obtaining the pure enantiomers are well known in the art, *e.g.* crystallization of salts which 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.



Additionally, enantiomerically pure hexahydroquinoline derivatives of general formula XXIII may be obtained in enantiomerically pure form by dehydration of enantiomerically pure amides XXIV 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 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 general formula XXIII may then be converted – if necessary – to compounds of general formula I by the syntheses outlined above. Amides of general formula XXIV can be prepared by cleavage of the chiral benzyl group of amides of general formula XXV (indicated for XXV-a). This reaction can be effected by stirring with an acid such as trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Compounds of general formula XXV are obtained by a Hantzsch-type cyclocondensation as described previously, starting from XVI, enamine XXVI and an appropriately substituted benzaldehyde. This reaction gives a mixture of 4 stereoisomers of general formulas XXVa-d which may be separated by chromatographic techniques, such as flash column chromatography using silica gel and/or HPLC.

Enamine XXVI can be prepared by methods known to those of skill in the art in two steps from the commercially available (S)-1-(4-Methoxy-phenyl)-ethylamine and diketene or 2,2,6-trimethyl-1,3-dioxin-4-one.



10

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.

20

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).

- 5 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
- 10 expression systems are all, by now, well known in the art. Portions, or all, of the DNA encoding the desired protein can 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 can be provided to the DNA coding sequences. As is well known, expression systems are
- 15 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.

- 20 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.

- 25 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
5 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
10 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
15 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.

Compositions include e.g. those suitable for oral, sublingual, subcutaneous,
20 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
25 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
30 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
5 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 infertility.

10 The invention is illustrated by the following 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 =
15 9-fluorenylmethoxycarbonyl, Fmoc-Cl = 9-fluorenylmethoxycarbonylchloride, Alloc = allyloxycarbonyl, 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 TFA salt, the acid was added in an appropriate
20 amount 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:

25 Method 1: Column: 5 μ m Luna C-18(2) 150 $\times$ 4.6 mm; flow: 1 ml/min; detection: 210 nm; column temperature: 40 $^{\circ}$ C; solvent A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v); solvent B: CH₃CN; 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).

30 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).

24
24

Method 3: Identical to method 1, except for the gradient used: Gradient: solvent A/B/C = 35/60/5 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 4: 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 5: Identical to method 1, except for the gradient used: Gradient: solvent A/B/C = 75/25/0 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).

10 Method 6: 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).

Method 7: Identical to method 1, except for the gradient used: Gradient: solvent A/B/C = 70/30/3 to 40/60/3 (v/v/v) in 30.00 min, then constant for an additional 10.00 min at
15 A/B/C = 0/100/3 (v/v/v).

Method 8: Column: 3 μ m Luna C-18(2) 100 $\times$ 2 mm (Phenomenex); flow: 0.25 ml/min; detection: 210 nm; column temperature: 40 $^{\circ}$ C; solvent A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v); solvent B: CH₃CN; gradient: solvent A/B = 65/35 to 10/90 (v/v) in 30.00 min, in 2.00 minutes to A/B = 0/100 (v/v), then constant for an additional 8.00 min at A/B = 0/100
20 (v/v), then in 1.00 minute to A/B = 65/35 (v/v) and finally constant for an additional 15.00 min at A/B = 65/35 (v/v).

Method 9: Column: Chiralpak AD-H 25 $\times$ 0.46 cm; detection: Chirality (+/-) and 210 nm; Conditions : isocratic heptane/isopropylalcohol 80/20 (v/v).

25 The diastereomeric ratio (Diast. 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.

Preparative HPLC-purifications were performed on a Luna C-18(2) column (5 μ m)
30 (150 $\times$ 21.2 mm) with water/acetonitrile mixtures, optionally in the presence of 0.1% aqueous TFA, using the indicated gradient: Flow: 20 ml/min: Detection: 210 nm:

Example 1*N*-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-3,4,5-trimethoxy-benzamide(a). 3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-nitro-benzyloxy)-benzaldehyde

- 5 A mixture of 3-nitrobenzylbromide (2 g), 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde (2.06 g), K₂CO₃ (2.55 g) and Bu₄NI (186 mg) in DMF (50 ml) was stirred at 60°C for 2 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from heptane.

- 10 Yield: 2.98 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 380/382

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

A mixture of the product of example 1a (2g), 3-aminocrotonitrile (431 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (810 mg) in ethanol (20 ml) was stirred at 80°C for 4 h.

- 15 The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 1/1 (v/v) as eluent.

Yield: 2.7 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 580/582

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

- 20 SnCl₂ (1.62 g) was added to a solution of the product of example 1b (500 mg) in ethanol (10 ml). After stirring for 18 h, the reaction mixture was poured in water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated and washed with 0.5N NaOH and water, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*.

Yield: 440 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 550/552

- 25 (d). *N*-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-3,4,5-trimethoxy-benzamide

A mixture of the product of example 1c (44 mg), 3,4,5-trimethoxybenzoylchloride (39 mg) and DIPEA (70 µl) in dichloromethane (10 ml) was stirred for 18 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (0 → 90% acetonitrile). Yield: 39 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 744.4/746.4; anal. HPLC: Rt = 20.73 min 1 (method 1)

25

Example 2

N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-3,3-dimethyl-butamide

- Acylation of the product described in example 1c (44 mg) with 3,3-dimethyl-butryl chloride (16 mg) was performed according to the method described in example 1d.
5 Yield: 36 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 648/650$; anal. HPLC: $R_t = 22.58$ min (method 1)

Example 3

N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide

- 10 (a). 2-Bromo-N-{3-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-acetamide

- Bromoacetyl chloride (600 μ l) in dichloromethane (5 ml) was added dropwise to a solution of the product of example 1c (1.32 g) and DIPEA (2.1 ml) in dichloromethane (25 ml). After stirring for 4 h, the reaction mixture was washed with water. The organic
15 layer was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 900 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 670/672/674$

(b). N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide

- 20 A mixture of the product of example 3a (50 mg) and 4-picolylamine (81 mg) in dichloromethane/THF = 4:1 (v/v) (2.5 ml) was stirred for 18 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water and brine. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (0 $\rightarrow$ 90% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 17.9 mg (as
25 TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 698.4/700.4$; anal. HPLC: $R_t = 8.85$ min (diast1), $R_t = 9.07$ min (diast2) (method 2)

Example 4

N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-(cyclopentyl-methyl-amino)-acetamide

- 30 Reaction of the product described in example 3a (50mg) with cyclopentyl-methylamine (74 mg) was performed according to the method described in example 3b. Yield: 53 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 689/691$; anal. HPLC: $R_t = 13.45$ min (diast1), $R_t = 13.72$ min (diast2) (method 2).

Example 5

N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-acetamide

- 5 Reaction of the product described in example 3a (50mg) with 2-piperazin-1-yl-ethanol (98mg) was performed according to the method described in example 3b. Yield: 41 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 720/721$; anal. HPLC: $R_t = 10.40$ min (diast1) $R_t = 10.67$ min (diast2) (method 2).

Example 6

- 10 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamide

(a). 3-(2-Bromo-6-ethoxy-4-formyl-phenoxy-methyl)-benzoic acid methyl ester

- Alkylation of 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde (2 g) with 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester (2.06 g) was performed according to the method described in
15 example 1a. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 7/3 (v/v) as eluent. Yield: 2.42 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 393/395$

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

- The title compound was prepared according to the method described in example 1b
20 starting from the product of example 6a (2.4 g), 3-aminocrotonitrile (504 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (947 mg). Yield: 2.96 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 593/595$

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

- A mixture of the product of example 6b (2.96 g) and 2N NaOH (5 ml) in dioxane (100
25 ml) was stirred for 3 days. The reaction mixture was poured in water followed by addition of 4N HCl until pH 2 and extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 3.0 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 579/581$

- (d). 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamide
30

A mixture of the product of example 6c (90 mg), 2-ethylamino-ethanol (49 μ l) and TBTU (82 mg) in dichloromethane (5 ml) was stirred for 4h. The reaction mixture was washed with sat. $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was

26
26

purified by preparative HPLC (0 → 90% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 43 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 650/652; anal. HPLC: R_t = 19.96 min (diast 1), R_t = 20.22 min (diast 2) (method 2). Diast. ratio: 3:1

Example 7

- 5 4-{3-Bromo-4-[3-(3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbonyl)-benzyloxy]-5-ethoxy-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

Coupling of the compound described in example 6c with 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (47 μ l) and TBTU (82 mg) was performed according to the method described in example 6d. Yield: 61 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 644/646; anal. HPLC: R_t = 23.48 min (diast 1), R_t = 23.75 min (diast 2) (method 2) Diast. ratio: 3:1

10

Example 8

{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-acetic acid *tert*-butyl ester

(a). 3-Bromomethyl-phenol

- 15 At 0 °C and under a nitrogen atmosphere carbontetrabromide (28.05 g) was added over a period of 20 min to a suspension of 3-hydroxybenzylalcohol (7 g) and triphenylphosphine (22.18 g) in dichloromethane (250 ml). After stirring for 1 h at 0°C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 2/1 (v/v) as eluent. Yield: 10 g. MS-ESI: $[M-H]^-$ = 184.8/186.8
- 20

(b). 2-(3-Bromomethyl-phenoxy)-tetrahydro-pyran

- At 0°C 3,4-dihydro-2H-pyran (9.8 ml) and a catalytic amount of pyridinium-*p*-toluenesulfonate were added to a solution of the product of example 8a (10 g) in dichloromethane (300 ml). After stirring for 1.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 4/1 (v/v). Yield: 13.6 g.
- 25

(c). 3-Bromo-5-ethoxy-4-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-benzyloxy]-benzaldehyde

- 30 Alkylation of 3-ethoxy-4-hydroxy-5-bromo-benzaldehyde (11.19 g) with the product of example 8b (13.6 g) was performed according to the method described in example 1a. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 3/1 (v/v) as eluent. Yield: 17.8 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 435/437

(d). 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-benzyloxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

The title compound was prepared according to the method described in example 1b, using the product of example 8c (5.5 g), 3-aminocrotonitrile (1 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (1.95 g). Yield: 6.4 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 635.4/637.4$

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

Oxalic acid was added to a solution of the product of example 8d (6.4 g) in methanol (135 ml) and water (15 ml) to pH 2. After stirring at 55°C for 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with water, sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 5.5 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 551.2/553.2$

(f). {3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-acetic acid tert-butyl ester

A mixture of the product of example 8e (100 mg), tert-butyl bromoacetate (105 mg) and CsCO₃ (355 mg) in dioxane (7 ml) was stirred at 80°C under a nitrogen atmosphere for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water, sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (50 → 100% acetonitrile). Yield: 34.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 665.4/667.4$; anal. HPLC: Rt = 10.16 min (diast1), 10.55 min (diast2) (method 3) Diast. ratio: 5:1

Example 9

N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-(3-pyrrolidin-1-yl-propylamino)-acetamide

Reaction of the product described in example 3a (100mg) with 3-pyrrolidin-1-yl-propylamine (191 mg) was performed according to the method described in example 3b. Yield: 32 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 718.6/720.6$; anal. HPLC: Rt = 7.24 min (method 2).

Example 10

{3-(Benzyl-methyl-amino)-N-{3-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-propionamide

(a). N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-acrylamide

To a solution of the product of example 1c (1.5 g) in dichloromethane was added acryloylchloride (222 μ l) and DIPEA (2.38 ml). After stirring for 18 h, the reaction mixture was washed with water. The organic layer was separated, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 1.65 g. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 604.2/606.2$

- 5 (b). 3-(Benzyl-methyl-amino)-N-{3-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-propionamide

A mixture of the product of example 10a (150 mg) and N-methyl-benzylamine (300 mg) in THF (2.5 ml) was stirred for 18 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with water. The organic
10 layer was separated, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (10 $\rightarrow$ 90% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 34 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 725.4/727.4$; anal. HPLC: $\text{Rt} = 14.32$ min (diast1), $\text{Rt} = 14.58$ min (diast2) (method 2)

Example 11

- 15 3-[Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-N-{3-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-propionamide

The title compound was obtained according to the method described for example 10b, starting from Bis-(2-methoxy-ethyl)-amine (319 mg) and the product of example 10a
20 (150 mg). Yield: 30 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 737.4/739.4$; anal. HPLC: $\text{Rt} = 13.24$ min (method 2).

Example 12

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

- 25 A mixture of the product of example 8e (100 mg), 2-picolychloride hydrochloride (31.2 mg) and CsCO_3 (124 mg) in DMF (7 ml) was stirred at 60°C under a nitrogen atmosphere for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water, sat. NaHCO_3 and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (0
30 $\rightarrow$ 100% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 19.6 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 642.1/644.1$; anal. HPLC: $\text{Rt} = 17.24$ min (method 2).

Example 13

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

The title compound was obtained according to the method described for example 12, starting from 4-fluoro-benzylbromide (23.7 μ l) and the product of example 8e (100 mg). The residue was purified by preparative HPLC (50 $\rightarrow$ 100% acetonitrile). Yield: 58.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 659.2/661.2$; anal. HPLC: $R_t = 14.38$ min (diast1), $R_t =$
5 14.90 min (diast2) (method 3). Diast. ratio: 5:1

Example 14

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

The title compound was obtained according to the method described for example 12,
10 starting from 2-diethylaminoethylchloride hydrochloride (32.7 mg) and the product of example 8e (100 mg). The residue was purified by preparative HPLC (0 $\rightarrow$ 100% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 62.9 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 650.4/652.4$; anal. HPLC: $R_t = 13.35$ min (diast 1), $R_t = 13.70$ (diast 2) (method 2).

Example 15

15 2-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-N,N-dimethyl-acetamide

The title compound was obtained according to the method described for example 12, starting from 2-chloro-N,N-dimethylacetamide (19.6 μ l) and the product of example 8e (100 mg). The residue was purified by preparative HPLC (0 $\rightarrow$ 100% acetonitrile).
20 Yield: 53.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 636.4/638.4$; anal. HPLC: $R_t = 20.44$ min (diast1), $R_t = 20.77$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 5:1

Example 16

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

25 A mixture of the product of example 8e (100 mg), 2-methoxyethanol (29 μ l), diethylazodicarboxylate (57 μ l) and triphenylphosphine polymer bound (122 mg) in dichloromethane (6 ml) was stirred under a nitrogen atmosphere for 54 h. The reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (50 $\rightarrow$ 100% acetonitrile). Yield: 15 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ =$
30 609.2/611.2; anal. HPLC: $R_t = 7.66$ min (method 3).

Example 17

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

28
28

(a). {3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-acetic acid

A mixture of the compound of example 8f (620 mg) in dichloromethane (45 ml) and trifluoroacetic acid (5 ml) was stirred for 4 h. The reaction mixture was diluted with
5 dichloromethane, washed with water and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 553 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 609.2/611.2

(b). 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-benzyloxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

10 Coupling of the compound described in example 17a (79 mg) with morpholine (34 µl) and TBTU (62 mg) was performed according to the method described in example 6d. Yield: 50.5 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 678.4/680.4; anal. HPLC: Rt = 16.29 min (diast1), Rt = 16.65 (diast2) (method 1). Diast. ratio: 5:1

Example 18

15 2-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-N-thiophen-2-ylmethyl-acetamide

Coupling of the compound described in example 17a (75 mg) with 2-thiophenemethylamine (38 µl) and TBTU (59 mg) was performed according to the method described in example 6d. The residue was purified by preparative HPLC (40 →
20 100% acetonitrile). Yield: 45.7 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 704.4/706.4; anal. HPLC: Rt = 6.96 min (method 3).

Example 19

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

25 (a). 3-Bromo-5-ethoxy-4-(2-nitro-benzyloxy)-benzaldehyde

Alkylation of 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (5 g) with 2-nitrobenzylbromide (4.85 g) was performed according to the method described in example 1a. Yield: 7.88 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 380/382

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

The title compound was prepared according to the method described in example 1b starting from the product of example 19a (7.88 g), 3-aminocrotonitrile (1.7 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (3.2 g). Yield: 8.54 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 580.2/582.2

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

At 0°C Zinc dust (9.01 g) was added portion wise to a solution of the product of example 19c (6.9 g) and acetic acid (5.9 ml) in THF (150 ml). After stirring at 0°C for 1 h and at room temperature for 2 h, the reaction mixture was filtered, diluted with dichloromethane and washed with sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 3.66 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 550.2/552.2

(d). 2-Bromo-N-{2-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-acetamide

Reaction of bromoacetyl chloride (0.546 ml) with the product of example 19c (1.2 g) was preformed according to the method described for example 3a. Yield: 1.36 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 626.2/628.2

(e). N-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide

A mixture of the product of example 19d (136 mg) and pyrrolidine (181 µl) in THF (5 ml) was stirred for 54 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water, sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (10 → 100% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 51.8 mg (as TFA salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 661.4/663.4; anal. HPLC: Rt = 13.58 (method 2)

Example 20

N-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-acetamide

The title compound was prepared according to the method described in example 19e starting from the product of example 19d (136 mg) and *N,N,N*-trimethyl-ethane-1,2-diamine (277 µl). Yield: 41 mg (as TFA salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 690.4/692.4 ; anal. HPLC: Rt = 12.14 min (diast 1), Rt = 12.46 (diast 2) (method 2). Diast. ratio: 7:1

Example 21

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

(a). 5-Bromo-2-methylsulfonyl-pyrimidine-4-carboxylic acid

29
29

At 5°C triethylamine (16.9 ml) was added dropwise to a solution of mucobromic acid (10.31 g) and 2-methyl-isothiourea (11.13 g) in water (200 ml). After stirring at 5°C for 3 h, the reaction mixture was allowed to warm up (room temperature) and stirring was continued for another 54 h. The reaction mixture was acidified with conc. HCl (33%).

5 The title product was obtained by filtration. Yield: 4.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 249/251$

(b). 2-Methylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylic acid

The product of example 21a (517 mg) in methanol (25 ml) was hydrogenated in a PARR apparatus in the presence of KOH (260 mg) and 10% Pd on BaSO₄ (260 mg) for 4 h. The reaction mixture was filtered over decalite and washed with methanol (warm).

10 The filtrate was concentrated to 50% of its volume followed by addition of conc. HCl (33%) to pH 1. The precipitate (KBr) was filtered off and the mother liquor was concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from dioxane. Yield: 200 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 170$

(c). 2-Methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-methanol

15 At 0°C oxalyl chloride (295 µl) was added to a solution of DMF (91.2 µl) in dichloromethane (2 ml). After stirring at 0°C for 1 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (2 ml) and THF (3 ml), followed by portion wise addition of the product of example 21b (200 mg) at 0°C in a nitrogen atmosphere. After stirring at 0°C for 15 min, the reaction mixture was cooled
20 (-78°C) and 2M NaBH₄ in DMF (590 µl) was added. After stirring at -20°C for 3 h, the reaction mixture was quenched with 2N HCl and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water and the remaining solution was adjusted to pH 11 with 2N NaOH, followed by extraction with dichloromethane. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 180 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ =$
25 156

(d). 3-Bromo-5-ethoxy-4-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-ylmethoxy)-benzaldehyde

A mixture of the product of example 21c (180 mg), 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde (289 mg), triphenylphosphine polymer bound (393 mg) and diethylazodicarboxylate (186 µl) in dichloromethane (25 ml) was stirred for 18 h. The
30 reaction mixture was filtered off and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 3/2 (v/v) as eluent.

Yield: 98 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 383/385$

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

The title compound was prepared according to the method described in example 1b starting from the product of example 22d (49 mg), 3-aminocrotonitrile (11 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (20 mg). The residue was purified by preparative HPLC (0 → 100% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 24 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 583.2/585.2; anal. HPLC: R_t = 25.06 min (diast1), R_t = 25.51 min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 4:1

Example 22

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

- 10 A mixture of the product of example 19c (100 mg), 2-furoylchloride (36 μ l) and DIPEA (159 μ l) in dichloromethane (5 ml) was stirred for 16 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. NaHCO_3 . The organic layer was separated, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (20 → 100% acetonitrile). Yield: 67 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 644.4/646.4; anal. HPLC: R_t = 20.19 min (method 1).

Example 23

N-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-acrylamide

- 20 Reaction of the product of example 19c (100 mg) with acryloylchloride (29 μ l) in the presence of DIPEA (159 μ l) was performed according to the method described in example 22. Yield: 51.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 604.4/606.4; anal. HPLC: R_t = 19.01 min (diast1), R_t = 19.42 min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 9:1

Example 24

- 25 Cyclopropanecarboxylic acid {2-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-amide

Reaction of the product of example 19c (100 mg) with cyclopropanecarbonylchloride (33 μ l) in the presence of DIPEA (159 μ l) was performed according to the method described in example 22. Yield: 52.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 618.2/620.2; anal. HPLC: R_t = 20.30 min (diast1), R_t = 20.71 min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 7:1

30 Example 25

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

30
50

Reaction of the product of example 19c (100 mg) with methylchloroformate (28 μ l) in the presence of DIPEA (159 μ l) was performed according to the method described in example 22. Yield: 65.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 608.2/610.2$; anal. HPLC: $R_t = 21.37$ min (diast1), $R_t = 21.87$ min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 11:1

5 **Example 26**

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

Reaction of the product of example 19c (100 mg) with isobutyl chloroformate (47 μ l) in the presence of DIPEA (159 μ l) was performed according to the method described in
10 example 22. Yield: 70 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 650.4/652.4$; anal. HPLC: $R_t = 26.84$ min (diast 1), $R_t = 27.26$ min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 7:1

Example 27

2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-furan-3-carboxylic acid methyl ester

15 (a). 2-(2-Bromo-6-ethoxy-4-formyl-phenoxy-methyl)-furan-3-carboxylic acid methyl ester

Alkylation of 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde (123 mg) with 2-bromomethyl-furan-3-carboxylic acid methyl ester (109 mg) was performed according to the method described in example 1a. Yield: 191 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 383/385$

20 (b). 2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-furan-3-carboxylic acid methyl ester

The title compound was prepared according to the method described in example 1b starting from the product of example 27a (191 mg), 3-aminocrotonitrile (41 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (77 mg). The residue was purified by preparative HPLC
25 (10 $\rightarrow$ 90% acetonitrile). Yield: 168 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 583/585$; anal. HPLC: $R_t = 23.06$ min (diast1), $R_t = 23.43$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 4:1

Example 28

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

30 Propane-1-sulfonyl chloride (31 μ l) and pyridine (44 μ l) were added to a solution of the product of example 19c (100 mg) in dichloromethane (3 ml). After stirring for 18 h, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. NaHCO_3 . The organic layer was separated, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The

residue was purified by preparative HPLC (20 → 100% acetonitrile). Yield: 52.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 656.4/658.4; anal. HPLC: R_t = 22.36 min (diast1), R_t = 22.72 min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 7:1

Example 29

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

(a). 4-(2-Bromo-6-ethoxy-4-formyl-phenoxy-methyl)-benzoic acid methyl ester

Alkylation of 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde (4 g) with 4-bromomethyl-benzoic acid methyl ester (3.73 g) was performed according to the method described in
10 example 1a. Yield: 6.4 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 393/395

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

The title compound was prepared according to the method described in example 1b starting from the product of example 29a (6.4 g), 3-aminocrotonitrile (1.34 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (2.51 g). Yield: 6.74 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 593/595
15

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

A mixture of the product of example 29b (6.5 g) and 2N NaOH (11.3 ml) in dioxane (400 ml) was stirred at 50°C for 18 h. The reaction mixture was poured in water and in
20 addition 4N HCl was added until pH 2, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 6.4 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 579/581

(d). 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N-(2-methoxy-ethyl)-benzamide

25 Coupling of the compound described in example 29c (100 mg) with 2-methoxy-ethylamine (44 µl) and TBTU (82 mg) was performed according to the method described in example 6d. Yield: 70 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 636.4/638.4; anal. HPLC: R_t = 19.25 min (diast1), 19.55 min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 4:1 (HPLC)

Example 30

- 30 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[3-(isobutylamino-methyl)-benzyloxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

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

31
71

The title compound was prepared according to the method described in example 1b starting from 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-benzaldehyde (6 g), 3-aminocrotonitrile (2.01 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (3.8 g). The reaction mixture was cooled (0°C) and the title compound was filtered off and washed with ethanol (cold). Yield:

5 6.3 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 445/447$

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

A mixture of the product of example 30a (1.96 g), α,α -dibromo-m-xylene (9.31 g) and K_2CO_3 (1.22 g) in DMF (100 ml) was stirred at 60°C under a nitrogen atmosphere for 2

10 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water, sat. $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 1/2 (v/v). Yield: 2.52 g MS-ESI: $[M+H]^+ = 627.4/629.4/631.4$; anal. HPLC: $R_t = 17.71$ min (diast1), 18.07 min (diast2) (method 6). Diast. ratio: 4:1

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

A mixture of the product of example 30b (100 mg) and iso-butylamine (79 μ l) in acetonitrile (5 ml) was stirred for 18 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*; the residue was dissolved in dichloromethane and washed with sat. $NaHCO_3$.

20 The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (0 $\rightarrow$ 100% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 76 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 620.4/622.4$; anal. HPLC: $R_t = 13.56$ min (diast1), $R_t = 13.85$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 3:1

Example 31

25 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-methyl)-benzyloxy]-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

The title compound was prepared according to the method described in example 30c starting from the product of example 30b (100 mg) and 4-(aminomethyl)pyridine (81 μ l) in acetonitrile (5 ml). Yield: 41 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ =$

30 655.2/657.2; anal. HPLC: $R_t = 8.08$ min (method 2). Diast. ratio: 3:1

Example 32

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

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

A mixture of the product of example 30b (250 mg) and NaN₃ (78 mg) in DMF (10 ml) was stirred for 2 h. The reaction mixture was poured in water and the precipitate was
5 filtered off, washed with water and dried *in vacuo* (50°C). Yield: 197 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 590.4/592.4; anal. HPLC: Rt = 23.72 min (diast1), Ry = 24.12 min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 3.5:1

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

10 A mixture of the product of example 32a (133 mg), triphenylphosphine polymer bound (150 mg) and 10 drops of water in THF/dichloromethane = 2:1 (v/v) was stirred at 40°C for 18 h. The reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (0 → 100% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 197 mg (as TFA salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 564.2/566.2; anal. HPLC: Rt = 10.31 min
15 (diast1), Rt = 10.58 min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 3:1

Example 33

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

A mixture of the product of example 30b (100 mg) and CaCO₃ (80 mg) in
20 dioxane/water = 1/1 (v/v) was stirred at 100°C for 18 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane followed by addition of 2N HCl. The organic layer was separated, washed with sat. NaHCO₃, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (20 → 100% acetonitrile). Yield: 44 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 565.2/567.2; anal. HPLC: Rt = 15.96 min (diast1), Rt =
25 16.33 min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 4:1

Example 34

1-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-3-methyl-urea

A mixture of the compound of example 19c and 4-nitrophenyl chloroformate (55 mg)
30 in dichloromethane (4 ml) was stirred for 2 h. Methylamine (2.7 ml, 2M in THF) was added and stirring was continued for another 3 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. NaHCO₃. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (20 → 100% acetonitrile). Yield: 54 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ =

32
32

607.2/609.2; anal. HPLC: Rt = 15.88 min (diast1), Rt = 16.18 min (diast2) (method 1).
Diast. ratio: 8:1

Example 35

Piperazine-1-carboxylic acid {2-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-amide

The title compound was prepared according to the method described in example 34 starting from the product of example 19c (150 mg), 4-nitrophenyl chloroformate (55 mg) and piperazine (469 mg). The residue was purified by preparative HPLC (0 → 100% acetonitrile, 0.1% TFA). Yield: 69 mg (as TFA salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 662.2/664.2; anal. HPLC: Rt = 11.70 min (diast1), Rt = 12.04 min (diast2) (method 1).
Diast. ratio: 5:1

Example 36

N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-benzyl}-3,3-dimethyl-butyramide

15 Acylation of the product of example 32b (100 mg) with *tert*-butylacetyl chloride (27 µl) was performed according to the method described in example 1d. Yield: 33.5 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 662.4/664.4; anal. HPLC: Rt = 21.26 min (diast1), Rt = 21.54 min (diast2) (method 1).

Example 37

20 {3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-benzyl}-carbamic acid ethyl ester

Reaction of the product of example 32b (100 mg) with ethylchloroformate (19 µl) in the presence of DIPEA (93 µl) was performed according to the method described in example 22. Yield: 37 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 636.2/638.2; anal. HPLC: Rt = 19.81 min (diast1), Rt = 20.14 min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 4.5:1

Example 38

{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-pyridin-2-yl}-carbamic acid methyl ester

(a). 4-(2-Amino-pyridin-3-ylmethoxy)-3-bromo-5-ethoxy-benzaldehyde

30 Mitsunobu reaction of 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde (490 mg) with (2-amino-pyridin-3-yl)-methanol (250 mg) was performed according to the method described for example 21d. The residue was chromatographed on silica gel in

dichloromethane/methanol = 99/1 (v/v) as eluent. Yield: 500 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 351/353$.

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

- 5 The title compound was prepared according to the method described in example 1b starting from the product of example 38a (500 mg), 3-aminocrotonitrile (116mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (218 mg). Yield: 290 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 551/553$

(c). {3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-pyridin-2-yl}-carbamic acid methyl ester

- 10 Reaction of the product of example 38b (50 mg) with methylchloroformate (8 μ l) in the presence of DIPEA (47 μ l) was performed according to the method described in example 22. The residue was purified by preparative HPLC (10 $\rightarrow$ 90% acetonitrile). Yield: 17 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 609/611$; anal. HPLC: $R_t = 13.82$ min (diast1), $R_t = 14.08$ min (diast2) (method 5). Diast. ratio: 7:2

15 **Example 39**

4-(3-Bromo-5-ethoxy-4-{3-[(1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-benzyloxy}-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of the product of example 1c (100 mg), 1H-imidazol-4-carbaldehyde (21 mg), NaCNBH_4 (25 mg) and acetic acid (114 μ l) in methanol (3 ml) was stirred for 18

- 20 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with sat. NaHCO_3 and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (40 $\rightarrow$ 100% acetonitrile). Yield: 13 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 550.2/552.2$; anal. HPLC: $R_t = 7.27$ min (method 1). Diast. ratio: 4:1.

25 **Example 40**

4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N-(2-methoxy-ethyl)-benzenesulfonamide

(a). 4-bromomethyl-benzenesulfonyl chloride

- 30 At 20 °C benzoyl peroxide (600 mg) was added to a suspension of 4-methyl-benzenesulfonyl chloride (9.5 g) and N-bromosuccinimide (8.9 g) in 1,2-dichloropropane (60 ml). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 2 h. The reaction mixture was concentrated and the title compound was obtained as a white solid after recrystallization from heptane. Yield: 2.26 g.

33
33

(b). 4-Bromomethyl-N-(2-methoxy-ethyl)-benzenesulfonamide

At 20 °C triethylamine (61 mg) was added to a solution of the product of example 40a (135 mg) in diethyl ether (2 ml). After 5 minutes, 2-methoxy-ethylamine (37 mg) was added. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 3h and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (20 ml) and washed several times with sat. NaHCO₃. The organic phase was separated, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The title product was obtained as brown oil. Yield: 120 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 308/310.

10 (c). 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N-(2-methoxy-ethyl)-benzenesulfonamide

At 20 °C a solution of the product of example 40b (120 mg) in DMF (3 ml) was added to a suspension of the product of 30a (222 mg), K₂CO₃ (200 mg) and KI (10 mg) in DMF (7 ml). The reaction mixture was stirred at 20 °C for 16 h and poured into 10 ml sat. NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, dissolved in dichloromethane and washed with water, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The title product was obtained via preparative HPLC (0→90% CH₃CN, 0.1% TFA). Yield: 22 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 672/674; anal. HPLC: Rt = 21.31 min (method 2). Diast. ratio: 4:1

Example 41

20 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N,N-diethyl-benzenesulfonamide

(a). 4-Bromomethyl-N,N-diethyl-benzenesulfonamide

The title compound was obtained analogously to example 40 b, starting from diethylamine (37 mg) and the product of example 40a (135 mg). Yield: 122 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/1, v/v)) = 0.45. MS-ESI: [M+H]⁺ = 306/308.

(b). 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N,N-diethyl-benzenesulfonamide

The title compound was obtained analogously to example 40 c, starting from product of example 41a (122 mg) and the product of example 30a (222mg). Yield: 79 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 670/672; anal. HPLC: Rt= 26.63 min (diast1), 26.93 min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 4:1

Example 42

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

Sulfonylation of the product of example 1c (100 mg) with methanesulfonyl chloride (15 μ l) was performed according to the method described in example 28. Yield: 46 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 628/630; anal. HPLC: Rt = 20.76 min (diast1), Rt = 21.01 min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 4:1

Example 43

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

Sulfonylation of the product of example 1c (100 mg) with thiophene-2-sulfonyl chloride (36 μ l) was performed according to the method described in example 28. Yield: 70 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 696.2/698.2; anal. HPLC: Rt = 23.75 min (method 2). Diast. ratio: 4:1

Example 44

4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-benzenesulfonic acid isopropyl ester

(a). Toluene-4-sulfonic acid isopropyl ester

At 0 °C, 4-methyl-benzenesulfonyl chloride (3.8 g) was added to a solution of 2-propanol (6.12 ml) in pyridine (6.6 ml). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then at 20 °C for 16 h. The reaction mixture was poured into water (150 ml) and extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with 3M aqueous HCl and sat. NaHCO₃. After drying (MgSO₄) and concentrating *in vacuo*, the title product was obtained as a pale yellow oil. Yield: 2.89 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 215.

(b). 4-Bromomethyl-benzenesulfonic acid isopropyl ester

At 20 °C benzoyl peroxide (48 mg) was added to a solution of the product of example 44a (956 mg) and N-bromosuccinimide (712 mg) in deuteriochloroform (5 ml). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 3 h. The reaction mixture was poured into 20 ml of sat. NaHCO₃ and extracted several times with dichloromethane. The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The title product was obtained as pale yellow oil. Yield: 1.06 g.

(c). 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-benzenesulfonic acid isopropyl ester

34
34

The title compound was obtained analogously to example 40c, starting from the product of example 44b (293 mg) and product of example 30a (400 mg). Yield: 38 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 657/659$; anal. HPLC: $R_t = 22.64$ min (diast1), $R_t = 22.64$ min (diast 2) (method 2). Diast. ratio: 10:1

5 **Example 45**

3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N-methyl-benzenesulfonamide

(a). 3-bromomethyl-benzenesulfonyl chloride

10 The title compound was obtained analogously to example 40a, starting from 3-methyl-benzenesulfonyl chloride (8.5 g), *N*-bromosuccinimide (8.9 g) and benzoylperoxide (600 mg) in deuteriochloroform (20 ml) as solvent. Yield: 3.1 g.

(b). 3-Bromomethyl-N-methyl-benzenesulfonamide

15 The title compound was obtained analogously to example 40b, starting from methylamine (105 mg) and the product of example 45a (269 mg) and the product of example 30a (200 mg). Yield: 220 mg. MS-ESI: $[M-Me]^- = 250/252$

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

20 The title compound was obtained analogously to example 40 c, starting from the product of example 45b (220 mg) and the product of example 30a (200 mg). Yield: 17 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 628/630$; anal. HPLC: $R_t = 20.7$ min (diast1), $R_t = 20.7$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 10:1

Example 46

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

25 (a). 4-(3-Bromomethyl-benzenesulfonyl)-morpholine

The title compound was obtained analogously to example 40 b, starting from morpholine (137 μ l), and the product of example 45a (269 mg). Yield: 280 mg.

(b). 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[3-(morpholine-4-sulfonyl)-benzyloxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

30 The title compound was obtained analogously to example 40c, starting from the product of example 46a (280 mg) and the product of example 30a (200 mg). Yield: 63

mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 684/686$; anal. HPLC: $R_t = 22.84$ min (method 2). Diast. ratio: 10:1

Example 47

5 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-benzenesulfonic acid

At 20 °C a solution of KI (91 mg) in water (0.5 ml) was added to a solution of the product of example 44c (37 mg) in acetone (0.5 ml). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 h and poured into water (15 ml). After evaporation of acetone, the reaction mixture was extracted several times with dichloromethane. The organic phases
10 were combined dried ($MgSO_4$) and concentrated. The title product was obtained via preparative HPLC (0→90% CH_3CN , 1% TFA). Yield: 7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 617/615$; anal. HPLC: $R_t = 14.31$ min (diast1), $R_t = 14.65$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 6:4 (HPLC)

Example 48

15 N-{4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide

(a). (4-Hydroxymethyl-phenyl)-carbamic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

A mixture of (4-amino-phenyl)-methanol (500 mg), Fmoc-Cl (1.2 g) and pyridine (1 ml) in THF (15 ml) was stirred for 1 h. The reaction mixture was diluted with ethyl
20 acetate and washed with water. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from dichloromethane. Yield: 470 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 346$.

(b). (4-Chloromethyl-phenyl)-carbamic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Thionyl chloride (1.03 ml) in dichloromethane (5 ml) was added dropwise to a solution
25 of the product of example 48a (460 mg) in dichloromethane (10 ml). After stirring for 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Yield: 476 mg. $R_f = 0.75$ (heptane/ethyl acetate = 1/2 (v/v))

(c). {4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-carbamic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
30

A mixture of the product of example 48b (100 mg), the product of example 30a (122 mg) and K_2CO_3 (114 mg) in DMF (5 ml) was stirred for 4 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer was

separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 233 mg MS-ESI: [M+H]⁺ = 772.4 / 774.4

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

- 5 Piperidine (335 µl) in dichloromethane (5 ml) was added dropwise to a solution of the product of example 48c (223 mg) in dichloromethane (5 ml). After stirring for 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 1/4 (v/v) as eluent. Yield: 55 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 550.2/552.2

- 10 (e). N-{4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide

- Methanesulfonyl chloride (8 µl) and pyridine (21 µl) were added to a solution of the product of example 48d (50 mg) in dichloromethane (2 ml). After stirring for 2 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic
15 layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (10 → 100% acetonitrile). Yield: 11 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 628/630; anal. HPLC: Rt = 19.78 min. Diast. ratio: 8:1

Example 49

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

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

- The title compound was obtained analogously to example 1b, starting from 3-Bromo-4-hydroxy-5-methoxy-benzaldehyde (3.0 g), 3-aminocrotonitrile (1.08 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (1.98 g). Yield: 4.8 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 431/433.
25

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

- The title compound was obtained analogously to example 30b, starting from 1-bromomethyl-2-nitro-benzene (200 mg) and the product of example 49a (400 mg).
30 Yield: 384 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 566/568; anal. HPLC: Rt = 24.50 min (diast1), Rt = 24.95 min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 10:1

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

The title compound was obtained analogously to example 19c, starting from the product of example 49b (300 mg). Yield: 289 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 536/538$; anal. HPLC: $R_t = 17.45$ min (diast1), $R_t = 17.91$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 10:1

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

The title compound was obtained analogously to example 28, starting from the product of example 49c (100 mg) and methanesulfonyl chloride (20 μ l). Yield: 61 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 614/616$; anal. HPLC: $R_t = 22.20$ min (method 2). Diast. ratio: 15:1

Example 50

10 {4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-carbamic acid allyl ester

(a). (4-Hydroxymethyl-phenyl)-carbamic acid allyl ester

Alloc-Cl (537 g) in dichloromethane (5 ml) was added dropwise to a solution of (4-amino-phenyl)-methanol (500 mg) and pyridine (5 ml) in dichloromethane (5 ml).
15 After stirring for 2 h, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The title compound (243 mg) was obtained by recrystallization from dichloromethane. The mother liquor was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 1/1 (v/v) as eluent which yielded another 245 mg of the title
20 compound. Yield: 488 mg.

(b). (4-Chloromethyl-phenyl)-carbamic acid allyl ester

The title compound was prepared analogously to example 48b starting from the product of example 50a (480 mg) and thionyl chloride (1.7 ml). The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 1/1 (v/v) as eluent. Yield: 310 mg.

25 (c). {4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-carbamic acid allyl ester

The title compound was prepared analogously to example 48c starting from the product of example 50b (300 mg) and the product of example 30a (593 mg). Yield: 333 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 634.4/636.4$; anal. HPLC: $R_t = 24.99$ min (method 2).

30 Example 51

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

(a). 1-Methanesulfonyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde

36
36

- A solution of pyrrole-2-carboxyaldehyde (500 mg) in THF (5 ml) was added to a suspension of NaH (252 mg, 60% dispersion on oil) in THF (15 ml). After stirring for 15 min, a solution of methanesulfonyl chloride (570 μ l) in THF (5 ml) was added dropwise. After stirring for 1 h, water (25 ml) was added and the THF was evaporated.
- 5 The residue was diluted with dichloromethane and washed with water, sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 1/1 (v/v) as eluent. Yield: 265 mg.

(b). (1-Methanesulfonyl-1H-pyrrol-2-yl)-methanol

- 10 At 0°C LiBH₄ (1.15 ml, 2.0M in THF) was added dropwise to a solution of the product of example 51a (265 mg) in diethylether (10 ml). After stirring at 0°C for 30 min, water (2 ml) and acetic acid (2 ml, 10% in water) were added. The water layer was separated and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 205 mg.

15 (c). 2-Chloromethyl-1-methanesulfonyl-1H-pyrrole

- At 0°C methanesulfonyl chloride (136 μ l) was added dropwise to a solution of the product of example 51b (205 mg) and DIPEA (307 μ l) in dichloromethane (6 ml). After stirring for 30 min, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 ml) and washed with ice water (30 ml), 10% HCl (30 ml) and sat. NaHCO₃. The organic
- 20 layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 252 mg.

(d). 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(1-methanesulfonyl-1H-pyrrol-2-ylmethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

- Alkylation of the product of example 30a (539 mg) with the product of example 51c (252 mg) was performed according to the method described in example 1a. The residue
- 25 was purified by preparative HPLC (40 $\rightarrow$ 100% acetonitrile). Yield: 363 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 602.4/604.4; anal. HPLC: Rt = 15.53 min (diast1), Rt = 15.99 min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 11:1

Example 52

- N-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenyl]-2-nitro-benzamide
- 30

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

At 20 °C iodoethane (3.78 g) was added to a suspension of K₂CO₃ (1.09 g) and 3-hydroxy-4-nitro-benzaldehyde (1.0 g) in DMF (5 ml). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 18 h, poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic

phases were combined, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The title product was obtained as a yellow solid. Yield: 1.17 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 196.

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

- 5 The title compound was obtained analogously to example 1b, starting from the product of example 52a (1.16 g), 3-aminocrotonitrile (502 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (920mg). Yield: 1.24 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 396.

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

- 10 The title compound was obtained analogously to example 19c starting from the product of example 52b (1.2 g). Yield: 1.1 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 366.

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

- At 0 °C a solution of bromine (56 µl) in dichloromethane (5 ml) was added slowly to a mixture of the product example 52c (365 mg) and sodium acetate (89 mg) in acetic acid (10 ml) and dichloromethane (5 ml). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h, poured into water and then extracted with dichloromethane. The organic phases were combined, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (1/4, v/v), R_f = 0.55). Yield: 1.17 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 444/446.

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

At 20 °C, 2-nitro-benzoyl chloride (125 mg) was slowly added to a solution of the product of example 52d (200 mg) and *N,N*-dimethylaniline (172 µl) in THF (5 ml).

- 25 The reaction mixture was stirred at 20 °C until total conversion and then poured in sat. NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. The organic phases were combined, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained by recrystallization from acetonitrile. Yield: 37 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 593/595; anal. HPLC: R_t = 17.98 min (method 2).

30 **Example 53**

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

(a). 1-Trifluoromethanesulfonyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde

37
34

At -78°C and under a nitrogen atmosphere, trifluoromethanesulfonic anhydride (3.2 ml) was added dropwise to a solution of pyrrole-2-carboxyaldehyde (1 g) and DIPEA (3.67 ml) in dichloromethane (100 ml). After stirring for 5 min at -78°C, the reaction mixture was poured into sat. NaHCO₃ (200 ml) and extracted with dichloromethane. The organic layer was separated, washed with water, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 2/1 (v/v) as eluent. Yield: 675 mg.

(b). (1-Trifluoromethanesulfonyl-1H-pyrrol-2-yl)-methanol

The title compound was obtained analogously to example 51b starting from the product of example 53a (300 mg). Yield: 361 mg

(c). 2-Chloromethyl-1-trifluoromethanesulfonyl-1H-pyrrole

The title compound was obtained analogously to example 51c starting from the product of example 53b (361 mg). Yield: 391 mg

(d). 3-Bromo-5-ethoxy-4-(1-trifluoromethanesulfonyl-1H-pyrrol-2-ylmethoxy)-benzaldehyde

Alkylation of 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde (387 mg) with the product of example 53c (391 mg) was performed according to the method described in example 1a. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 3/1 (v/v) as eluent. Yield: 208 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 456.2/458.2

(e). 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(1-trifluoromethanesulfonyl-1H-pyrrol-2-ylmethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 1b starting from the product of example 53d (208 mg). The residue was purified by preparative HPLC (20 → 100% acetonitrile). Yield: 166 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 656.2/658.2; anal. HPLC: Rt = 23.99 min (diast1), Rt = 24.47 (diast.2) (method 1). Diast. ratio: 5:1.

Example 54

4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N-methyl-benzamidine

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

Alkylation of the product of example 30a (2.5 g) with α -bromo-*p*-tolunitrile (1.21 g) was performed according to the method described in example 30b. The reaction mixture was poured in water and filtered over decalite. The residue was washed with

water en dichloromethane. The organic layer was separated, washed with water and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 3/1 (v/v) as eluent. Yield: 2.6 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 560 /562

- 5 (b). 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-benzimidic acid ethyl ester

HCl (g) was bubbled through a solution of the product of example 54a (1.5 g) in ethanol (10 ml) for 2 h. After additional stirring for 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Yield: 1.62 g.

- 10 (c). 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-N-methyl-benzamidine

A mixture of the product of example 54b (180 mg), methylamine (126 µl, 8 M in EtOH) and triethylamine (126 µl) in ethanol (1 ml) was stirred for 54 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (10
15 → 90% acetonitrile. 0.1% TFA). Yield: 56.5 mg (as TFA salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 591/593; anal. HPLC: Rt = 17.8 min (method 4).

Example 55

2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-pyrrole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

- 20 (a). 2-Formyl-pyrrole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Bocylation of pyrrole-2-carboxyaldehyde (750 mg) in the presence of NaH (410 mg, 60% dispersion on oil) and Boc-On (2.72 g) was performed according to the method described in example 51a. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 2/1 (v/v) as eluent. Yield: 196.2 mg.

- 25 (b). 2-Hydroxymethyl-pyrrole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Reduction of the product of example 55a (500 mg) with LiBH₄ was performed according to the method described in example 51b. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 2/1 (v/v) as eluent. Yield: 350 mg.

(c). 2-Methanesulfonyloxymethyl-pyrrole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

- 30 Sulfonylation of the product of example 55b (350 mg) with methanesulfonyl chloride (210 µl) was performed according to the method described in example 51c. The reaction mixture was washed with water, sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 487 mg.

(d). 2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-pyrrole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Alkylation of the product of example 30a (787 mg) with the product of example 55c (487 mg) was performed according to the method described in example 1a. The residue was purified by preparative HPLC (20 → 100% acetonitrile). Yield: 61 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 624.2/626.2; anal. HPLC: R_t = 29.35 min (diast1), R_t = 29.70 min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 4:1.

Example 56

10 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

At 20 °C pyridine-3-carbaldehyde (210 µl) was added to a solution of the product of example 52d (100 mg) and acetic acid (127 µl) in methanol (4 ml). The reaction mixture was stirred at 20 °C for 16 h and then NaCNBH₄ (142 mg) was added. The reaction was stirred at 20 °C for 24 h, poured in water and extracted with ethyl acetate. 15 The title product was obtained via preparative HPLC (0→90% CH₃CN, 0.1% TFA). Yield: 27 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+$ = 535/537; anal. HPLC: R_t = 8.56 min (method 2).

Example 57

20 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(2-nitro-benzylamino)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 56, starting from 2-nitro-benzaldehyde (1.93 g) and the product of example 52d (570 mg). The residue was purified by preparative HPLC (0→90% CH₃CN). Yield: 610 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 579/581; HPLC: R_t = 24.35 min (diast1), R_t = 24.85 min (diast2) (method 2). 25 Diast. ratio: 9:1 (HPLC)

Example 58

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

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

The title compound was obtained analogously to example 19c, starting from the product of example 57 (550 mg). Yield: 510 mg. $[M+H]^+$ = 549/551.

(b). N-(2-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenylamino]-methyl}-phenyl)-methanesulfonamide

The title compound was obtained analogously to example 28, starting from the product of example 58a (130 mg) and methanesulfonyl chloride (20 μ l). Yield: 31 mg. MS-ESI:
5 $[M+H]^+ = 627/629$; anal. HPLC: $R_t = 20.82$ min (diast1), $R_t = 21.35$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 4:1 (HPLC)

Example 59

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

- 10 (a). 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-nitro-benzylamino)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 56, starting from 3-nitro-benzaldehyde (1.93 g) and the product of example 52d (570 mg). Yield: 630 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 579/581$; anal. HPLC: $R_t = 23.91$ min (diast1), $R_t = 24.32$ min (diast2)
15 (method 2). Diast. ratio: 6:1 (HPLC)

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

The title compound was obtained analogously to example 19c, starting from the product of example 59a (570 mg). Yield: 510 mg. $[M+H]^+ = 549/551$.

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

The title compound was obtained analogously to example 25, starting from the product of example 59b (130 mg) and methylchloroformate (24 μ l). Yield: 29 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 607/609$; anal. HPLC: $R_t = 17.89$ min (method 2).

25 **Example 60**

2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-benzamidine; compound with hydrochloric acid

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

30 Alkylation of the product of example 30a (2.5 g) with α -bromo-*o*-tolunitrile (1.21 g) was performed according to the method described in example 54a. Yield: 2.44 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 560/562$

39
39

(b.) 2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-benzamidine; compound with hydrochloric acid

HCl (g) was bubbled through a solution of the product of example 60a (200 mg) in ethanol (1 ml) for 1 h. After additional stirring for 2 weeks, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethanol and NH₄OAc (83 mg) was added. After stirring for 18 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 1/1 (v/v) as eluent. Yield: 17.4 mg (HCl-salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 577/579; anal. HPLC: Rt = 16.8 min (diast1) (method 4).

10 **Example 61**

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

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

15 Alkylation of the product of example 30a (2.5 g) with α -bromo-*m*-tolunitrile (1.21 g) was performed according to the method described in example 54a. Yield: 2.6 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 560 /562

(b). 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-benzimidic acid ethyl ester

20 The title compound was prepared analogously to example 54b, starting from the product of example 61a (1.5 g). Yield: 1.62 g.

(c). 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[3-(imino-morpholin-4-yl-methyl)-benzyloxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

25 The title compound was prepared analogously to example 54c, starting from the product of example 61b (180 mg) and morpholine (77.8 mg). Yield: 86.7 mg (as TFA salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 647/649; anal. HPLC: Rt = 17.7 min (method 4).

Example 62

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

30 (a). N-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2,4-dinitro-benzenesulfonamide

2,4-Dinitro-benzenesulfonyl chloride (3.2 g) and pyridine (3.8 ml) were added to a solution of the product of example 19c (5 g) in dichloromethane (30 ml). After stirring

for 3 h, the reaction mixture was poured in water and acidified with 2N HCl. The organic layer was separated and washed with sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 1/2 (v/v) as eluent. Yield: 5 g.
5 MS-ESI: [M+H]⁺ = 780.2/782.2

(b). N-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-N-cyclopropylmethyl-2,4-dinitro-benzenesulfonamide

Diisopropylazodicarboxylate (102 µl) was added dropwise to a solution of the product of example 62a (200 mg), cyclopropanemethanol (38.2 mg) and triphenylphosphine (134 mg) in THF (6 ml). After stirring for 10 min, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 1/2 (v/v) as eluent. Yield: 158 mg. ESI-MS: [M+H]⁺ = 834.4/836.4
10

(c). 4-{3-Bromo-4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-benzyloxy]-5-ethoxy-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile
15

A mixture of the product of example 62b (158 mg) and propylamine (200 µl) in dichloromethane (10 ml) was stirred for 1 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by preparative HPLC (10→90% CH₃CN). Yield: 72 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 604.4/606.4; anal. HPLC: Rt = 21.8 min (diast1), Rt = 22.39 min (diast2) (method 1). Diast. ratio: 6:1
20

Example 63

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

(a). N-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-N-(3-methyl-butyl)-2,4-dinitro-benzenesulfonamide
25

The title compound was obtained analogously to example 62b, starting from the product of example 62a (200 mg) and isoamylalcohol (56 µl). Yield: 205 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 850.4/852.4

(b). 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[2-(3-methyl-butylamino)-benzyloxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile
30

The title compound was prepared analogously to example 62c, starting from the product of compound 63a (205 mg). Yield: 66.7 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 620.4/622.4;

40
40

anal. HPLC: Rt = 23.61 min (diast1), Rt = 24.05 min (diast2) (method 5). Diast. ratio: 5:1

Example 64

5 {2-[2-Bromo-6-ethoxy-4-(2-methyl-3-nitro-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-
quinolin-4-yl)]-phenoxy-methyl]-phenyl}-carbamic acid methyl ester

(a). 1-Nitro-propan-2-one

At 0 °C sodium hydride (60 % dispersion on oil) (1.28 g) was added to a solution of nitromethane (1.95 g) in THF (25 ml). The reaction mixture was stirred at 20°C for 30 minutes and then added to a solution of 1-pyrazol-1-yl-ethanone (2.72 g) in THF (25
10 ml). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 18 h. The solid formed was filtered, dissolved in water (50 ml), acidified to pH=3 with 1 M HCl and then extracted several times with ethyl acetate. The organic phases were combined dried (MgSO₄) and concentrated. The title product was obtained as a yellow oil. Yield: 2.47 g.

(b). 1-Methyl-2-nitro-vinylamine

15 A mixture of the product of example 64a (1.6 g) and NH₄OAc (1.3 g) in toluene (25 ml) was heated under reflux for 18 h with azeotropic removal of water using a Dean-Stark apparatus. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 2/1 as eluent. Yield: 10.7 g

(c). (2-Hydroxymethyl-phenyl)-carbamic acid methyl ester

20 Reaction of aminobenzylalcohol (3 g) with methylchloroformate (1.9 ml) in the presence of DIPEA (12.8 ml) was performed according to the method described in example 22. The residue was chromatographed on silica gel in dichloromethane/ethyl acetate = 25/1 as eluent. Yield: 4.19 g.

(d). (2-Chloromethyl-phenyl)-carbamic acid methyl ester

25 The title compound was prepared analogously to example 48b starting from the product of example 64c (4.19 g) and thionyl chloride (10 ml). Yield: 1.98 g.

(e). [2-(2-Bromo-6-ethoxy-4-formyl-phenoxy-methyl)-phenyl]-carbamic acid methyl ester

Alkylation of 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde (614 mg) with the product of
30 example 64d (500 mg) was performed according to the method described in example 1b. Yield: 845 mg.

(f). {2-[2-Bromo-6-ethoxy-4-(2-methyl-3-nitro-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-
quinolin-4-yl)]-phenoxy-methyl]-phenyl}-carbamic acid methyl ester

Reaction of the product of example 64e (100 mg) with the product of example 64b (28 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (41 g) was performed according to the method described in example 1b. The residue was purified by preparative HPLC (10 → 90% acetonitrile). Yield: 75 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 628/630$; anal. HPLC: $R_t = 26.22$ min (diast1), $R_t = 26.67$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 4:1

Example 65

4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-3-nitro-7-propyl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one

(a). 4-(3-Bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-3-nitro-7-propyl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one

Reaction of the product of example 64b (1 g) with 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde (2.57 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (1.61 g) was performed according to the method described in example 1b. The residue was recrystallized from dichloromethane. Yield: 2.8 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 465/467$

(b). 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-3-nitro-7-propyl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one

The title compound was obtained analogously to example 30b, starting from the product of example 65a (100 mg) and 1-bromomethyl-3-methoxy-benzene (50 mg). Yield: 36 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 554/556$; anal. HPLC: $R_t = 27.18$ min (diast1), $R_t = 27.61$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 1:1

Example 66

4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(2-methyl-thiazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-methyl-3-nitro-7-propyl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one

The title compound was obtained analogously to example 30b, starting from 4-chloromethyl-2-methyl-thiazole (37 mg) and the product of example 65a (100 mg). Yield: 27 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 574/576$; anal. HPLC: $R_t = 22.01$ min (diast), $R_t = 22.50$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 1:1

Example 67

{4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-acetic acid methyl ester

Alkylation of the product of example 30a (196 mg) with (4-bromomethyl-phenyl)-acetic acid methyl ester (107 mg) was performed according to the method described in

example 30b. The residue was purified by preparative HPLC (10→90% acetonitrile). Yield: 116 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 607/609$; anal. HPLC: $R_t = 28.41$ min (method 4).

Example 68

5 {4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-acetic acid

(a). {4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-acetic acid methyl ester

Alkylation of the product of example 30a (445 mg) with (4-bromomethyl-phenoxy)-acetic acid methyl ester (259 mg) was performed according to the method described in
10 example 67. Yield: 308 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 623/625$; anal. HPLC: $R_t = 23.67$ min (method 2).

(b). {4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-acetic acid

Saponification of the product of example 68a (230 mg) was performed according to the
15 method described in example 6c. Yield: 166 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 609/611$; anal. HPLC: $R_t = 19.32$ min.

Example 69

N-(3-{[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenylamino]-methyl}-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide

20 (a). N-(3-Cyano-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide

A mixture of 2-chloro-nicotinonitrile (2 g), H_2NSO_2Me (1.73 g) and K_2CO_3 (4.44 g) in DMF (100 ml) was stirred at $100^\circ C$ for 18 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*.
25 The residue was chromatographed on silica gel in dichloromethane/methanol = 98/2 (v/v) as eluent. Yield: 1.32 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 198.2$

(b). N-(3-Formyl-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide

Raney nickel (2.64 ml, 50% suspension in water) was added to a solution of the product of example 69a (1.32 g) in formic acid (55 ml). After stirring at $100^\circ C$ for 3 h,
30 the reaction mixture was filtered over decalite and washed with formic acid. After concentration of the filtrate, the residue was dissolved in ethyl acetate and washed with sat. $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and

concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 2/1 (v/v) as eluent. Yield: 461 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 201.2$

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

- 5 A mixture of the product of example 52d (200 mg), the product of example 69b (99 mg) and acetic acid (129 μ l) in methanol (8 ml) was stirred for 18 h followed by addition of NaCNBH₃ (141 mg). Stirring was continued for another 4 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water, sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*.
- 10 The residue was purified by preparative HPLC (10 $\rightarrow$ 90% CH₃CN). Yield: 145 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 628/630$; anal. HPLC: Rt = 10.77 min (diast1), Rt = 11.17 min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 9:1

Example 70

- 15 4-[3-Bromo-4-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethoxy)-5-ethoxy-phenyl]-2-methyl-3-nitro-7-propyl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one

(a). 5-Chloromethyl-1,3-dimethyl-1H-pyrazole

The title compound was prepared analogously to example 48b starting from (2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanol (778 mg) and thionyl chloride (2.35 ml). Yield: 900 mg.

- 20 (b). 4-[3-Bromo-4-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethoxy)-5-ethoxy-phenyl]-2-methyl-3-nitro-7-propyl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one

- Alkylation of the product of example 65a (100 mg) with the product of example 70a (48 mg) was performed according to the method described in example 30b. The residue was purified by preparative HPLC (10 $\rightarrow$ 90% acetonitrile). Yield: 77.3 mg. MS-ESI:
- 25 $[M+H]^+ = 573/575$; anal. HPLC: Rt = 20.14 min (diast1), Rt = 20.64 min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 4:1

Example 71

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

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

Alkylation of the product of example 30a (778 mg) with 1-chloromethyl-2-nitro-4-trifluoromethyl-benzene (419 mg) was performed according to the method described in

example 30b. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/ethyl acetate = 2/1 (v/v) as eluent. Yield: 493.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 648/650$

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

- 5 Reduction of the product of example 71a (431 mg) with zinc dust (1.08 g) was performed according to the method described in example 19c. Yield: 400 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 618/620$

(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-ethoxy-phenoxy-methyl]-5-trifluoromethyl-phenyl}-

- 10 di(methanesulfon)amide

A mixture of the product of example 71c (120 mg), methanesulfonyl chloride (23 μ l) and triethylamine (81 μ l) in dichloromethane (2 ml) was stirred at 40°C for 54 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Yield: 150 mg (crude). ESI-MS: $[M+H]^+ = 774/776$

- 15 (d). N-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-5-trifluoromethyl-phenyl}-methanesulfonamide

A mixture of the crude product of example 71c (150 mg) and 2M NaOH (1 ml) in dioxane (2 ml) was stirred for 18 h. The reaction mixture was acidified with 0.5N HCl, diluted with ethyl acetate and washed with sat. NaHCO_3 and brine. The organic layer
20 was separated, dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC (10 $\rightarrow$ 90% CH_3CN). Yield: 32.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 696/698$; anal. HPLC: $R_t = 26.7$ min (diast1), $R_t = 27.0$ min (diast2) (method 2). Diast. ratio: 1:1

Example 72

- 25 N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-4,5-difluoro-phenyl}-methanesulfonamide

(a). (1S)-N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-3-oxo-butyramide

- To a solution of (S)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethylamine (25 g) in dichloromethane (60 mL) was added TEA (20 g) and DMPA (200 mg). Then a solution of 4-methylene-oxetan-2-one (16.7 g) in dichloromethane (60 ml) was added over a period of 30
30 minutes and then stirred at 20 °C for 18 h. The mixture was washed with 1M HCl, aq. NaHCO_3 and aq. NaCl. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*.

Yield: 39.8 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 236$

(b). (1S)- 3-Amino-but-2-enoic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide

To a suspension of (S)-N-[1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-3-oxo-butyramide (10 g) in toluene (800 ml) was added at 20 °C ammonium acetate (10 g) and the reaction was
5 heated for 20 h at 100 °C in a Dean Stark system. The mixture was concentrated in vacuo and the product obtained was used without further purification in the following reaction step.

(c). 4-(3-Bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carboxylic acid (1S)-[1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide

10 A mixture of (S)- 3-amino-but-2-enoic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide (10 g), 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-benzaldehyde (10.4 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (6.5 g) in ethanol (150 ml) was stirred at 80°C for 18 hr. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in toluene (100 ml) and dichloromethane (50 ml) and evaporated until a precipitate formed. The solid obtained
15 was then crystallized in EtOAc.

Yield: 12.9 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 597.4/599.4$; anal. HPLC $R_t = 16.70$ (diast.1) $R_t = 17.55$ (diast.2) $R_t = 18.81$ (diast.3) $R_t = 19.74$ (diast.4) (method 7). Diast. ratio diast.1:diast.2:diast.3:diast.4 = 10:1:10:1.

(d). (4S, 7S)-4-(3-Bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carboxylic acid (1S)-[1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide

The mixture of stereoisomers obtained in Example 72c was then separated by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 2/8 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 2.6 g MS-ESI: $[M+H]^+ = 597.4/599.4$; anal. HPLC $R_t = 18.81$ (diast.3) (method
25 7). Diast. ratio: 0:0:1:0

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

A solution of (4S,7S)-4-(3-Bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide (Example 72d, 1.43 g) was dissolved in TFA (30 mL) and stirred at 75°C
30 for 1 hr. The TFA was evaporated in vacuo and the residue was then dissolved in dichloromethane (30 ml). Triethylamine (1.04 g) and trifluoroacetic acid anhydride (0.95 g) were added dropwise at 0°C for 15 minutes. The reaction was stirred for 1 hr and the reaction mixture was washed with water (20 ml). The organic layer was dried

43
43

(i). *N,N*-{2-[2-Bromo-4-((4*R*,7*S*)-3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-4,5-difluoro-phenyl}-bismethanesulfonamide

A solution of (4*R*,7*S*)-4-[4-(2-Amino-4,5-difluoro-benzyloxy)-3-bromo-5-ethoxy-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (Example 72 h, 10.9 g) and triethylamine (11.9 ml) in dichloromethane (140 ml), cooled to 0°C, was treated with methanesulfonyl chloride (3.3 ml). After stirring for 2 h at 0°C, the mixture was diluted with 0.2N hydrochloric acid and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with sat. aq. NH₄Cl, dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 7/3 → 2/5 (v/v) as eluent.

Yield: 11.0g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 742.08/744.08

(j). *N*-{2-[2-Bromo-4-((4*R*,7*S*)-3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-4,5-difluoro-phenyl}-methanesulfonamide

N,N-{2-[2-Bromo-4-((4*R*,7*S*)-3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-4,5-difluoro-phenyl}-bismethanesulfonamide (Example 72 i, 11.0 g) was dissolved in dioxane (190 ml) and treated with 2N NaOH (80 ml). After 2 h the mixture was quenched with 2N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with sat. aq. NH₄Cl, dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in toluene/acetone 1/0 → 3/1 (v/v) as eluent.

Yield: 7.98 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 664.06/666.06; anal. HPLC R_t = 17.18 min (method 8)

Chiral purity : 99.2% (levorotatory or -) (method 9)

Example 73

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

(MgSO₄), filtered, concentrated in vacuo and concentrated. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 1/0 → 0/1 (v/v) as eluent.

Yield: 777 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 445.4/447.4

(f). (4,5-Difluoro-2-nitro-phenyl)-methanol

- 5 To a solution of 4,5-difluoro-2-nitrobenzoic acid (25.9 g) in THF (90 ml), cooled to 0 °C, was carefully added borane-tetrahydrofuran complex (319 ml, 1M in THF). After the addition was complete, the mixture was stirred at 60°C for 3 h. Methanol (150 ml) was added to the mixture at 0°C and after 10 minutes the mixture was concentrated in vacuo. The residue was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic
10 layer was washed with sat. aq. NaCl, dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 24.1 g

(g). (4R,7S)-4-[3-Bromo-4-(4,5-difluoro-2-nitro-benzyloxy)-5-ethoxy-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

- 15 To a mixture of (4,5-difluoro-2-nitro-phenyl)-methanol (Example 72f, 5.1 g), (4R, 7S)-4-(3-Bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (Example 72e, 10.0 g) and polymer-supported triphenylphosphine (13.5 g, 3 mmol/g loading) in THF (500 ml), cooled to 0°C, was added diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) (5.3 ml). After 1.5 h, the mixture was
20 filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silicagel in heptane/ethyl acetate 4/1 → 2/3 (v/v) as eluent.

Yield: 13.5 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 616.10/618.10

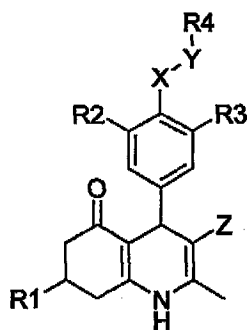
(h). (4R,7S)-4-[4-(2-Amino-4,5-difluoro-benzyloxy)-3-bromo-5-ethoxy-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

- 25 A solution of (4R,7S)-4-[3-Bromo-4-(4,5-difluoro-2-nitro-benzyloxy)-5-ethoxy-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (Example 72 g, 10.6 g) and acetic acid (19.6 ml) in THF (400 ml) was cooled to 0°C. Zinc dust (27.6 g) was added in portions under vigorous stirring. The mixture was stirred for 2 h at 0°C and then filtered. The solids were washed with dichloromethane
30 and the combined filtrates were washed with sat. aq. NaHCO₃. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 10.9 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 586.05/588.05

Claims

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



Formula I

- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein
- R^1 is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl;
- R^2 , R^3 are independently halogen, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (3-4C)alkenyloxy or (3-4C)alkynyloxy;
- R^4 is phenyl or (2-5C)heteroaryl, both substituted with R^7 and optionally
- 10 substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylthio and (di)(1-4C)alkylamino;
- R^7 is H, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulfonyl, (di)(1-4C)alkylamino, R^8R^9 -amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonyl, $R^{12}R^{13}$ -amino(1-4C)alkylcarbonylamino, $R^{14}R^{15}$ -
- 15 amino(1-4C)alkyl, R^{16} -oxy, $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonyl(1-4C)alkoxy, R^{19} -oxy(1-4C)alkyl, R^{19} -oxycarbonyl(1-4C)alkyl, $R^{20}R^{21}$ -aminosulfonyl, R^{20} -oxysulfonyl, aminoiminomethyl, (di)(1-4C)alkylaminoiminomethyl or (2-6C)-
- heterocycloalkyliminomethyl, trifluoromethylsulfonyl; R^{23} -oxycarbonyl, R^{23} -carbonyl or $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonyl;
- 20 R^8 is H or (1-4C)alkyl;
- R^9 is (1-4C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylcarbonyl, (2-6C)alkenylcarbonyl, (2-6C)-alkynylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl-
- carbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (3-4C)alkynyloxy-
- carbonyl, (di)(1-4C)alkylaminocarbonyl, (2-6C)heterocycloalkylcarbonyl,
- 25 (5-8C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkyl-

45
45

amino(2-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(2-4C)alkyl or phenylcarbonyl, phenylsulfonyl, phenyl(1-4C)alkoxy(1-4C)alkylcarbonyl, phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroarylcarbonyl, (2-5C)heteroarylsulfonyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)-alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more
5 substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy or (di)(1-4C)alkylamino;
 R^{10} is H or (1-4C)alkyl;
 R^{11} is hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl or (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl; or
10 $R^{10}R^{11}$ in $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonyl may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;
 R^{12} , R^{13} are independently H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (3-6C)-cycloalkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl-
15 (1-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (di)(1-4C)-alkylamino(2-4C)alkyl or phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)-alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino; or
20 $R^{12}R^{13}$ in $R^{12}R^{13}$ -amino(1-4C)alkylcarbonylamino may be joined in a (4-6C)-heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)-alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;
 R^{14} , R^{15} are independently H, (1-6C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl,
25 (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl, (1-6C)alkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)alkoxy-carbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (di)(1-4C)alkylaminocarbonyl, (2-6C)-heterocycloalkylcarbonyl or (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl,
30 (2-5C)heteroarylcarbonyl, phenylcarbonyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy,

(di)(1-4C)alkylamino; or

$R^{14}R^{15}$ in $R^{14}R^{15}$ -amino(1-4C)alkyl may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;

R^{16} is (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl, (2-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, hydroxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (3-4C)alkynyloxycarbonyl, (di)(1-4C)-alkylaminocarbonyl, (2-6C)heterocycloalkylcarbonyl, or phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino;

R^{17}, R^{18} are independently H, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)-alkoxy(2-4C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkyl-amino(2-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(2-4C)alkyl, or phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino;

$R^{17}R^{18}$ in $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonyl(1-4C)alkoxy may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;

R^{19} is H or (1-6C)alkyl;

R^{20}, R^{21} are independently H, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkenyl, (1-6C)alkynyl or (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl; or

$R^{20}R^{21}$ in $R^{20}R^{21}$ -aminosulfonyl may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;

X is O or N- R^{22} ;

Y is CH_2 , C(O) or SO_2 ;

46
46

Z is CN or NO₂;

R²² is H, (1-4C)alkyl;

5 R²³, R²⁴ are independently H, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)-cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl, (2-6C)hetero-cycloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino-carbonyl(1-4C)alkyl or phenylaminocarbonyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroaryl-aminocarbonyl(1-4C)alkyl, phenyl, (2-5C)heteroaryl, phenyl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted at the (hetero)atom with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl,
10 cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)-alkylamino; or

R²³R²⁴ in R²³R²⁴-aminocarbonyl may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl and hydroxy-(1-4C)alkyl; with the proviso that the compounds of formula I wherein X is O, R⁴ is phenyl and R⁷ is selected from H, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulfonyl, di(1-4C)alkylamino, R²³-oxycarbonyl, R²³-carbonyl and R²³R²⁴-aminocarbonyl, and the compounds of formula I wherein X is O, R⁴ is (2-5C)heteroaryl and R⁷ is H or (di)(1-4C)alkylamino, are excluded.

- 20 2. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claim 1 wherein R¹ is (1-6C)alkyl.
3. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-2 wherein R² is halogen.
4. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to
25 claims 1-3 wherein R³ is (1-4C)alkoxy.
5. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-4 wherein Z is CN.
6. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-5 wherein X is O.
- 30 7. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-6 wherein Y is CH₂.

8. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-7 wherein R^7 is R^8R^9 -amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonyl, $R^{12}R^{13}$ -amino- (1-4C)alkylcarbonylamino, $R^{14}R^{15}$ -amino(1-4C)alkyl or $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonyl(1-4C)alkoxy.
- 5 9. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claims 1-8 wherein
 R^8 is H;
 R^9 is (1-4C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (3-4C)alkenyloxycarbonyl, (di)(1-4C)alkylamino-
10 carbonyl, (2-6C)heterocycloalkylcarbonyl, or phenylcarbonyl, phenyl(1-4C)-alkoxy(1-4C)alkylcarbonyl, (2-5C)heteroarylcarbonyl, (2-5C)heteroarylsulfonyl or (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from, halogen or (1-4C)alkoxy;
 R^{10} is H or (1-4C)alkyl;
15 R^{11} is hydroxy(2-4C)alkyl, amino(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl or (di)-(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl; or
 $R^{10}R^{11}$ in $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonyl may be joined in a (4-6C)heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl;
20 R^{12}, R^{13} are independently H, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, hydroxy(2-4C)-alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl or (di)-(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl or phenyl(1-4C)alkyl or (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from halogen; or
25 $R^{12}R^{13}$ in $R^{12}R^{13}$ -amino(1-4C)alkylcarbonylamino may be joined in a (4-6C)-heterocycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl or hydroxy(1-4C)alkyl;
 R^{14}, R^{15} are independently H, (1-6C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-6C)alkylcarbonyl, (3-6C)cycloalkylcarbonyl, (1-4C)-
30 alkoxycarbonyl, (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, (2-5C)heteroarylcarbonyl or phenylcarbonyl;
 R^{16} is (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, (di)(1-4C)alkylamino(2-4C)alkyl,

47
97

(2-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl; or phenyl(1-4C)alkyl or (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from halogen or (1-4C)alkoxy;

- 5 R^{17}, R^{18} are independently H, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)-alkoxy(2-4C)alkyl or (2-6C)heterocycloalkyl(2-4C)alkyl; or phenyl(1-4C)alkyl or (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from halogen; or $R^{17}R^{18}$ in $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonyl(1-4C)alkoxy may be joined in a (4-6C)hetero-
- 10 cycloalkenyl ring or a (2-6C)heterocycloalkyl ring, optionally substituted with one or more substituents selected from (1-4C)alkyl or hydroxy(1-4C)alkyl.
10. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claim 8 wherein R^7 is R^8R^9 -amino.
11. The 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to claim 10 wherein R^8 is H and R^9 is (1-4C)alkylsulfonyl.
- 15 12. A 4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group of
- 20 *N*-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-3,4,5-trimethoxy-benzamide;
- N*-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-acetamide;
- 25 *N*-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-acetamide;
- 4-{3-Bromo-4-[3-(3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carbonyl)-benzyloxy]-5-ethoxy-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile;
- 3-[Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-*N*-{3-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-propionamide;
- 30 2-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-

quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenoxy}-*N,N*-dimethyl-acetamide;
4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-benzyloxy]-
phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-
carbonitrile;

5 Furan-2-carboxylic acid {2-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-
1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-amide;
N-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-
quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-acrylamide;

Cyclopropanecarboxylic acid {2-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-
10 1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-amide;
2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-
quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-carbamic acid methyl ester;
1-{2-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-
quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-3-methyl-urea
15 {3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-
quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-pyridin-2-yl}-carbamic acid methyl
ester

4-(3-Bromo-5-ethoxy-4-{3-[(1*H*-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-benzyloxy}-
phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-
20 carbonitrile;

N-{3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-
quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-phenyl}-methanesulfonamide;

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

25 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(1-methanesulfonyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethoxy)-phenyl]-2-
methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile;

4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-
quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy-methyl]-*N*-methyl-benzamidine;

4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-
7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile;

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-ethoxy-phenylamino]-methyl}-phenyl)-methanesulfonamide;

49
49

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

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

Las gonadotropinas ejercen funciones importantes en una variedad de funciones
10 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
15 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
20 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
25 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 transmembrana y son capaces de interactuar con las proteínas Gs, que conducen a la activación de la ciclase 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.

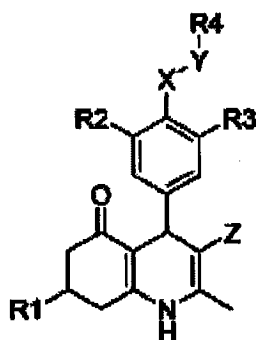
17
51

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).

- 5 Ciertos derivados de tetrahydroquinolina 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 la necesidad para miméticos de hormona de bajo peso molecular que
10 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

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde

- 20 R¹ es alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6) o alquinilo (C2-6);

R², R³ son independientemente halógeno, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), alqueniloxi (C3-4) o alquiniloxi (C3-4);

R
52

R^4 es fenilo o heteroarilo (C2-5), sustituidos con R^7 y opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alquiltio (C1-4) y (di)alquilamino (C1-4);

R^7 es H, alquiltio (C1-4), alquilsulfonilo (C1-4), (di)alquilamino (C1-4), R^8R^9 -amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonilo, $R^{12}R^{13}$ -aminoalquilo (C1-4)carbonilamino, $R^{14}R^{15}$ -amino-(C1-4)-alquilo, R^{16} -oxi, $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonilalcoxi (C1-4), R^{19} -oxialquilo (C1-4), R^{19} -oxi-carbonilalquilo (C1-4), $R^{20}R^{21}$ -aminosulfonilo, R^{20} -oxisulfonilo, aminoiminometilo (di)alquilaminoiminometilo (C1-4) o heterocicloalquiliminometilo (C2-6), trifluoro-metilsulfonilo; R^{23} -oxicarbonilo, R^{23} -carbonilo o $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonilo;

R^8 es H o alquilo (C1-4);

R^9 es alquilsulfonilo (C1-4), alquilcarbonilo (C1-6), alquenilcarbonilo (C2-6), alquinilcarbonilo (C2-6), cicloalquilcarbonilo (C3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilcarbonilo (C1-4), alcoxicarbonilo (C1-4), alqueniloxicarbonilo (C3-4), alquiniloxicarbonilo (C3-4), (di)alquilaminocarbonilo (C1-4), heterocicloalquilocarbonilo (C2-6), alquilo (C5-8), cicloalquilo (C3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), (di)alquilamino (C1-4)alquilo (C2-4), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C2-4) o fenilcarbonilo, fenilsulfonilo, fenilalcoxi (C1-4)alquilcarbonilo (C1-4), fenilalquilo (C1-4), heteroarilcarbonilo (C2-5), heteroarilsulfonilo (C2-5), heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino,

f3
53

halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) o (di)alquilamino (C1-4);

R^{10} es H o alquilo (C1-4);

5

R^{11} es hidroxialquilo (C2-4), aminoalquilo (C2-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C2-4) o (di)alquilamino (C1-4)alquilo (C2-4); o

$R^{10}R^{11}$ en $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonilo se pueden unir en un anillo heterocicloalquenilo (C4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6) sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxialquilo (C1-4);

R^{12} , R^{13} son independientemente H, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6), alquinilo (C2-6), cicloalquilo (C3-6), hidroxialquilo (C2-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C2-4), cicloalquilo (C3-6)-alquilo (C1-4), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), aminoalquilo (C2-4), (di)alquilamino (C1-4)-alquilo (C2-4) o fenilalquilo (C1-4), heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilamino (C1-4); o

20

$R^{12}R^{13}$ en $R^{12}R^{13}$ -aminoalquilo (C1-4)carbonilamino se pueden unir en un anillo heterocicloalquenilo (C4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxialquilo (C1-4);

25

R^{14} , R^{15} son independientemente H, alquilo (C1-6), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C2-4), hidroxialquilo

84
59

- (C2-4), (di)alquilamino (C1-4)alquilo (C2-4), aminoalquilo (C2-4), alcoxycarbonilo (C1-4)-alquilo (C1-4), alquilcarbonilo (C1-6), cicloalquilcarbonilo (C3-6), alcoxycarbonilo (C1-4), alqueniloxi (C3-4)-carbonilo, (di)alquilaminocarbonilo (C1-4), heterocicloalquilcarbonilo (C2-6) o heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4), fenilalquilo (C1-4), heteroarilcarbonilo (C2-5), fenilcarbonilo, opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4) o alcoxi (C1-4), (di)alquilamino (C1-4); o
- 10 $R^{14}R^{15}$ en $R^{14}R^{15}$ -aminoalquilo (C1-4) se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno (C4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxialquilo (C1-4);
- 15 R^{16} es heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), (di)alquilamino (C1-4)alquilo (C2-4), alcoxi (C2-4)alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C2-4), aminoalquilo (C2-4), hidroxycarbonilalquilo (C1-4), alcoxycarbonilo (C1-4)alquilo (C1-4), alcoxycarbonilo (C1-4), alqueniloxi (C3-4)-carbonilo, alquiniloxicarbonilo (C3-4), (di)alquilaminocarbonilo (C1-4), heterocicloalquilcarbonilo (C2-6), o fenilalquilo (C1-4), heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilamino (C1-4);
- 20
- 25 R^{17}, R^{18} son independientemente H, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) alquilo (C2-4), hidroxialquilo (C2-4), aminoalquilo (C2-4), (di)alquilamino (C1-4)-alquilo (C2-4), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C2-4), o

55

fenilalquilo (C1-4), heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilamino (C1-4); o

5

$R^{17}R^{18}$ en $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonilalcoxi (C1-4) se pueden unir en un anillo heterocicloalquénilo (C4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxí- alquilo (C1-4);

10 R^{19} es H o (1-6C)alkilo;

R^{20}, R^{21} son independientemente H, alquilo (C1-6), alquénilo (C1-6), alquínilo (C1-6) o alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4); o

15 $R^{20}R^{21}$ en $R^{20}R^{21}$ -aminosulfonilo se pueden unir en un anillo heterocicloalquénilo (C4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxí- alquilo (1-4);

20 X es O o N- R^{22} ;

Y es CH_2 , C(O) o SO_2 ;

Z es CN o NO_2 ;

R^{22} es H, alquilo (C1-4); R^{23} , R^{24} son independientemente H, alquilo (C1-4),
25 alquénilo (C2-4), alquínilo (C2-4), cicloalquilo (3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), heterocicloalquilo (C2-6), heterocicloalquilo (C2-6)-alquilo (C1-4), alcóxicarbonil (C1-4)alquilo (C1-4), (di)alquilaminocarbonil (C1-4)alquilo (C1-4) o

F6
56

fenilaminocarbonilalquilo (C1-4), heteroarilo (C2-5)aminocarbonilalquilo (C1-4),
fenilo, heteroarilo (C2-5), fenilalquilo (C1-4), heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4),
opcionalmente sustituido en el heteroátomo con uno o más sustituyentes
seleccionados de hidroxil, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-
5 4), alqueno (C2-4), alquino (C2-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilamino (C1-4); o

$R^{23}R^{24}$ en $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonilo se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno
(C4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o
más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y
10 hidroxil- alquilo (C1-4); con la condición que los compuestos de fórmula I en donde
X es O, R^4 es fenilo y R^7 se selecciona de H, alquilo (C1-4), alquilsulfonilo (C1-4),
dialquilo (C1-4)amino, R^{23} -oxicarbonilo, R^{23} -carbonilo y $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonilo, y
se excluyen los compuestos de fórmula I en donde X es O, R^4 es heteroarilo (C2-
5) y R^7 es H o (di)alquilamino (C1-4),.

15

Los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con la
presente invención son potentes activadores del receptor FSH y se puede 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,
20 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 el tratamiento de trastornos de fertilidad por ejemplo hiperestimulación
25 ovárica controlada y procedimientos FVF.

57
57

El término alquilo (C1-4) como se utiliza en la definición significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1-4 átomos de carbono, que es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

- 5 El término alquilo (C1-6) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefieren grupos alquilo (C1-5), siendo más preferido alquilo (C1-4).

- 10 El término alquilo (C5-8) como se utiliza en la definición significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 5-8 átomos de carbono.

El término alquenilo (C2-6) significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene de 2-6 átomos de carbono, tales como etenilo, 2-butenilo, y n-pentenilo.

15

El término alquenilo (C2-4) significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene de 2-4 átomos de carbono, tales como etenilo, n-propenilo y 2-butenilo.

- 20 El término alquinilo (C2-6) significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene de 2-6 átomos de carbono, tales como etinilo, propinilo y n-pentinilo.

El término alquinilo (C2-4) significa un grupo alquinilo que tiene de 2-4 átomos de carbono, tales como etinilo y propinilo.

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

58
58

El término cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4) significa un grupo cicloalquilalquilo, el grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente y el grupo alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

5

El término cicloalquilo (C3-6)alquilcarbonilo (C1-4) significa una porción cicloalquilo que tiene de 3-6 átomos de carbono como se definió previamente, adherida a la porción alquilo, que tiene de 1-4 átomos de carbono, de un grupo alquilcarbonilo.

10

El término cicloalquilcarbonilo (C3-6) significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3-6 átomos de carbono como se definió previamente, adherido a un grupo carbonilo.

15

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.

20

El término heterociclo alqueno (C4-6) significa un grupo heterocicloalqueno que tiene de 4-6 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

25

heteroátomos preferidos son N o O.

El término heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4) significa un grupo heterocicloalquilalquilo, el grupo heterocicloalquilo que tiene 2-6 átomos de carbono, preferiblemente 3-5 átomos de carbono, con el mismo significado como se definió previamente y el grupo alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono con
5 el mismo significado como se definió previamente.

El término heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C2-4) significa un grupo heterocicloalquilalquilo, el grupo heterocicloalquilo que tiene 2-6 átomos de carbono, preferiblemente 3-5 átomos de carbono, con el mismo significado como
10 se definió previamente y el grupo alquilo que tiene de 2-4 átomos de carbono.

El término heterocicloalquilocarbonilo (C2-6) significa un grupo a heterocicloalquilcarbonilo, el grupo heterocicloalquilo que tiene de 2-6 átomos de carbono, preferiblemente 3-5 átomos de carbono, con el mismo significado como
15 se definió previamente.

El término heteroarilo (C2-5) significa un grupo aromático sustituido o no sustituido que tiene de 2-5 átomos de carbono y que al menos incluye un heteroátomo seleccionado de N, O y S, como imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tienilo o furilo.
20 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 heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4) significa un grupo heteroarilalquilo, el
25 grupo heteroarilo que contiene 2-5 átomos de carbono con el mismo significado y preferencia como se definió previamente y el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

El término heteroarilo (C2-5)aminocarbonilalquilo (C1-4) significa un grupo heteroarilaminocarbonilo, el grupo heteroarilo que contiene 2-5 átomos de carbono con el mismo significado y preferencias como se definió previamente adheridos a
5 un grupo alquilo containing 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

El término heteroarilcarbonilo (C2-5) significa un grupo heteroarilcarbonilo, el grupo heteroarilo que contiene 2-5 átomos de carbono con el mismo significado y
10 preferencias como se definió previamente.

El término heteroarilo sulfonilo (2-5) significa un grupo heteroarilsulfonilo, el grupo heteroarilo que contiene 2-5 átomos de carbono con el mismo significado y preferencias como se definió previamente.
15

El término alquilcarbonilo (C1-6) significa un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilo que contiene 1-6 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

20 El término alquenilcarbonilo (C2-6) significa un grupo alquenilcarbonilo, el grupo alquenilo que contiene 2-6 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

El término alquinilcarbonilo (C2-6) significa un grupo alquinilcarbonilo, el grupo
25 alquilo que contiene 2-6 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente

67
61

El término alquilo (C1-4)sulfonilo significa un grupo alquilsulfonilo, el grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

- 5 El término alquiltio (C1-4) significa un grupo alquiltio que tiene de 1-4 átomos de carbono, la porción alquilo tiene el mismo significado como se definió previamente.

El término alcoxi (C1-4) significa un grupo alcoxi que tiene de 1-4 átomos de carbono, la porción alquilo tiene el mismo significado como se definió previamente.

- 10 se prefieren los grupos alcoxi (C1-2).

El término alquenilo (C3-4) significa un grupo alquenilo que tiene de 3-4 átomos de carbono, la porción alquilo tiene el mismo significado como se definió previamente.

15

El término alquinilo (C3-4) significa un grupo alquinilo que tiene de 3-4 átomos de carbono, la porción alquilo tiene el mismo significado como se definió previamente.

- 20 El término alcoxycarbonilo (C1-4) significa un grupo carbonilo, el grupo alcoxi que contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente. Se prefieren grupos alcoxycarbonilo ((1-2).

El término alqueniloxycarbonilo (C3-4) significa un grupo alqueniloxycarbonilo, el

- 25 grupo alquenilo que contiene 3-4 átomos de carbono.

62
62

El término alquiniloxicarbonilo (C3-4) significa un grupo alquiniloxicarbonilo, el grupo alquinilo que contiene 3-4 átomos de carbono.

5 El término alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) significa un grupo alcoxi, el grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono que está adherido a un grupo alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono.

10 El término alcoxi (C1-4)alquilo (C2-4) significa un grupo alcoxi, el grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono que está adherido a un grupo alquilo que tiene de 2-4 átomos de carbono.

15 El término alcoxycarbonilo (C1-4)alquilo (C1-4) significa un grupo alcoxycarbonilalquilo, los grupos alquilo que contienen 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

El término fenilalquilo (C1-4) significa un grupo fenilo adherido a un grupo alquilo que tiene de 1 -4 átomos de carbono como se definió previamente.

20 El término fenilalcoxi (C1-4)alquilcarbonilo (C1-4) significa una porción fenilalcoxi, el grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono adherido al grupo alquilo de una porción alquilcarbonilo, el grupo alquilo también contiene de 1-4 átomos de carbono.

25 El término fenilaminocarbonilalquilo (C1-4) significa un grupo fenilaminocarbonilo adherido a un grupo alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono como se definió previamente.

63
03

El término hidroxialquilo (C2-4) como se utiliza aquí significa un grupo hidroxialquilo que tiene de 2-4 átomos de carbono, la porción alquilo tiene el mismo significado como se definió previamente.

- 5 El término hidroxicarbonilalquilo (C1-4) significa un grupo hidroxicarbonilalquilo, el grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

- 10 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.

- 15 El término (di)alquilaminocarbonilo (C1-4) significa un grupo (di)alquilaminocarbonilo, el grupo (di)alquilamino el cual es como se definió previamente.

- 20 El término (di)alquilaminocarbonil (C1-4)alquilo (C1-4) significa a un grupo (di)alquilaminocarbonil- alquilo, los grupos alquilo que contienen 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

- El término aminocarbonilalcoxi (C1-4) significa un grupo aminocarbonilalcoxi, el grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

- 25 El término (di)alquilamino (C1-4)alquilo (C2-4) como se utiliza aquí significa un grupo (di)alquilamino que tiene de 1-4 átomos de carbono, conectado por vía del

69
64

grupo amino a un grupo alquilo que tiene de 2-4 átomos de carbono, las porciones alquilo tienen el mismo significado como se definió previamente.

El término aminoalquilo (C1-4)carbonilamino significa un grupo aminoalquilcarbonilamino, el grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

El término aminoalquilo (C2-4) como se utiliza aquí significa un grupo aminoalquilo que tiene de 2-4 átomos de carbono, la porción alquilo tiene el mismo significado como se definió previamente.

El término (di)alquilaminoiminometilo (C1-4) como se utiliza aquí significa un grupo alquilaminoiminometilo, el grupo amino el cual es monosusustituido o disustituido con grupos alquilo que tienen de 1-4 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió previamente.

El término heterocicloalquiliminometilo (C2-6) como se utiliza aquí significa un grupo heterocicloalquiliminometilo, la porción heterocicloalquilo el cual es como se definió previamente.

20

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

25

6F
05

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 base mineral u orgánica, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

La invención también se relaciona con 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 son compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R^2 , R^3 es halógeno y/o alcoxi (C1-4).

En aún otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula I, en donde Y es CH_2 .

Otro aspecto de la invención es un compuesto en donde Z es CN. En otro aspecto la invención se relaciona con compuestos en donde $X = O$.

La invención también se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula general I en donde R^7 es R^8R^9 -amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonilo, $R^{12}R^{13}$ -aminoalquilo

66
66

(C1-4)carbonilamino, $R^{14}R^{15}$ -aminoalquilo (C1-4) o $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonilalcoxi (C1-4).

En otro aspecto la invención se relaciona con compuestos en donde

5

R^8 es H,

R^9 es alkilsulfonilo (C1-4), alkilcarbonilo (C1-6), cicloalkilcarbonilo (C3-6), alcoxycarbonilo (C1-4), alqueniloxycarbonilo (C3-4), (di)alkilaminocarbonilo (C1-4),
10 heterocicloalquilo (C2-6)carbonilo, o fenilcarbonilo, fenilalcoxi (C1-4) alkilcarbonilo (C1-4), heteroarilcarbonilo (C2-5), heteroarilo sulfonilo (2-5) o heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de, halógeno o alcoxi (C1-4);

15

R^{10} es H o alquilo (C1-4);

R^{11} es hidroxialquilo (C2-4), aminoalquilo (C2-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C2-4) o (di)alkilamino (C1-4)alquilo (C2-4); o

20

R^{10} y R^{11} forman junto con el N al cual ellos están unidos un anillo alquenilo heterociclo (4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4);

25

R^{12} , R^{13} son independientemente H, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), hidroxialquilo (C2-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C2-4), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4) o (di)alkilamino (C1-4)alquilo (C2-4) o fenilalquilo (C1-4), heteroarilo (C2-

67
67

5)alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; o

R¹² y R¹³ forman junto con el N al cual ellos están unidos un anillo alquenilo
5 heterociclo (4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4) o hidroxialquilo (C1-4);

R¹⁴, R¹⁵ son independientemente H, alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C2-4),
10 alcoxycarbonilo (C1-4)- alquilo (C1-4), alquilcarbonilo (C1-6), cicloalquilcarbonilo (C3-6), alcoxycarbonilo (C1-4) o heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4) o heteroarilcarbonilo (C2-5), fenilcarbonilo;

R¹⁶ es heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), (di)alquilamino (C1-4)alquilo (C2-4),
15 alcoxi (C2-4)alquilo (C1-4), hidroxycarbonilalquilo (C1-4), alcoxycarbonilo (C1-4)alquilo (C1-4); o fenilalquilo (C1-4) o heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi (C1-4);

20 R¹⁷, R¹⁸ son independientemente H, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)- alquilo (C2-4), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C2-4); o fenilalquilo (C1-4) o heteroarilo (2-5C) alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; o

25 R¹⁷ y R¹⁸ forman junto con el N al cual ellos están unidos un anillo alquenilo heterociclo (4-6) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4) o hidroxialquilo (C1-4).

68
d r

La invención también se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde R⁷ es R⁸R⁹- amino.

- 5 Otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos en donde R⁸ es H y R⁹ alquilsulfonilo (C1-4).

Todavía otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos en donde una o más de las definiciones específicas de los grupos R¹ a R²⁴ y X, Y y Z como se
10 definió aquí anteriormente se combinan en la definición de los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de fórmula I.

La invención también se relaciona con compuestos seleccionados del grupo de
N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-
15 il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-3,4,5-trimetoxi-benzamida;
N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida;
N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]- acetamida;
20 4-{3-Bromo-4-[3-(3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-benciloxi]-5-etoxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo;
3-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-N-{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}- propionamida;
2-3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenoxi}-N,N-dimetil-acetamida;
25 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benciloxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo;

69
69

{2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5, 6,7,8- hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-amida de ácido furano-2-carboxílico;

N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-acrilamida;

5 {2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil- 1,4,5, 6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-amida de ácido iclopropanocarboxílico;

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-etoxi-fenoximetil]-fenil}-carbámico;

1-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-

10 6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-3-metil-urea

éster de metilo de ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-piridin-2-il}-carbámico

4-(3-Bromo-5-etoxi-4 {3 -[(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-benciloxi}-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo;

15 *N*-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-metanosulfonamida;

Éster de alilo 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-etoxi-fenoximetil]-fenil}-carbámico;

4-[3 -Bromo-5-etoxi-4-(1-metanosulfonil-1H-pirrol-2-ilmetoxi)-fenil]-2- metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo;

20 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-*N*-metil-benzamidina;

4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo;

25 *N*-(2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida;

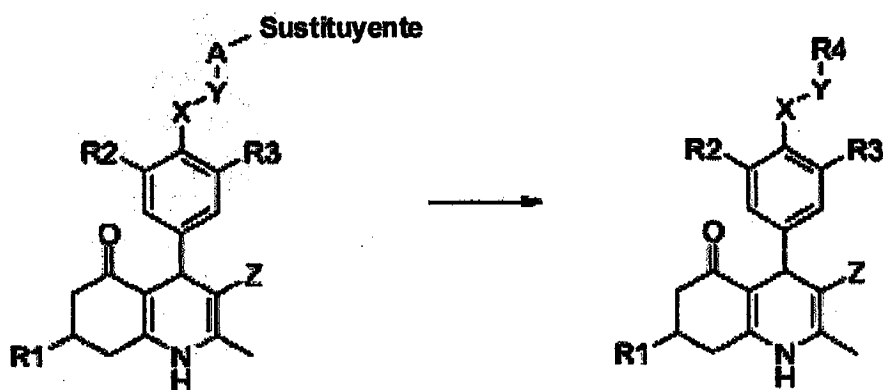
70
70

4 {3-Bromo-4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-benciloxi]-5-etoxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo; o

N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-metanosulfonamida

5

Los métodos adecuados para la preparación de los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5, 6,7,8- hexahidroquinolina de la invención se bosquejan adelante.



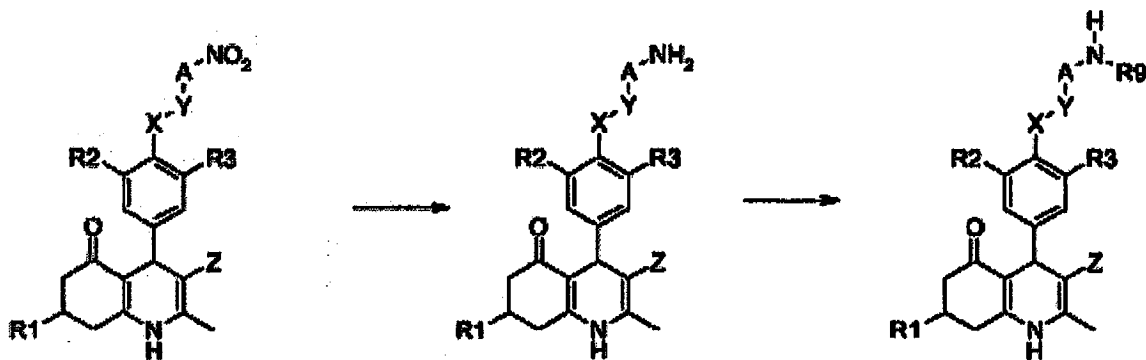
10

II A = fenilo (sustituido)
o heteroarilo (sustituido)

I

Los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina I de la presente invención se pueden preparar partiendo de los derivados 1,4-dihidropiridina funcionalizados de la estructura general II, en donde R¹, R², R³, X, Y y Z son como se definió previamente y A es un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo.

15



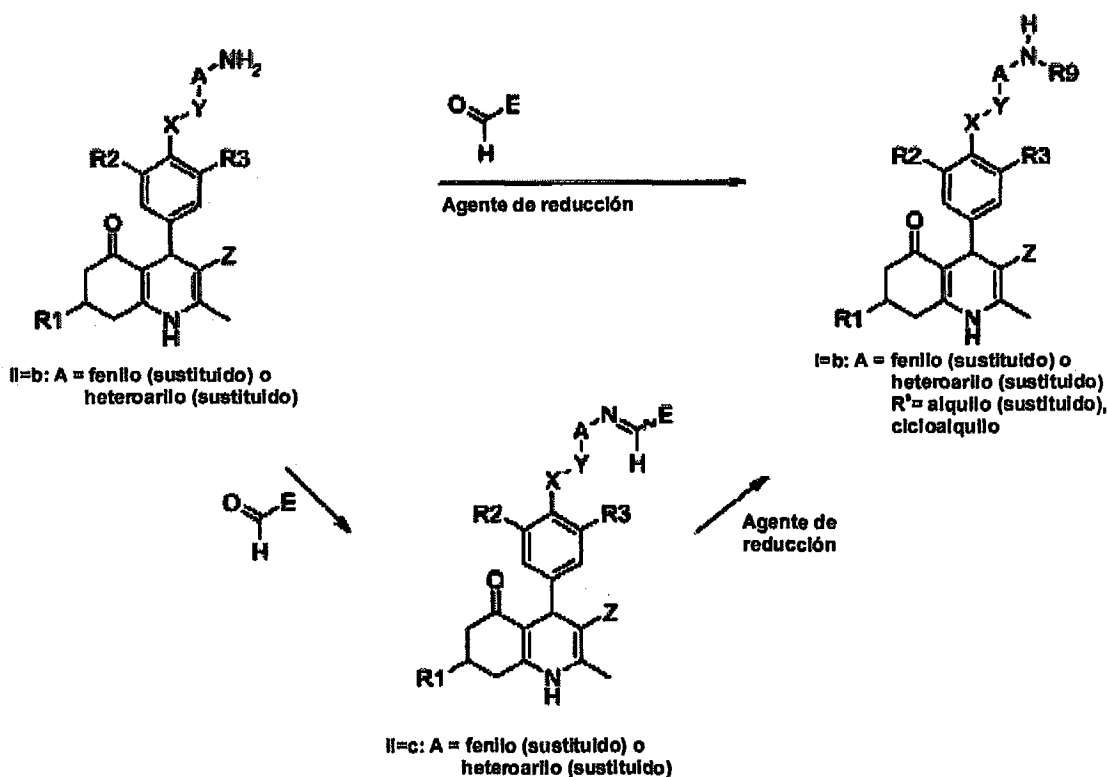
71
71

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

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

I-a: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido) R⁹ = grupo acilo o sulfonilo

Por ejemplo, la acilación o sulfonilación de de compuestos de fórmula general II-b produce compuestos de la fórmula general I-a, en donde R¹, R², R³, X, Y y Z son como se definió previamente, R⁸ es H, R⁹ es un grupo acilo o sulfonilo y A es un fenilo (sustituido) o un anillo heteroarilo (sustituido).

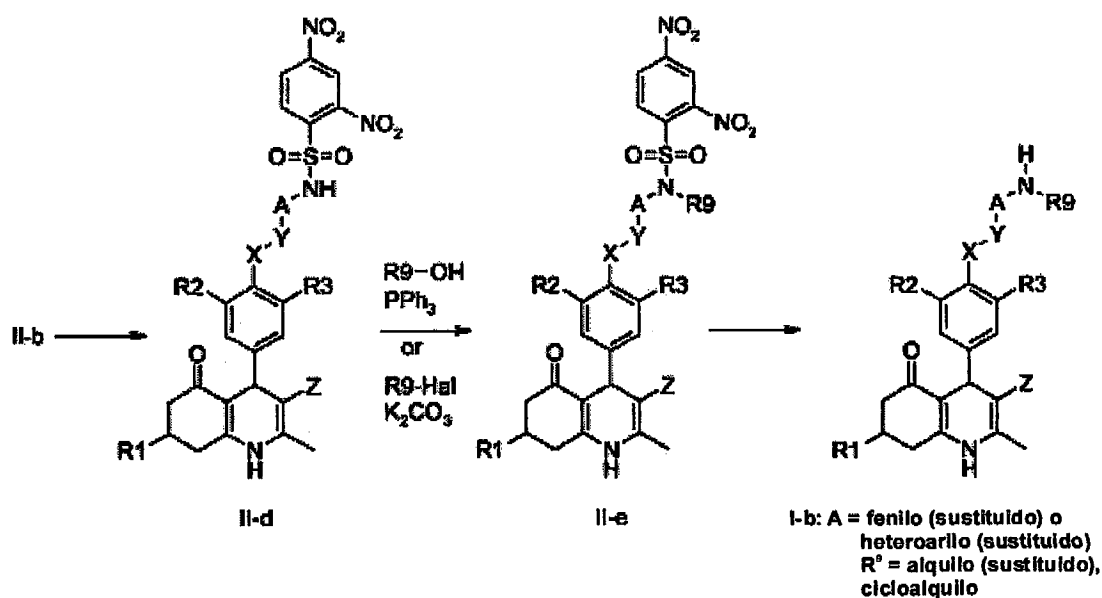


En un experimento típico, los compuestos II-b se hacen reaccionar en un disolvente, tal como diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfoxido, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona o piridino con un haluro de acilo sustituido apropiadamente, anhídrido de ácido o haluro de sulfonilo en la presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DiPEA) o piridino, para dar derivados N-acilados o N-sulfonilados de la fórmula I-a, respectivamente. Alternativamente, los compuestos N-acilados de la fórmula general I-a se pueden obtener mediante la reacción de un ácido carboxílico

72
72

(hetero)aromático en la presencia de un reactivo de acoplamiento tal como diisopropilo carbodiimida (DIC), tetrafluoroborato de (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluoro-fosfato (HATU) y una
5 base de amina terciaria (por ejemplo, DiPEA) en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o diclorometano en una temperatura ambiente o elevada.

Los compuestos de fórmula general I-b, en donde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y y Z son como se definieron previamente, R^9 en un grupo alquilo (sustituido) y A es un fenilo
10 (sustituido) o un anillo heteroarilo (sustituido) que se pueden preparar mediante alquilación reductiva del grupo amino con aldehídos sustituidos apropiadamente de la fórmula general E-C(O)H (E = alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (di)alquillaminoalquilo, heterocicloalquilalquilo, (hetero)arilo, (hetero)arilalquilo) y un agente de reducción adecuado tal como cianoborohidruro de sodio o
15 triacetoxiborohidruro de sodio. Así mismo, las cetonas sustituidas apropiadamente se pueden utilizar en este procedimiento. Alternativamente, los compuestos de la fórmula general II-b se pueden convertir a la (hetero)arilimina correspondiente II-c luego de la reacción con aldehídos apropiadamente sustituidos de la fórmula general E-C(O)H (ver arriba) por métodos conocidos por aquellos expertos en la
20 técnica, seguido por reducción con un agente de reducción tal como borohidruro de sodio para dar los compuestos de la fórmula general I-b. En este caso, las cetonas sustituidas apropiadamente también se pueden utilizar.



Alternativamente, los compuestos de la fórmula general II-b se pueden convertir a derivados de 2,4-dinitrobenzenosulfonamida II-d mediante sulfonilación con cloruro de 2,4-dinitrobenzenosulfonilo. La sulfonamida se puede alquilar para dar

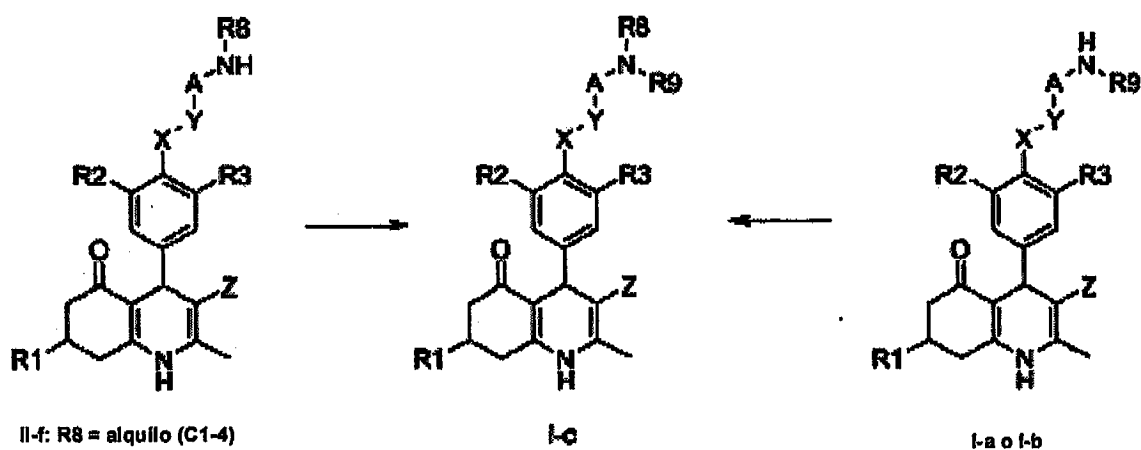
5 compuestos de la fórmula general II-e al utilizar las reacciones Mitsunobu conocidas con alcoholes primarios o secundarios apropiadamente sustituidos de la fórmula R⁹-OH (R⁹ = alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (di)alquilalminoalquilo, heterocicloalquilalquilo o (hetero)arilalquilo), trifenilfosfina (unida opcionalmente a resina) y un azodicarboxilato dialquilo en disolventes apropiados tal como 1,4-

10 dioxano, tetrahydrofurano o diclorometano a temperaturas elevadas o temperatura ambiente. Alternativamente, la sulfonamida se puede alquilar utilizando haluros de alquilo de la fórmula R⁹-Hal (Hal = Cl, Br, I) y una base adecuada tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, tetrahydrofurano o 1,4-

15 dioxano. El clivaje del enlace sulfonamida N-S con una amina primaria tal como propilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano da entonces los compuestos de la fórmula I-b. Alternativamente, el enlace de sulfonamida N-S se puede clivar utilizando ácido mercapto acético 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.

Los compuestos de fórmula general I-c, en donde R¹, R², R³, R⁹, X₅Y y Z son como se definió previamente, R⁸ es alquilo (C1-4) y A es un grupo (hetero)arilo (sustituido), se puede preparar de compuestos I-a, I-b o II-f. La alquilación de los compuestos I-a con R⁸-Hal (Hal = Cl, Br, I) o R⁸-OH mediante los mismos métodos descritos para las alquilaciones de los compuestos II-d produce los derivados de anilina N,N-disustituidos deseados I-c. Adicionalmente, la alquilación de los compuestos de fórmula I-b mediante los mismos métodos descritos para la alquilación reductiva de los compuestos de fórmula II-b también produce derivados de anilina N,N-disustituidos de la fórmula I-c.

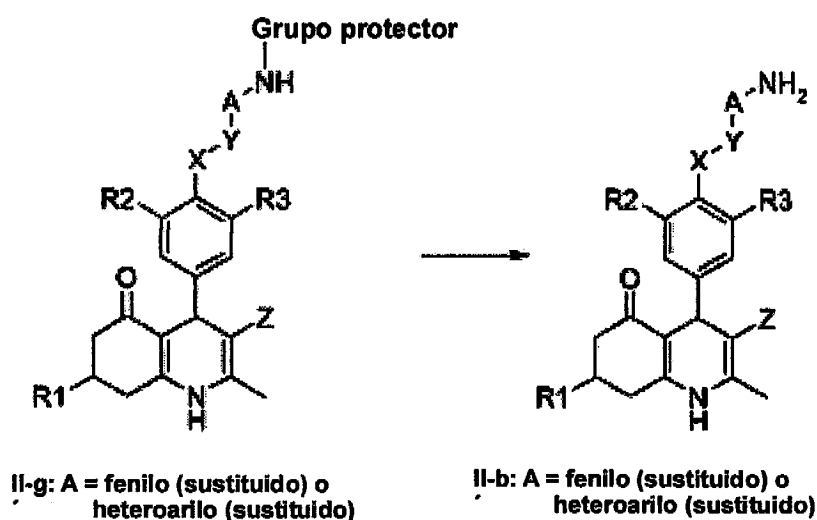


15

Los compuestos de la fórmula general II-f, preparados mediante los mismos métodos descritos para la síntesis de los compuestos de la fórmula I-b, se pueden acilar, sulfonilar o alquilar reductivamente como se describió para la preparación de I-a y I-b, respectivamente, para dar los compuestos de la fórmula general I-c.

2F
75

El grupo nitro en los compuestos de la fórmula general II-a se pueden reducir al grupo amino correspondiente para dar los compuestos de la fórmula general II-b. Típicamente, los compuestos II-a se tratan con ácido acético y zinc en un disolvente adecuado tal como THF o dioxano a temperaturas entre 0° C y la temperatura de reflujo. Los métodos alternativos incluyen tratamiento con hierro, SnCl₂ o hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio o platino sobre carbono, utilizando los métodos y reactivos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Alternativamente, los compuestos de la fórmula general II-b se pueden obtener mediante el clivaje de grupos *N*-protectores conocidos tal como un Aloxicarbonilo (Alloc), Fluoren-9-il-metoxycarbonilo (Fmoc) o grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) en los compuestos de la fórmula general II-g para dar los derivados correspondientes II-b. Las manipulaciones del grupo protector relacionado se pueden encontrar en *Protective groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999.

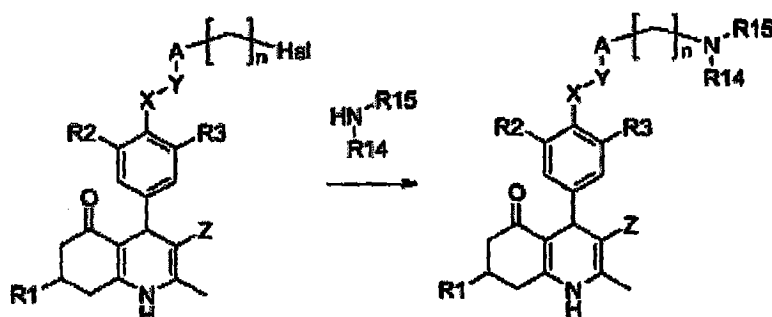


Los derivados de ácido carboxílico de la fórmula general II-i, accesibles por saponificación de los ésteres de alquilo correspondientes II-h, se pueden condensar con aminas de la estructura general R¹⁰R¹¹NH utilizando un reactivo de

78
78

por sustitución estándar del cloruro o bromuro con aminas de la fórmula general $R^{12}R^{13}NH$. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula general I-e con un espaciador de dos carbonos entre el carbonilo y el grupo $NR^{12}R^{13}$ se pueden obtener mediante acilación de los compuestos de la fórmula general II-b con

5 cloruros de acilo α,β - insaturados para dar los compuestos de la fórmula general II-1, seguido por reacciones de adición Michael conocidas en la técnica con aminas sustituidas apropiadamente de la fórmula general $R^{12}R^{13}NH$.



II-m: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido) Hal = Br, Cl o I n = 1-4

I-f: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido) n = 1-4

10

Los compuestos de la fórmula general I-f, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , X_5Y y Z son como se definió previamente y A es un fenilo (sustituido) o un anillo heteroarilo (sustituido), se pueden preparar mediante alquilación de aminas de la fórmula general $R^{14}R^{15}NH$ con haluros de la fórmula general II-m, bajo la agencia de ununa

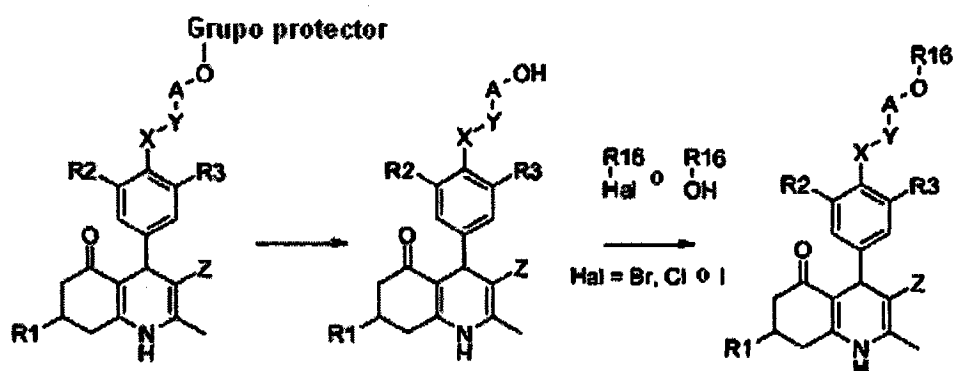
15 base terciaria tal como N,N-diisopropilo etilamina o trietilamina en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o diclorometano.

Derivados de la fórmula general I-g, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{16} , X_5Y y Z son como se definió previamente y A es un fenilo (sustituido) o un anillo heteroarilo

20 (sustituido), se pueden preparar mediante alquilación del grupo hidroxilo en los compuestos de la fórmula general II-o con un haluro de alquilo de la fórmula

79
75

general R^{16} -Hal, en el que el Hal puede ser Br, Cl o I. Típicamente, tal una reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal como N,N- dimetilformamida, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato cesio o trietilamina a temperatura ambiente o elevada. Alternativamente, la conversión de los compuestos de la fórmula general II-o en éteres arilo de la fórmula general I-g se puede lograr bajo Condiciones de alquilación del tipo Mitsunobu. En tal una transformación, la alquilación del grupo hidroxilo en los compuestos de la fórmula II-o se efectúa con alcoholes de la fórmula general R^{16} -OH bajo la agencia de trifenil fosfino (unido a resina) y azodicarboxilato dietilo o sus derivados en un disolvente aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano o diclorometano.



II-n: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

II-o: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

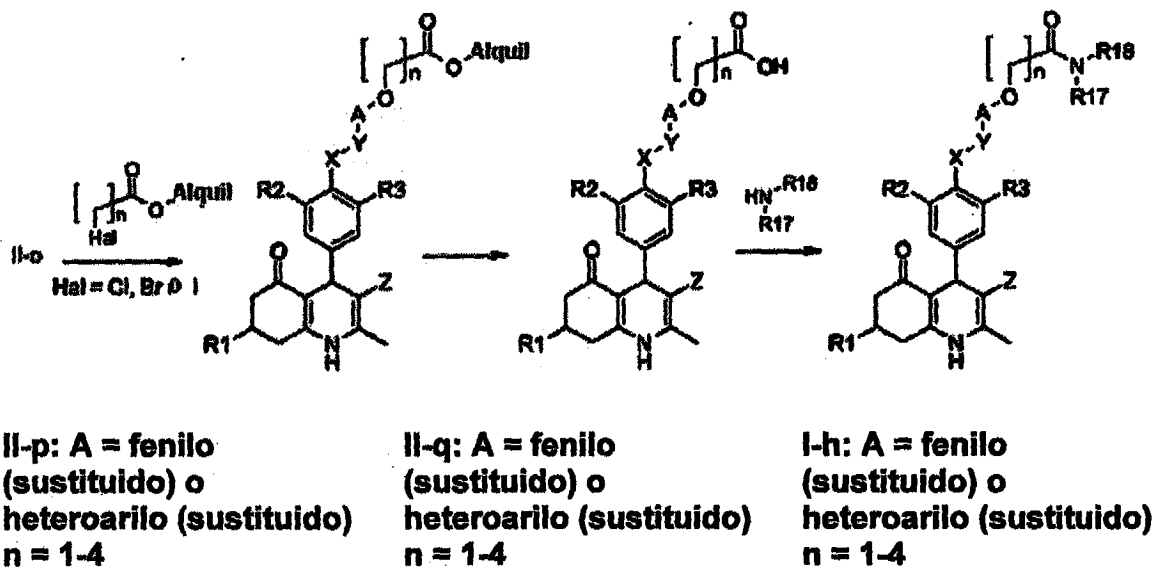
I-g: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

Derivados de la fórmula general II-o se pueden obtener mediante clivaje del grupo protector hidroxilo en los compuestos de la fórmula general II-n. Los grupos protectores adecuados, bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, son el tetrahidropirranilo (THP) o los grupos protectores terc-butilo dimetilsililo (TBS). El Clivaje de los grupos THP y TBS se logra generalmente mediante el tratamiento con ácidos, tal como ácido clorhídrico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o metanol.

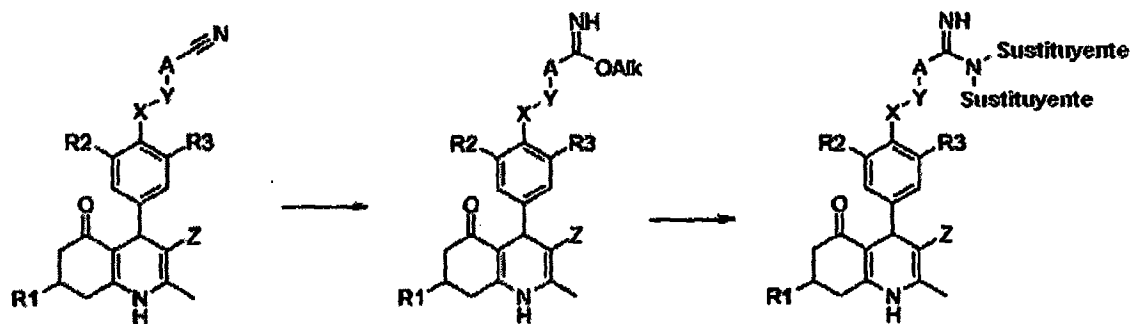
80
80

Alternativamente, el grupo TBS se puede remover mediante el tratamiento con fluoruro de tetra-N-butilamonio en tetrahidrofurano. Las manipulaciones del grupo protector relacionadas se pueden encontrar en Protective groups en Organic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999.

5



Los compuestos de la presente invención con la fórmula general I-h se pueden preparar mediante condensación de los derivados II-q con aminas de la fórmula general $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{NH}$ bajo la agencia de una agente de acoplamiento y una base de amina terciaria, como se describe por ejemplo, para la preparación de derivados de la fórmula general I-d. Los derivados de requisito de la fórmula I-q son accesibles en un protocolo sintético de dos etapas de los compuestos de la fórmula general II-o, es decir, alquilación de la porción fenólica con un éster de alquilo halogenado apropiado para obtener derivados de la fórmula II-p, seguido por ácido o clivaje mediado por base de la función éster, bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

87
81

II-r: A = fenilo
(sustituido) o
heteroarilo (sustituido)

II-s: A = heteroarilo
(sustituido) fenilo
(sustituido) o Alk =
alquilo (C1-4)

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

Los Derivados de la fórmula general I-i son accesibles de nitrilos de la fórmula general II-r mediante la síntesis de amidina Pinner conocidas. Este procedimiento
5 sintético comprende la conversión selectiva de la función nitrilo en el anillo (hetero)arilo de derivados II-r en imidatos II-s mediante el tratamiento con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico, utilizando un alcohol adecuado como un disolvente, opcionalmente en la presencia de codisolventes tales como 1,4-dioxano o dietil éter, a temperatura ambiente o elevada. La reacción con la amina
10 cíclica o acíclica apropiada produce los derivados amidina I-i. Las formaciones amidina relacionadas son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, ver: J. Med. Chem. 42 (1999) 5415-5425, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 697-700, J. Org. Chem. 62 (1997), 8449-8454.

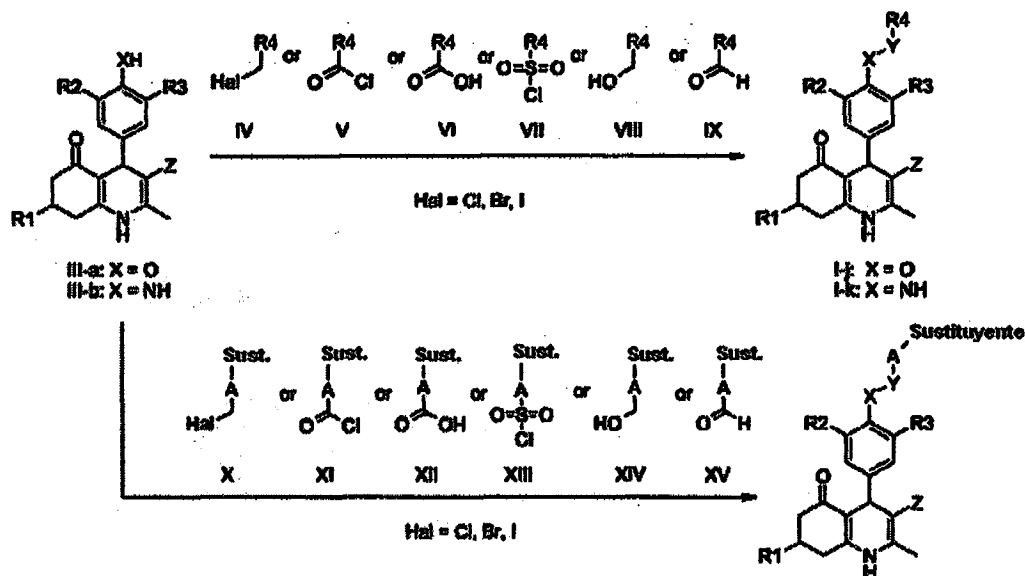
15 Los compuestos de la fórmula general III-a en donde X es O se pueden utilizar para preparar compuestos I-j, en donde R¹, R², R³, R⁴, Y y Z son como se definió previamente y X es O, mediante O- alquilación, O-acilación o O-sulfonilación utilizando condiciones estándar, bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. El patrón de sustitución del anillo (hetero)arilo en R⁴ es como se definió
20 previamente. En un experimento típico, los compuestos III-a se hacen reaccionar en un disolvente, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido,

etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona o piridina con un haluro de alquilo (hetero)aromático sustituido apropiadamente de la fórmula IV, cloruro de acilo de la fórmula V, o cloruro de sulfonilo de la fórmula VII en la presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DiPEA),
5 carbonato de potasio, carbonato 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-alquilado, O-acilado o O-sulfonilados de la fórmula I-j, respectivamente.

10 Alternativamente, los compuestos O-alquilados de la fórmula general I-j en el que el Y es CH₂ se pueden obtener al utilizar reacciones Mitsunobu conocidas con alcoholes de la fórmula VIII, trifenilfosfina (opcionalmente unida a resina) y un azodicarboxilato dialquilo (por ejemplo dietil azodicarboxilato) en disolventes apropiados tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura
15 ambiente o elevada.

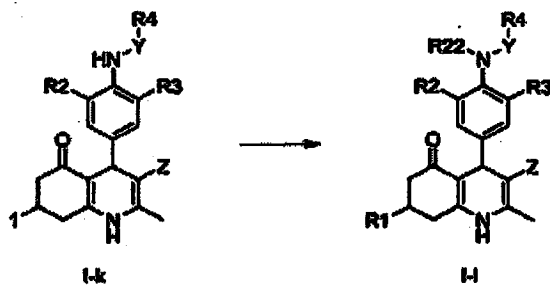
Adicionalmente, los compuestos O-acilados de la fórmula general I-j, en donde Y es C(O) se puede obtener mediante la reacción de un ácido carboxílico (hetero)aromático de la fórmula VI en la presencia de un agente de acoplamiento
20 tal como carbodiimida (diisopropilo DIC), (3- dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato 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.

25



II: A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

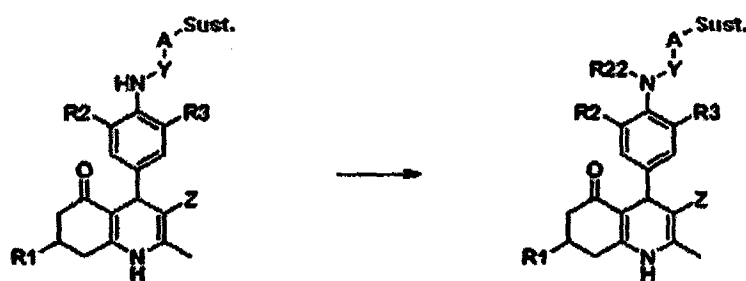
- 5 De la misma forma, los compuestos de la fórmula general I-k se pueden preparar de los compuestos III-b mediante N-alquilación, N-acilación o N-sulfonilación utilizando los mismos métodos descritos para la síntesis de compuestos utilizando los mismos métodos descritos para la síntesis de compuesto I-j utilizando los reactivos de la fórmula N-X. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula general
- 10 I-k en el que el Y es CH₂ se pueden preparar mediante aminación reductiva de los aldehídos (hetero)aromáticos de la fórmula IX con compuestos III-b y un agente de reducción adecuado tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.



84
84

Alternativamente, los compuestos de la fórmula general III-b se pueden convertir a la benzimina correspondiente luego de la reacción con aldehídos (hetero)aromáticos IX mediante los 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-k en el que el Y = CH₂.

- Los compuestos de la fórmula general I-k en donde R¹, R², R³, R⁴ y Z son como se definió previamente y X es NH se pueden N-alquilatar mediante los mismos métodos como se describe para la preparación de los derivados I-b para producir los compuestos de la fórmula general I-L, en donde R²² es un grupo alquilo (C1-4).

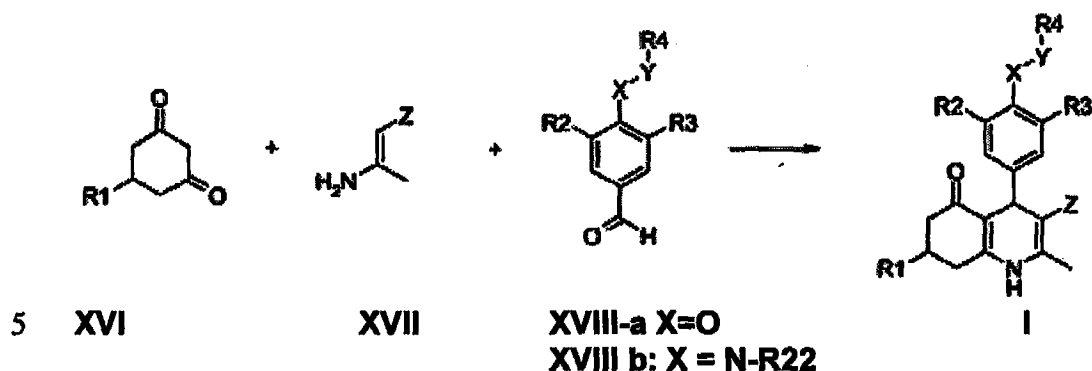


II-t: A = fenilo (sustituido)
o heteroarilo (sustituido)

II-u: A = fenilo (sustituido)
o heteroarilo (sustituido)

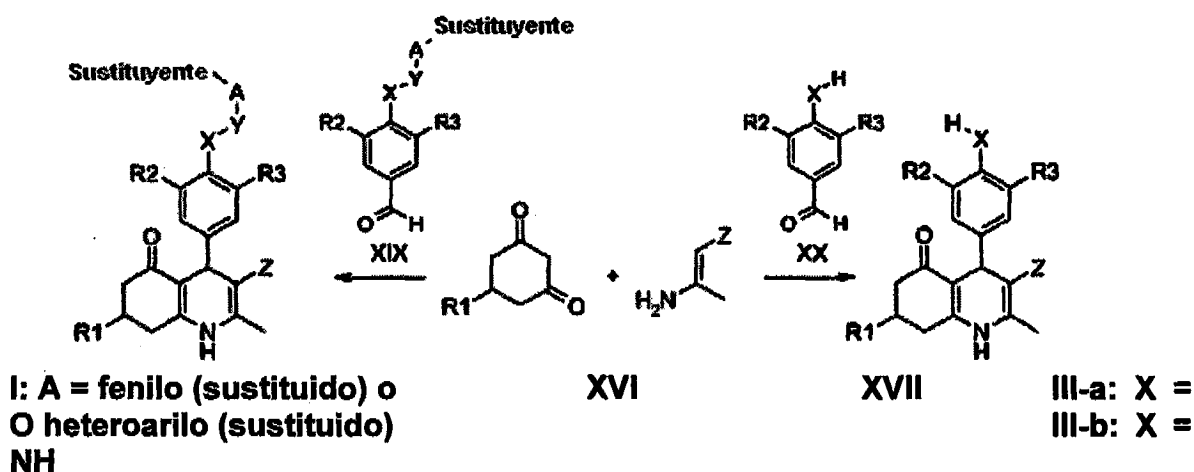
- Los compuestos de la fórmula general II también son accesibles a partir de derivados de la fórmula general III-a y III-b utilizando los mismos métodos como se describe para la preparación de los compuestos de la fórmula general I-j y I-k utilizando reactivos de la fórmula X-XV.
- De forma Similar a las N-alquilaciones de los compuestos de la fórmula general I-k para dar I-L, los compuestos de la fórmula general II-t, en donde R¹, R², R³ y Z son como se definió previamente y A es un fenilo (sustituido) o un heteroarilo

(sustituido) puede ser N-alquilado para dar los compuestos de la fórmula general II-u, en donde R²² es un grupo alquilo (C₁₋₄).



Los compuestos de la 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 la fórmula general XVI, en aminas de la fórmula general XVII y benzaldehídos de la fórmula general XVIII- a-b, mediante la reacción de ciclo-condensación tipo Hantzsch de tres componentes bien documentada.

Las reacciones de ciclo-condensación tipo Hantzsch 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 tal como ácido acético, (iso)propanol, etanol, metanol o mezclas de estos.

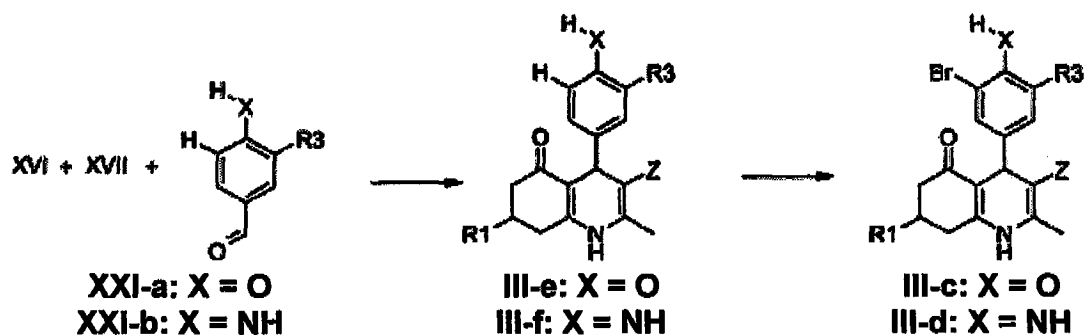
86
86

5

Los compuestos de la fórmula general II y III-a-b también se preparan mediante la ciclo condensación del tipo Hantzsch mencionada previamente, al utilizar benzaldehídos sustituidos de la fórmula general XIX o XX, respectivamente.

- 10 Los compuestos de la fórmula general III-c-d en los que R² es Br también se pueden obtener mediante orto- brominación de fenoles o anilinas, que son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Así, los compuestos de la fórmula III-e-f producen los compuestos de la fórmula III-c-d luego del tratamiento con bromo en un disolvente adecuado tal como ácido acético, etanol o diclorometano o
- 15 mezclas de estos, opcionalmente en la presencia de acetato de sodio. Alternativamente, la N-bromosuccinimida en N,N-dimetilformamida o acetonitrilo se pueden 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.

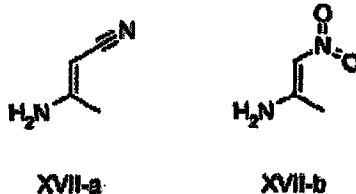
20



87
87

Los compuestos de la fórmula general III-e-f se preparan mediante la reacción Hantzsch mencionada anteriormente utilizando benzaldehídos de la fórmula general XXI-a-b. Los compuestos de la fórmula general IV a XV están disponibles
5 comercialmente, documentados en la literatura o sintetizados fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

Las ciclohexano-1,3-dionas sustituidas de la fórmula general XVI están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos de la literatura.
10 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.

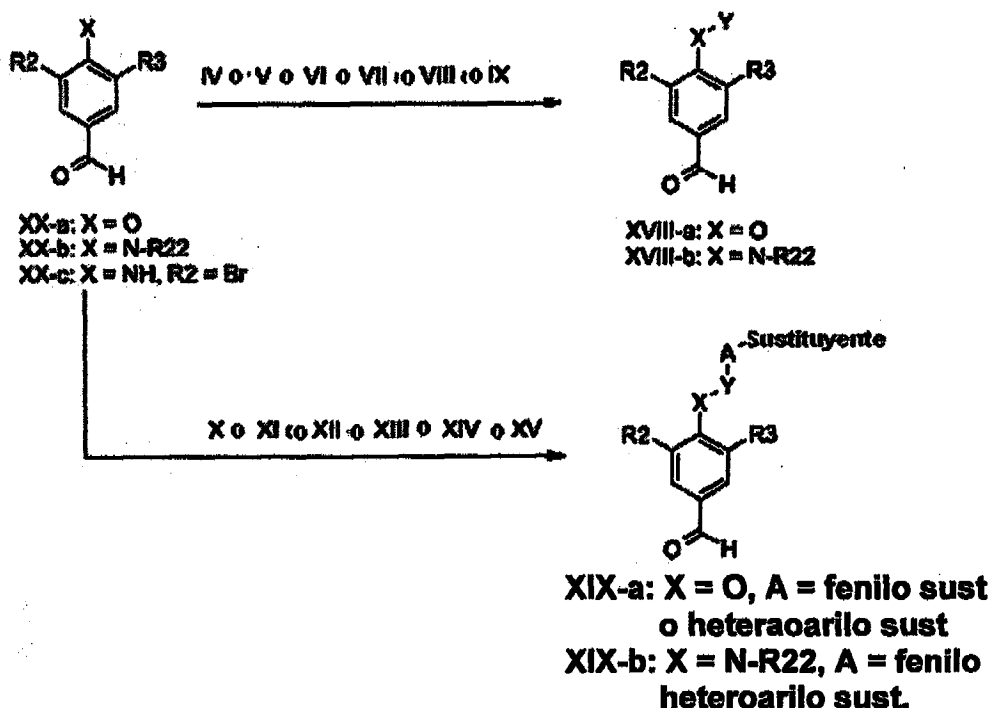


15

El compuesto de la fórmula XVII-a está disponible comercialmente y el compuesto XVII-b se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, ver por ejemplo: Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232. Los Benzaldehídos de la fórmula
20 general XVIII-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 la fórmula general XX-a utilizando los mismos métodos como se describe para la conversión de los compuestos de la fórmula III-a a I-j. De la misma forma los compuestos de la fórmula general XVIII-b se preparan a partir de XX-b utilizando los mismos

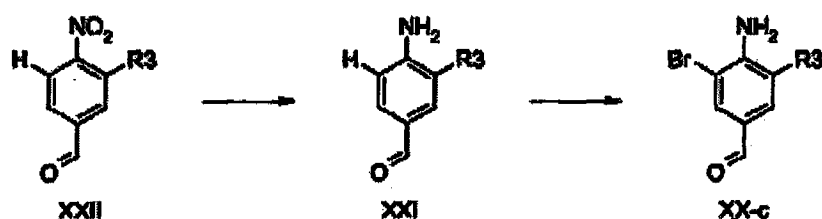
88
88

métodos como se describe para la conversión de los compuestos de la fórmula III-b a I-k.



- 5
- 10 Los Benzaldehídos de la fórmula general XX-a y XX-b están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la literatura: 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,
- 15 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 la fórmula general XX-c en donde R² es bromuro y X es N-H se puede obtener mediante brominación de los compuestos de la fórmula general XXI
- 20 utilizando los mismos procedimientos descritos para la conversión de los compuestos de la fórmula general III-f a III-d.

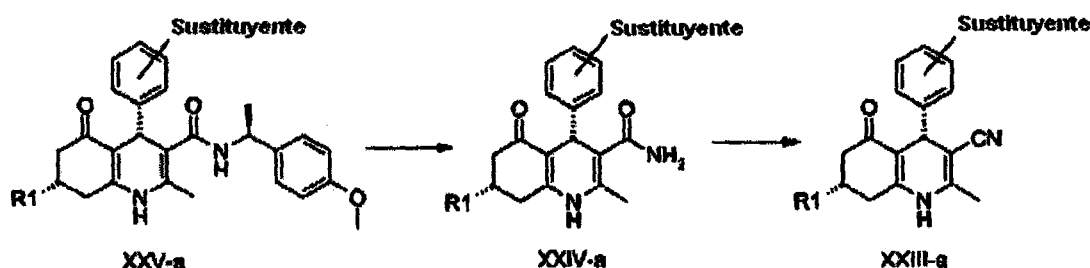
89



Los compuestos de la fórmula general XXI se preparan fácilmente a partir de los compuestos de la fórmula general XXII utilizando los mismos métodos de reducción que se describen para la preparación de los compuestos de la fórmula general II-b a partir de II-a. Los compuestos de la fórmula general XXII están disponibles comercialmente, reportados en la literatura o se pueden preparar fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

Se manera similar, los derivados de la fórmula general XIX-a-b son accesibles de compuestos XX- a-b luego de la reacción con compuestos X a XV, como se describió previamente para la preparación de derivados XVIII-a-b.

Los compuestos de la presente invención poseen por lo menos dos átomos de carbono quirales y pueden por lo tanto obtener 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 a partir de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, o cromatografía utilizando columnas quirales. Para la separación de los diastereómeros, se puede utilizar columnas de fase recta o fase inversa.

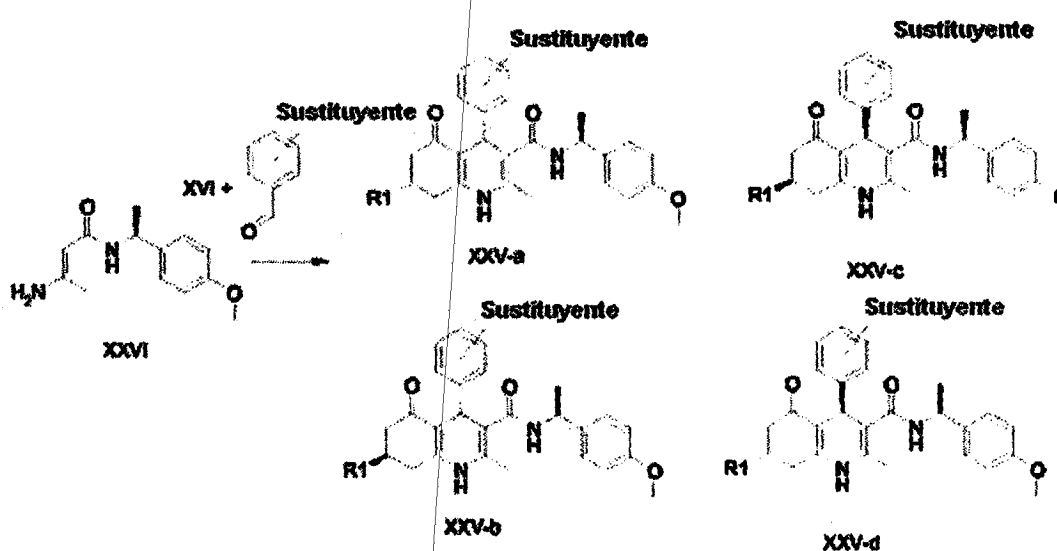
20
40

- Adicionalmente, los derivados de hexahidroquinolina enantioméricamente puros de la fórmula general XXIII se pueden obtener en forma enantioméricamente pura
- 5 mediante deshidratación de amidas enantioméricamente puras XXIV 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. Las deshidrataciones relacionadas de amidas para dar nitrilos se pueden encontrar en la literatura, por ejemplo, ver: Org. Prep. Proced.
- 10 Int. 26 (1994) 429-438, Acta Chem. Scand. 53 (1999) 714-720, J. Org. Chem. 57 (1992) 2700-2705. Los compuestos de la fórmula general XXIII se pueden convertir luego- si es necesario- a los compuestos de la fórmula general I mediante la síntesis esquematizada anteriormente.
- 15 Las Amidas de la fórmula general XXIV se pueden preparar mediante clivaje del grupo bencilo quiral de amidas de la fórmula general XXV (indicadas para XXV-a). Esta reacción se puede efectuar al agitar con un ácido tal como trifluoroacético en diclorometano.
- 20 Los compuestos de la fórmula general XXV se obtienen mediante ciclo condensación del tipo Hantzsch como se describió previamente, partiendo de XVI, enamina XXVI y un benzaldehído sustituido apropiadamente. Esta reacción da una mezcla de 4 estereoisómeros de las fórmulas generales XXVa-d que se pueden

GT
PI

separar mediante técnicas cromatográficas, tal como cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice y/o HPLC.

La Enamina XXVI se pueden preparar mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica en dos etapas de la (S)-1-(4-Metoxi-fenil)-etilamina disponible comercialmente y diceteno o 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona.



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

92
92

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.

- 5 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).

10

- 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
- 15 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
- 20 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
- 25 eucarióticos tales como levadura, células de plantas, células de insectos, células de mamíferos, células de aves y similares.

93
93

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.

- 5 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 recombinante humano.

10

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.

15

20

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

25

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

5 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

10 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.

15 Las composiciones 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.

20 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

25 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

95
92

(líoofilizada) 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 un 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.

25

La invención incluye adicionalmente una composición farmacéutica, como se describió anteriormente, en combinación con materiales de empaque adecuados

96
16

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
5 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
10 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
15 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.

20

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
25 tratamiento de trastornos de la fertilidad. Así, se puede administrar a los pacientes 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.

5

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

Comentarios generales:

10 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-fluorenilmetoxycarbonilo, Fmoc-cl = 9-fluorenilmetoxycarbonilcloruro, Alloc = aliloxycarbonilo, DMF = N,N-dimetilformamida, THF = tetrahidrofurano.

15

A menos que se establezca otra cosa, todos los productos 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

20 liofilización.

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

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

98
98

Método 1: Columna: 5 μ m Luna C-18(2) 150x4.6 mm; flujo: 1 ml/min; detección: 210 nm; temperatura de columna: 40 °C; disolvente A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v); disolvente B: CH₃CN; 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 3: Idéntico al método 1, excepto por el gradiente utilizado: Gradiente: disolvente A/B/C = 35/60/5 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 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 5: Idéntico al método 1, excepto por el gradiente utilizado: Gradiente: disolvente A/B/C = 75/25/0 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).

Método 6: 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).

99
29

Método 7: Idéntico al método 1, excepto por el gradiente utilizado: Gradiente: disolvente A/B/C = 70/30/3 a 40/60/3 (v/v/v) en 30.00 min, luego constante durante 10.00 min adicionales a A/B/C = 0/100/3 (v/v/v).

- 5 Método 8: Columna: 3 μ m Luna C- 18(2) 100x2 mm (Fenomenex); flujo: 0.25 ml/min; detección: 210 nm; temperatura de columna: 40 °C; disolvente A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v); disolvente B: CH₃CN; gradiente: disolvente A/B = 65/35 a 10/90 (v/v) en 30.00 min, en 2.00 minutos a A/B = 0/100 (v/v), luego constante durante 8.00 min adicionales a A/B = 0/100 (v/v), luego en 1.00 minuto a A/B = 65/35 (v/v) y finalmente constante durante 15.00 min adicionales a A/B = 65/35 (v/v).
- 10

Método 9: Columna: Chiralpak AD-H 25 x 0.46 cm; detección: quiralidad (+/-) y 210 nm; Condiciones: heptano isocrático/isopropilalcohol 80/20 (v/v).

15

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 ¹H RMN cuando se identifican distintas señales que corresponden a los diastereómeros.

20

Se desarrollan purificaciones de HPLC preparativas en columna Luna C- 18(2) columna (5 μ m) (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:

25

Ejemplo 1

1000

N-[3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1, 4, 5, 6, 7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil]-3, 4,5-trimetoxi-benzamida

5 (a). 3-Bromo-5-etoxi-4-(3-nitro-benciloxi)-benzaldehído

Una mezcla de 3-nitrobencilbromuro (2 g), 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi benzaldehído (2.06 g), K₂CO₃ (2.55 g) y Bu₄NI (186 mg) en DMF (50 ml) se agita a 60° C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y
10 solución salina. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se recrystaliza a partir de heptano.

Rendimiento: 2.98 g. MS-ESI: [M+H] = 380/382

15 (b). 4-[4-(3-Nitro-benciloxi)-3-bromo-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil- 1,4,5, 6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del producto del ejemplo 1a (2g), 3-aminocrotonitrilo (431 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (810 mg) en etanol (20 ml) se agita a 80° C durante 4
20 h. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 1/1 (v/v) como el eluyente.

Rendimiento: 2.7 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 580/582

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

101
101

SnCl₂ (1.62 g) se agrega a una solución del producto del ejemplo 1b (500 mg) en etanol (10 ml). Luego se agita durante 18 h, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa y se lava con 0.5N de NaOH y agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo.

5

Rendimiento: 440 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 550/552

(d). N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-3,4,5-trimetoxi-benzamida

10

Una mezcla del producto del ejemplo 1c (44 mg), 3,4,5-trimetoxibenzoilcloruro (39 mg) y DIPEA (70 µl) en diclorometano (10 ml) se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (0 - > 90% acetonitrilo). Rendimiento: 39 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 744.4/746.4; HPLC anal.: Ta= 20.73 min 1 (método 1)

15

Ejemplo 2

20 N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-3,3-dimetil-butiramida

Acilación del producto descrito en el ejemplo 1c (44 mg) con cloruro de 3,3-dimetil-butirilo (16 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1d.

25 Rendimiento: 36 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 648/650; HPLC anal.: Ta= 22.58 min (método 1)

102
102**Ejemplo 3**

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida

5

(a). 2-Bromo-N-{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-acetamida

Cloruro de bromoacetilo (600 µl) en diclorometano (5 ml) se agrega en forma de gotas a una solución del producto del ejemplo 1c (1.32 g) y DIPEA (2.1 ml) en diclorometano (25 ml). Luego se agita durante 4 h, la mezcla de reacción se lava con agua. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 900 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 670/672/674

15 (b). N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida

Una mezcla del producto del ejemplo 3a (50 mg) y 4-picolilamina (81 mg) en diclorometano/THF = 4:1 (v/v) (2.5 ml) se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (0 → 90% acetonitrilo, 0.1% de TFA). Rendimiento: 17.9 mg (como sal TFA). MS-ESI: [M+H]⁺ = 698.4/700.4; HPLC anal.: Ta= 8.85 min (diast1), Ta= 9.07 min (diast2) (método 2)

25

Ejemplo 4

103
103

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-(ciclopentil-metil-amino)-acetamida

La reacción del producto descrito en el ejemplo 3a (50mg) con ciclopentil-metil-
5 amina (74 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3b.
Rendimiento: 53 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 689/691$; HPLC anal.: Ta=
13.45 min (diast1), Ta= 13.72 min (diast2) (método 2).

Ejemplo 5

10

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-acetamida

La reacción del producto descrito en el ejemplo 3a (50mg) con 2-piperazin-1-il-
15 etanol (98mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3b.
Rendimiento: 41 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 720/721$; HPLC anal.: Ta=
10.40 min (diast1) Ta= 10.67 min (diast2) (método 2).

Ejemplo 6

20

3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida

(a). éster de metilo de ácido 3-(2-Bromo-6-etoxi-4-formil-fenoximetil)-benzóico

25

Alquilación de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi benzaldehído (2 g) con éster de metilo de
ácido 3-bromometil- benzóico (2.06 g) se desarrolla de acuerdo con el método

104
104

descrito en el ejemplo 1a. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 7/3 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 2.42 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 393/395$

- 5 (b). éster de metilo de ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4- il)-6-etoxi-fenoximetil] -benzóico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1b partiendo del producto del ejemplo 6a (2.4 g), 3-aminocrotonitrilo (504 mg) y 5- propilciclohexano-1,3-diona (947 mg). Rendimiento: 2.96 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 593/595$

10

- (c). ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil] -benzóico

15

Una mezcla del producto del ejemplo 6b (2.96 g) y 2N NaOH (5 ml) en dioxano (100 ml) se agita durante 3 días. La mezcla de reacción se vierte en agua seguida por la adición de 4N HCl hasta pH 2 y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 3.0 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 579/581$

20

- (d). 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida

25 Una mezcla del producto del ejemplo 6c (90 mg), 2-etilamino-etanol (49 μ l) y TBTU (82 mg) en diclorometano (5 ml) se agita durante 4h. La mezcla de reacción se lava con sat. $NaHCO_3$, se seca ($MgSO_4$) y se concentra in vacuo. El residuo se

705
105

purifica mediante HPLC preparativo (0 → 90% acetonitrilo, 0.1% de TFA).
Rendimiento: 43 mg. MS- ESI: $[M+H]^+ = 650/652$; HPLC anal.: $T_a = 19.96$ min
(diast 1), $T_a = 20.22$ min (diast 2) (método 2). Índice Diast: 3:1

5 Ejemplo 7

4-{3-Bromo-4-[3-(3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-benciloxil-5-etoxi-fenil]- 2-
metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

- 10 El acoplamiento del compuesto descrito en el ejemplo 6c con 1,2,3,6-tetrahidro-
piridina (47 μ l) y TBTU (82 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en
el ejemplo 6d. Rendimiento: 61 mg. MS-ESI: $[M+\eta]^+ = 644/646$; HPLC anal.: $T_a =$
23.48 min (diast 1), $T_a = 23.75$ min (diast 2) (método 2) Índice Diast: 3: 1

15 Ejemplo 8

éster de terc-butilo de ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenoxi} -acético

- 20 (a). 3-Bromometil-fenol

A 0° C y bajo una atmósfera de nitrógeno de carbontetrabromuro (28.05 g) se
agrega durante un periodo de 20 min a una suspensión de 3-hidroxibencilalcohol
(7 g) y trifenilfosfina (22.18 g) en diclorometano (250 ml). Luego se agita durante 1
25 h a 0°C, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía
en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 2/1 (v/v) como el eluyente.
Rendimiento: 10 g. MS-ESI: $[M-H]^- = 184.8/186.8$

106
106

(b). 2-(3-Bromometil-fenoxi)-tetrahidro-piran

A 0°C 3,4-dihidro-2H-piran (9.8 ml) y una cantidad catalítica de piridinio-p-toluenosulfonato se agregan a una solución del producto del ejemplo 8a (10 g) en diclorometano (300 ml). Luego se agita durante 1.5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con sat. NaHCO₃ y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 4/1 (v/v). Rendimiento: 13.6 g.

(c). 3 -Bromo-5-etoxi-4-[3 -(tetrahidro-piran-2-iloxi)-benciloxi] -benzaldehído

La Alquilación de 3-etoxi-4-hidroxi-5-bromo-benzaldehído (11.19 g) con el producto del ejemplo 8b (13.6 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1a. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 3/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 17.8 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 435/437

(d). 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-benciloxil-fenil]-2- metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1b, utilizando el producto del ejemplo 8c (5.5 g), 3-aminocrotonitrilo (1 g) y 5- propilciclohexano-1,3-diona (1.95 g). Rendimiento: 6.4 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 635.4/637.4

107
107

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

Se agrega Ácido oxálico a una solución del producto del ejemplo 8d (6.4 g) en metanol (135 ml) y agua (15 ml) a pH 2. Después de agitar a 55° C durante 2 h, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua, sat. NaHCO₃ y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 5.5 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 551.2/553.2

10

(f). éster de terc-butilo de ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenoxi}-acético

Una mezcla del producto del ejemplo 8e (100 mg), terc-butil bromoacetato (105 mg) y CsCO₃ (355 mg) en dioxano (7 ml) se agita a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, sat. NaHCO₃ y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (50 - > 100% acetonitrilo). Rendimiento: 34.5 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 665.4/667.4; HPLC anal.: Ta= 10.16 min (diast1), 10.55 min (diast2) (método 3) Índice Diast: 5:1

20

Ejemplo 9

25 N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-acetamida

108
108

La reacción del producto descrito en el ejemplo 3 a (100 mg) con 3-pirrolidin-1-il-propilamina (191 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3b. Rendimiento: 32 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 718.6/720.6$; HPLC anal.: $T_a = 7.24$ min (método 2).

5

Ejemplo 10

{3-(Bencil-metil-amino)-N-{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-propionamida

10

(a). N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-acrilamida

A una solución del producto del ejemplo 1c (1.5 g) en diclorometano se agrega
15 acriloilcloruro (222 μ l) y DIPEA (2.38 ml). Luego se agita durante 18 h, la mezcla de reacción se lava con agua. La capa orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 1.65 g. ESI-MS: $[M+H]^+ = 604.2/606.2$

(b). {3-(Bencil-metil-amino)-N-{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-propionamida

20

Una mezcla del producto del ejemplo 10a (150 mg) y N-metil-bencilamina (300 mg) en THF (2.5 ml) se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua. La capa
25 orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (10 $\rightarrow$ 90% acetonitrilo, 0.1% de TFA).

109
105

Rendimiento: 34 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 725.4/727.4$; HPLC anal.:

Ta= 14.32 min (diastl), Ta= 14.58 min (diast2) (método 2)

Ejemplo 11

5

3 - [Bis-(2-metoxi-etil)- amino] -N- {3 - [2-bromo-4-(3 -ciano-2-metil-5-oxo-7- propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}- propionamida

El compuesto del título se obtiene de acuerdo con el método descrito por el ejemplo 10b, partiendo de Bis-(2-metoxi-etil)-amina (319 mg) y el producto del ejemplo 10a (150 mg). Rendimiento: 30 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 737.4/739.4$; HPLC anal.: Ta= 13.24 min (método 2).

Ejemplo 12

15

4-[3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(piridin-2-ilmetoxi)-benciloxil-fenil]-2-metil-5- oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del producto del ejemplo 8e (100 mg), clorhidrato 2-picolilcloruro (31.2 mg) y CsCO_3 (124 mg) en DMF (7 ml) se agita a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, sat. NaHCO_3 y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (0 → 100% acetonitrilo, 0.1% de TFA). Rendimiento: 19.6 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 642.1/644.1$; HPLC anal.: Ta= 17.24 min (método 2).

Ejemplo 13

170
110

4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo- 7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título se obtiene de acuerdo con el método descrito por ejemplo 12, partiendo de 4-fluoro-bencilbromuro (23.7 µl) y el producto del ejemplo 8e (100 mg). El residuo se purifica por HPLC preparativo (50 - > 100% acetonitrilo). Rendimiento: 58.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 659.2/661.2$; HPLC anal.: Ta= 14.38 min (diast1), Ta= 14.90 min (diast2) (método 3). Índice Diast: 5:1

10

Ejemplo 14

4-{3-Bromo-4-[3-(2-dietilamino-etoxi)-benciloxil-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

15

- El compuesto del título se obtiene de acuerdo con el método descrito por el ejemplo 12, partiendo de clorhidrato 2-dietilaminoetilcloruro (32.7 mg) y el producto del ejemplo 8e (100 mg). El residuo se purifica por HPLC preparativo (0 - > 100% acetonitrilo, 0.1% de TFA). Rendimiento: 62.9 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 650.4/652.4$; HPLC anal.: Ta= 13.35 min (diast 1), Ta= 13.70 (diast 2) (método 2).

20

Ejemplo 15

- 25 2-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenoxi}-N,N-dimetil-acetamida

171
111

El compuesto del título se obtiene de acuerdo con el método descrito por ejemplo 12, partiendo de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (19.6 µl) y el producto del ejemplo 8e (100 mg). El residuo se purifica por HPLC preparativo (0 - > 100% acetonitrilo). Rendimiento: 53.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 636.4/638.4$; HPLC anal.: $T_a = 20.44$ min (diast1), $T_a = 20.77$ min (diast2) (método 2). Índice Diast: 5:1

Ejemplo 16

10 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(2-metoxi-etoxi)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo}

Una mezcla del producto del ejemplo 8e (100 mg), 2-metoxietanol (29 µl), dietilazodicarboxilato (57 µl) y polímero unido a trifenilfosfina (122 mg) en diclorometano (6 ml) se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 54 h. La mezcla de reacción se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (50 → 100% acetonitrilo). Rendimiento: 15 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 609.2/611.2$; HPLC anal.: $T_a = 7.66$ min (método 3).

Ejemplo 17

20

4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo}

25 (a). {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenoxi}-acético

112
112

Una mezcla del compuesto de ejemplo 8f (620 mg) en diclorometano (45 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agita durante 4 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 553 mg.

5 MS-ESI: [M+H]⁺ = 609.2/611.2

(b). 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benciloxil-fenil]- 2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

10 El acoplamiento del compuesto descrito en el ejemplo 17a (79 mg) con morfolina (34 µl) y TBTU (62 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 6d. Rendimiento: 50.5 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 678.4/680.4; HPLC anal.: Ta= 16.29 min (diast1), Ta= 16.65 (diast2) (método 1). Índice Diast: 5:1

15 **Ejemplo 18**

2-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenoxi}-N-tiofen-2-ilmetil-acetamida

20 El acoplamiento del compuesto descrito en el ejemplo 17a (75 mg) con 2-tiofenometilamina (38 µl) y TBTU (59 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 6d. El residuo se purifica por HPLC preparativo (40 - > 100% acetonitrilo). Rendimiento: 45.7 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 704.4/706.4; HPLC anal.: Ta= 6.96 min (método 3).

25

Ejemplo 19

113
113

N-[2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida

(a). 3-Bromo-5-etoxi-4-(2-nitro-benciloxi)-benzaldehído

5

La Alquilación de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (5 g) con 2-nitrobencilbromuro (4.85 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo la. Rendimiento: 7.88 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 380/382$

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

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo lb partiendo del producto del ejemplo 19a (7.88 g), 3-aminocrotonitrilo (1.7 g) y 5- propilciclohexano-1,3-diona (3.2 g). Rendimiento: 8.54 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 580.2/582.2$

15

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

20

A 0°C Polvo de zinc (9.01 g) se agrega en forma de porción a una solución del producto del ejemplo 19c (6.9 g) y ácido acético (5.9 ml) en THF (150 ml). Después de agitar a 0° C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se filtra, se diluye con diclorometano y se lava con sat. NaHCO₃ y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 3.66 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 550.2/552.2$

25

114
114

(d). 2-Bromo-N-{2-[2-bromo-4-[3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-acetamida

La reacción de cloruro de bromoacetilo (0.546 ml) con el producto del ejemplo 19c
(1.2 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito por ejemplo 3a.
Rendimiento: 1.36 g. MS-ESI: $[MH-H]^+ = 626.2/628.2$

(e). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida

10

Una mezcla del producto del ejemplo 19d (136 mg) y pirrolidina (181 μ l) en THF (5 ml) se agita durante 54 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, sat. $NaHCO_3$ y solución salina. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (10 $\rightarrow$ 100% acetonitrilo, 0.1% de TFA). Rendimiento: 51.8 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[MH-H]^+ = 661.4/663.4$; HPLC anal.: $T_a = 13.58$ (método 2)

15

Ejemplo 20

20 N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-acetamida

25

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 19e partiendo del producto del ejemplo 19d (136 mg) y N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina (277 μ l). Rendimiento: 41 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[MH-H]^+ = 690.4/692.4$; HPLC anal.: $T_a = 12.14$ min (diast 1), $T_a = 12.46$ (diast 2) (método T). Índice Diast: 7:1

7/5
1/5**Ejemplo 21**

4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-

5 propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

(a). ácido 5-Bromo-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico

A 5°C trietilamina (16.9 ml) se agrega en forma de gotas a una solución de ácido
10 mucobrómico (10.31 g) y 2-metil-isotioúrea (11.13 g) en agua (200 ml). Después
de agitar a 5°C durante 3 h, la mezcla de reacción se le permite calentar
(temperatura ambiente) y se continúa agitando durante otras 54 h. La mezcla de
reacción se acidifica con HCl conc. (33%). El producto del título se obtiene
mediante filtración. Rendimiento: 4.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 249/251$

15

(b). 2-Metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico ácido

El producto del ejemplo 21a (517 mg) en metanol (25 ml) se hidrogena en un
aparato PARR en la presencia de KOH (260 mg) y 10% Pd en BaSO₄ (260 mg)
20 durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra sobre decalita y se lava con metanol
(caliente). El filtrado se concentra a 50% de su volumen seguido por la adición de
HCl conc. (33%) a pH 1. El precipitado (KBr) se filtra y el licor madre se concentra
in vacuo. El residuo se recristaliza a partir de dioxáno. Rendimiento: 200 mg. MS-
ESI: $[M+H]^+ = 170$

25

(c). 2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metanol

116/126

A 0°C oxalilo cloruro (295 µl) se agrega a una solución de DMF (91.2 µl) en diclorometano (2 ml). Después de agitar a 0° C durante 1 h, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en acetonitrilo (2 ml) y THF (3 ml), seguido por en forma de porción la adición del producto del ejemplo 21b (200 mg) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0° C durante 15 min, la mezcla de reacción se enfría (-78°C) y 2M NaBH₄ en DMF (590 µl) se agrega. Después de agitar a -20° C durante 3 h, la mezcla de reacción se apaga con 2N HCl y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en agua y la solución restante se ajusta a pH 11 con 2N NaOH, seguido por se extrae con diclorometano. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 180 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 156

(d). 3-Bromo-5-etoxi-4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilmetoxi)-benzaldehído

Una mezcla del producto del ejemplo 21c (180 mg), 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi benzaldehído (289 mg), polímero unido a trifenilfosfina (393 mg) y dietilazodicarboxilato (186µl) en diclorometano (25 ml) se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 3/2 (v/v) como el eluyente.

Rendimiento: 98 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 383/385

(e). 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2- metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

112
112

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1b partiendo del producto del ejemplo 22d (49 mg), 3-aminocrotonitrilo (11 mg) y 5- propilciclohexano-1,3-diona (20 mg). El residuo se purifica por HPLC preparativo (0 → 100% acetonitrilo, 0.1% de TFA). Rendimiento: 24 mg (como sal 5 TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 583.2/585.2$; HPLC anal.: $T_a = 25.06$ min (diast1), $T_a = 25.51$ min (diast2) (método T). Índice Diast: 4:1

Ejemplo 22

10 Furano-2-carboxílico ácido {2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8- hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-amida

Una mezcla del producto del ejemplo 19c (100 mg), 2-furoilcloruro (36 μ l) y DIPEA (159 μ l) en diclorometano (5 ml) se agita durante 16 h. La mezcla de reacción se 15 diluye con diclorometano y se lava con sat. NaHCO_3 . La capa orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (20 → 100% acetonitrilo). Rendimiento: 67 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 644.4/646.4$; HPLC anal.: $T_a = 20.19$ min (método 1).

20 **Ejemplo 23**

N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-acrilamida

25 La reacción del producto del ejemplo 19c (100 mg) con acriloilcloruro (29 μ l) en la presencia de DIPEA (159 μ l) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el

118
118

ejemplo 22. Rendimiento: 51.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 604.4/606.4$; HPLC anal.:

Ta= 19.01 min (diastl), Ta= 19.42 min (diast2) (método 1). Índice Diast: 9:1

Ejemplo 24

5

ácido Ciclopropanocarboxílico {2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-amida

La reacción del producto del ejemplo 19c (100 mg) con
10 ciclopropanocarbonilcloruro (33 μ l) en la presencia de DIPEA (159 μ l) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 22. Rendimiento: 52.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 618.2/620.2$; HPLC anal.: Ta= 20.30 min (diastl), Ta= 20.71 min (diast2) (método 1). Índice Diast: 7:1 Ejemplo 25

15 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-etoxi-fenoximetil]-fenil]-carbámico

La reacción del producto del ejemplo 19c (100 mg) con metilcloroformoato (28 μ l) en la presencia de DIPEA (159 μ l) se desarrolla de acuerdo con el método descrito
20 en el ejemplo 22. Rendimiento: 65.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 608.2/610.2$; HPLC anal.: Ta= 21.37 min (diastl), Ta= 21.87 min (diast2) (método 1). Índice Diast: 11:1

Ejemplo 26

25 Éster de isobutilo 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-etoxi-fenoximetil]-fenil]-carbámico

119

119

La reacción del producto del ejemplo 19c (100 mg) con cloroformato de isobutilo (47 µl) en la presencia de DIPEA (159 µl) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 22. Rendimiento: 70 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 650.4/652.4$; HPLC anal.: $R_t = 26.84$ min (diast), $T_a = 27.26$ min (diast2) (método 1). Índice

5 Diast: 7:1

Ejemplo 27

10 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-etoxi-fenoximetil]-furano-3-carboxílico

(a). éster de metilo de ácido 2-(2-Bromo-6-etoxi-4-formil-fenoximetil)-furano-3-carboxílico

15 La Alquilación de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi benzaldehído (123 mg) con éster de metilo de ácido 2- bromometil- furano-3-carboxílico (109 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1a. Rendimiento: 191 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 383/385$

20 (b). 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-etoxi-fenoximetil]-furano-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1b partiendo del producto del ejemplo 27a (191 mg), 3-aminocrotonitrilo (41 mg) y 5- propilciclohexano-1,3-diona (77 mg). El residuo se purifica por HPLC preparativo (10 → 90% acetonitrilo). Rendimiento: 168 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ =$

25

120

120

583/585; HPLC anal.: Ta= 23.06 min (diast1), Ta= 23.43 min (diast2) (método 2).

Índice Diast: 4:1

Ejemplo 28

5

ácido {Propano- 1 -sulfónico 2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5, 6,7,8- hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-amida Propano- 1-sulfonilo cloruro (31 µl) y piridina (44 µl) se agregan a una solución del producto del ejemplo 19c (100 mg) en diclorometano (3 ml). Luego se agita durante 18 h, la mezcla de 10 reacción se diluye con diclorometano y se lava con sat. NaHCO₃. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (20 - > 100% acetonitrilo). Rendimiento: 52.7 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 656.4/658.4; HPLC anal.: Ta= 22.36 min (diast1), Ta= 22.72 min (diast2) (método 1). Índice Diast: 7:1

15

Ejemplo 29

4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-(2-metoxi-etil)-benzamida

20

(a). éster de metilo de ácido 4-(2-Bromo-6-etoxi-4-formil-fenoximetil)-benzóico

25

La Alquilación de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi benzaldehído (4 g) con éster de metilo de ácido 4-bromometil- benzóico (3.73 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1a. Rendimiento: 6.4 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 393/395

121
121

(b). éster de metilo 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-etoxi-fenoximetil] -benzóico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el
ejemplo 1b partiendo del producto del ejemplo 29a (6.4 g), 3-aminocrotonitrilo (1.34
g) y 5- propilciclohexano-1,3-diona (2.51 g). Rendimiento: 6.74 g. MS-ESI: $[M+H]^+$
= 593/595

(c). ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil] -benzóico

Una mezcla del producto del ejemplo 29b (6.5 g) y 2N NaOH (11.3 ml) en dioxano
(400 ml) se agita a 50° C durante 18 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y
en la adición 4N HCl se agrega hasta pH 2, seguido por se extrae con acetato de
etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se
concentra in vacuo. Rendimiento: 6.4 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 579/581

(d). 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-(2-metoxi-etil)-benzamida

El acoplamiento del compuesto descrito en el ejemplo 29c (100 mg) con 2-metoxi-etilamina (44µl) y TBTU (82 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 6d. Rendimiento: 70 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 636.4/638.4; HPLC anal.: T_R = 19.25 min (diast1), 19.55 min (diast2) (método 2). Índice Diast: 4:1 (HPLC)

Ejemplo 30

122
1722

4-[3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(isobutilamino-metil)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

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

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1b partiendo de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (6 g), 3-aminocrotonitrilo (2.01 g) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (3.8 g). La mezcla de reacción se enfría (0°C) y el compuesto del título se filtra y se lava con etanol (frío). Rendimiento: 6.3 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 445/447

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

Una mezcla del producto del ejemplo 30a (1.96 g), α,α,-dibromo-m-xileno (9.31 g) y K₂CO₃ (1.22 g) en DMF (100 ml) se agita a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, sat. NaHCO₃ y solución salina. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 1/2 (v/v). Rendimiento: 2.52 g MS-ESI: [M+H]⁺ = 627.4/629.4/631.4; HPLC anal.: Ta= 17.71 min (diast1), 18.07 min (diast2) (método 6). Índice Diast: 4:1

25

(c). 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(isobutilamino-metil)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

123
123

Una mezcla del producto del ejemplo 30b (100 mg) y iso-butilamina (79µl) en acetonitrilo (5 ml) se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra in vacuo; el residuo se disuelve en diclorometano y se lava con sat. NaHCO₃. La
5 capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (0 → 100% acetonitrilo, 0.1% de TFA). Rendimiento: 76 mg (como sal TFA). MS-ESI: [M+H]⁺ = 620.4/622.4; HPLC anal.: Ta= 13.56 min (diastl), Ta= 13.85 min (diast2) (método 2). Índice Diast: 3:1

10 Ejemplo 31

4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(3-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil)-benciloxi]-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3^oC partiendo del producto del ejemplo 30b (100 mg) y 4-(aminometil)piridina (81µl) en acetonitrilo (5 ml). Rendimiento: 41 mg (como sal TFA). MS-ESI: [M+H]⁺ = 655.2/657.2; HPLC anal.: Ta= 8.08 min (método T). Índice Diast: 3 : 1

20

Ejemplo 32

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

25

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

124
127

Una mezcla del producto del ejemplo 30b (250 mg) y NaN_3 (78 mg) en DMF (10 ml) se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca *in vacuo* (50°C). Rendimiento: 197 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 590.4/592.4$; HPLC anal.: $T_a = 23.72$ min (diast1), $T_r = 24.12$ min (diast2) (método 1). Índice Diast: 3.5:1

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

10

Una mezcla del producto del ejemplo 32a (133 mg), polímero unido a trifenilfosfina (150 mg) y 10 gotas de agua en THF/diclorometano = 2:1 (v/v) se agita a 40° C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por HPLC preparativo (0 → 100% acetonitrilo, 0.1% de TFA). Rendimiento: 197 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564.2/566.2$; HPLC anal.: $T_a = 10.31$ min (diast1), $T_a = 10.58$ min (diast2) (método 2). Índice Diast: 3:1

Ejemplo 33

20 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(3-hidroximetil-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del producto del ejemplo 30b (100 mg) y CaCO_3 (80 mg) en dioxano/agua = 1/1 (v/v) se agita a 100° C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano seguido por la adición de 2N HCl. La capa orgánica se separa, se lava con sat. NaHCO_3 , se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por HPLC preparativo (20 - > 100% acetonitrilo).

125
125

Rendimiento: 44 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 565.2/567.2$; HPLC anal.: $T_a = 15.96$ min (diast1), $T_a = 16.33$ min (diast2) (método 1). Índice Diast: 4:1

Ejemplo 34

5

1-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-3-metil-úrea

Una mezcla del compuesto de ejemplo 19c y cloroformato 4-nitrofenilo (55 mg) en diclorometano (4 ml) se agita durante 2 h. Metilamina (2.7 ml, 2M en THF) se agrega y se continúa agitando durante otras 3 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con sat. NaHCO_3 . La capa orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (20 $\rightarrow$ 100% acetonitrilo). Rendimiento: 54 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 607.2/609.2$; HPLC anal.: $T_a = 15.88$ min (diast1), $T_a = 16.18$ min (diast2) (método 1). Índice Diast: 8:1

Ejemplo 35

20 ácido Piperazin-1-carboxílico {2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-amida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 34 partiendo del producto del ejemplo 19c (150 mg), cloroformato 4-nitrofenilo (55 mg) y Piperazina (469 mg). El residuo se purifica por HPLC preparativo (0 $\rightarrow$ 100% acetonitrilo, 0.1% de TFA). Rendimiento: 69 mg (como sal

126
125

TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 662.2/664.2$; HPLC anal.: $T_a = 11.70$ min (diast1), $T_a = 12.04$ min (diast2) (método 1). Índice Diast: 5:1

Ejemplo 36

5

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-bencil}-3,3-dimetil-butiramida

La Acilación del producto del ejemplo 32b (100 mg) con cloruro terc-butilacetilo (27 μ l) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1d. Rendimiento: 33.5 mg. MS- ESI: $[M+H]^+ = 662.4/664.4$; HPLC anal.: $T_a = 21.26$ min (diast1), $T_a = 21.54$ min (diast2) (método 1).

Ejemplo 37

15

éster de etilo de ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4il)-6-etoxi-fenoximetil]-bencil}-carbámico

La reacción del producto del ejemplo 32b (100 mg) con etilcloroformoato (19 μ l) en la presencia de DIPEA (93 μ l) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 22. Rendimiento: 37 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 636.2/638.2$; HPLC anal.: $T_a = 19.81$ min (diast1), $T_a = 20.14$ min (diast2) (método 1). Índice Diast: 4.5: 1

Ejemplo 38

25

éster de metilo de ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-piridin-2-il}-carbámico

127
127

(a). 4-(2-Amino-piridin-3-ilmetoxi)-3-bromo-5-etoxi-benzaldehído

La reacción de Mitsunobu de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi benzaldehído (490 mg) con
5 (2- amino-piridin-3-il)-metanol (250 mg) se desarrolla de acuerdo con el método
descrito por ejemplo 2 Id. El residuo se cromatografía en gel de sílice en
diclorometano/metanol = 99/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 500 mg. MS-
ESI: $[M+H]^+ = 351/353$.

10 (b). 4-[4-(2- Amino-piridin-3-ilmetoxi)- 3 -bromo-5-etoxi-fenil] -2-metil-5-oxo- 7-
propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en el
ejemplo 1b partiendo del producto del ejemplo 38a (500 mg), 3-aminocrotonitrilo
15 (116mg) y 5- propilciclohexano-1,3-diona (218 mg). Rendimiento: 290 mg. MS-ESI:
 $[M+H]^+ = 551/553$

(c). éster de metilo de ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-quin- olin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-piridin-2-il}-carbámico

20

La reacción del producto del ejemplo 38b (50 mg) con metilcloroformoato (8 µl) en
la presencia de DIPEA (47 µl) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en
el ejemplo 22. El residuo se purifica por HPLC preparativo (10 - > 90%
acetonitrilo). Rendimiento: 17 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 609/611$; HPLC anal.: $T_a =$
25 13.82 min (diast1), $T_a = 14.08$ min (diast2) (método 5). Índice Diast: 7:2

Ejemplo 39

128
128

4-(3 -Bromo-5-etoxi-4- {3 - [1H-imidazol-4-ilmetil]- amino] -benciloxi} -fenil)- 2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

- 5 Una mezcla del producto del ejemplo 1c (100 mg), 1H-imidazol-4-carbaldehído (21 mg), NaCNBH₄ (25 mg) y ácido acético (114μl) en metanol (3 ml) se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con sat. NaHCO₃ y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (40 - > 100% acetronitrilo). Rendimiento: 13 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 550.2/552.2; HPLC anal.: Ta= 7.27 min (método 1). Índice Diast: 4:1.
- 10

Ejemplo 40

- 15 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida

(a). cloruro 4 - bromometil-bencenosulfonilo

- 20 A 20° C benzoilo peróxido (600 mg) se agrega a una suspensión de cloruro 4-metil- bencenosulfonilo (9.5 g) y N-bromosuccinimida (8.9 g) en 1,2-dicloropropano (60 ml). La mezcla de reacción se agita a 80° C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra y el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco después de la recristalización del heptano. Rendimiento: 2.26 g.

25

(b). 4-Bromometil-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida

129

A 20° C trietilamina (61 mg) se agrega a una solución del producto del ejemplo 40a (135 mg) en dietil éter (2 ml). Después de 5 minutos, se agrega 2-metoxi-etilamina (37 mg). La mezcla de reacción se agita a 20° C durante 3h y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en diclorometano (20 ml) y se lava varias veces con sat. NaHCO₃. La fase orgánica se separa, se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo. El producto del título se obtiene como aceite marrón. Rendimiento: 120 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 308/310.

10 (c). 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida

t 20° C una solución del producto del ejemplo 40b (120 mg) en DMF (3 ml) se agrega a una suspensión del producto de 30a (222 mg), K₂CO₃ (200 mg) y KI (10 mg) en DMF (7 ml). La mezcla de reacción se agita a 20° C durante 16 h y se vierte en 10 ml sat. NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra, se disuelve en diclorometano y se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo. El producto del título se obtiene vía HPLC preparativo (0→90% de CH₃CN, 0.1% de TFA). Rendimiento: 22 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 612/614 A; HPLC anal.: Ta= 21.31 min (método T). Índice Diast: 4:1

20

Ejemplo 41

4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N,N-dietil-bencenosulfonamida

25

(a) . 4-Bromometil-NJV-dietil-bencenosulfonamida

130

150

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 40 b, partiendo de dietilamina (37 mg) y el producto del ejemplo 40a (135 mg). Rendimiento: 122 mg. R_f (acetato de etilo/heptano (1/1, v/v)) = 0.45. MS-ESI: $[M+H]^+ = 306/308$.

- 5 (b). 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N,N-dietil-bencenosulfonamida

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 40 c, partiendo del producto del ejemplo 41a (122 mg) y el producto del ejemplo 30a (222mg).

- 10 Rendimiento: 79 mg. MS- ESI: $[M+H]^+ = 670/672$; HPLC anal.: $R_t = 26.63$ min (diast1), 26.93 min (diast2) (método T). Índice Diast: 4:1

Ejemplo 42

- 15 N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-metanosulfonamida

- La Sulfonilación del producto del ejemplo 1c (100 mg) con cloruro de metanosulfonilo (15 μ l) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el
20 ejemplo 28. Rendimiento: 46 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 628/630$; HPLC anal.: $T_a = 20.76$ min (diast1), $T_a = 21.01$ min (diast2) (método 2). Índice Diast: 4:1

Ejemplo 43

- 25 Ácido Tiofeno-2-sulfónico {3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil- 1,4,5, 6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-amida

131
131

La Sulfonilación del producto del ejemplo 1c (100 mg) con cloruro de tiofeno-2-sulfonilo (36 µl) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 28. Rendimiento: 70 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 696.2/698.2$; HPLC anal.: $T_R = 23.75$ min (método 2). Índice Diast: 4:1 Ejemplo 44

5

éster de isopropilo 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-etoxi-fenoximetil]-bencenosulfónico

(a). éster de isopropilo de ácido Tolueno-4-sulfónico

10

A 0° C, 4-metil-bencenosulfonilo cloruro (3.8 g) se agrega a una solución de 2-propanol (6.12 ml) en piridina (6.6 ml). La mezcla de reacción se agita a 0° C durante 2 h y luego a 20° C durante 16 h. La mezcla de reacción se vierte en agua (150 ml) y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con HCl acuoso al 3M y sat. NaHCO_3 . Después de secado (MgSO_4) y se concentra in vacuo, el producto del título se obtiene como a aceite amarillo pálido. Rendimiento: 2.89 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 215$.

15

(b). éster de isopropilo de ácido 4-Bromometil-bencenosulfónico

20

A 20° C benzoilo peróxido (48 mg) se agrega a una solución del producto del ejemplo 44a (956 mg) y N-bromosuccinimida (712 mg) en deuterocloroformo (5 ml). La mezcla de reacción se agita a 80° C durante 3 h. La mezcla de reacción se vierte en 20 mL de sat. NaHCO_3 y se extrae varias veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO_4) y se concentra in vacuo. El producto del título se obtiene como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 1.06 g.

25

132
132

(c). éster de isopropilo 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-etoxi-fenoximetil]-bencenosulfónico

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 40c, partiendo del producto del ejemplo 44b (293 mg) y el producto de ejemplo 30a (400 mg). Rendimiento: 38 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 657/659$; HPLC anal.: $T_a = 22.64$ min (diastl), $T_a = 22.64$ min (diast 2) (método 2). Índice Diast: 10:1

Ejemplo 45

3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-metil-bencenosulfonamida

(a). cloruro 3 - bromometil-bencenosulfonilo

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 40a, partiendo de cloruro 3-metil- bencenosulfonilo (8.5 g), N-bromosuccinimida (8.9 g) y benzoilperóxido (600 mg) en deuterocloroformo (20 ml) como el disolvente. Rendimiento: 3.1 g.

(b). 3-Bromometil-N-metil-bencenosulfonamida

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 40b, partiendo de metilamina (105 mg) y el producto del ejemplo 45a (269 mg) y el producto del ejemplo 30a (200 mg). Rendimiento: 220 mg. MS-ESI: $[M-Me]^+ = 250/252$

133
13

(c). 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-metil-bencenosulfonamida

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 40 c, partiendo del
5 producto del ejemplo 45b (220 mg) y el producto del ejemplo 30a (200 mg).
Rendimiento: 17 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 628/630$; HPLC anal.: $T_a = 20.7$ min
(diast1), $T_a = 20.7$ min (diast2) (método 2). Índice Diast: 10:1

Ejemplo 46

10

4-(3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(morfolina-4-sulfonil)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

(a). 4-(3-Bromometil-bencenosulfonil)-morfolina

15

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 40 b, partiendo de morfolina (137 μ l), y el producto del ejemplo 45a (269 mg). Rendimiento: 280 mg.

(b). 4-(3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(morfolina-4-sulfonil)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

20

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 40c, partiendo del producto del ejemplo 46a (280 mg) y el producto del ejemplo 30a (200 mg).
Rendimiento: 63 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 684/686$; HPLC anal.: $T_a = 22.84$ min
25 (método 2). Índice Diast: 10:1

Ejemplo 47

134
134

Ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-bencenosulfónico

- 5 A 20° C una solución de KI (91 mg) en agua (0.5 ml) se agrega a una solución del producto del ejemplo 44c (37 mg) en acetona (0.5 ml). La mezcla de reacción se agita a 60° C durante 16 h y se vierte en agua (15 ml). Después de la evaporación de la acetona, la mezcla de reacción se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran. El producto
- 10 del título se obtiene vía HPLC preparativo (0→90% de CH₃CN, 1% de TFA). Rendimiento: 7 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 617/615; HPLC anal.: Ta= 14.31 min (diast1), Ta= 14.65 min (diast2) (método 2). Índice Diast: 6:4 (HPLC)

Ejemplo 48

15

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

(a). ácido (4-Hidroximetil-fenil)-carbámico ester 9H-fluoren-9-ilmetilo

20

Una mezcla de (4-amino-fenil)-metanol (500 mg), Fmoc-Cl (1.2 g) y piridina (1 ml) en TNF (15 ml) se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se recrystaliza a partir de diclorometano.

25 Rendimiento: 470 mg. MS-ESI: [M+η]⁺ = 346.

(b). ácido (4-Clorometil-fenil)-carbámico ester 9H-fluoren-9-ilmetilo

135

B5

Cloruro de tionilo (1.03 ml) en diclorometano (5 ml) se agrega en forma de gotas a una solución del producto del ejemplo 48a (460 mg) en diclorometano (10 ml). Luego se agita durante 2 h, la mezcla de reacción se concentra in vacuo.

5 Rendimiento: 476 mg. Rf = 0.75 (acetato de etilo/heptano = 1/2 (v/v))

(c). ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil} -carbámico ester 9H-fluoren-9-ilmetilo

10 Una mezcla del producto del ejemplo 48b (100 mg), el producto del ejemplo 30a (122 mg) y K₂CO₃ (114 mg) en DMF (5 ml) se agita durante 4 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 233 mg MS-ESI: [M+H]⁺ = 772.4 /774.4

15

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

(335 µl) en diclorometano (5 ml) se agrega en forma de gotas a una solución del
20 producto del ejemplo 48c (223 mg) en diclorometano (5 ml). Luego se agita durante 2 h, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 1/4 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 55 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 550.2/552.2

25 (e). N-{4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-metanosulfonamida

136
130

Metanosulfonilo cloruro (8 µl) y piridina (21 µl) se agregan a una solución del producto del ejemplo 48d (50 mg) en diclorometano (2 ml). Luego se agita durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El

5 residuo se purifica por HPLC preparativo (10 → 100% acetonitrilo). Rendimiento: 11 mg. MS-ESI: [MH-H]⁺ = 628/630; HPLC anal.: Ta= 19.78 min. Índice Diast: 8:1

Ejemplo 49

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

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

15

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1b, partiendo de 3-Bromo-4- hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (3.0 g). 3-aminocrotonitrilo (1.08 g) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1.98 g). Rendimiento: 4.8 g. MS-ESI: [MH-H]⁺ = 431/433.

20

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

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 30b, partiendo de 1-

25 bromometil-2-nitro-benceno (200 mg) y el producto del ejemplo 49a (400 mg). Rendimiento: 384 mg. MS-ESI: [MH-H]⁺ = 566/568; HPLC anal.: Ta= 24.50 min (diast1), Ta= 24.95 min (diast2) (método 2). Índice Diast: 10:1

137
133

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

- 5 El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 19c, partiendo del producto del ejemplo 49b (300 mg). Rendimiento: 289 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 536/538$; HPLC anal.: $T_a = 17.45$ min (diast1), $T_a = 17.91$ min (diast2) (método 2). Índice Diast: 10:1

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

- El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 28, partiendo del producto del ejemplo 49c (100 mg) y cloruro metanosulfonilo (20 μ l). Rendimiento: 61 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 614/616$; HPLC anal.: $T_a = 22.20$ min (método T). Índice Diast: 15:1

Ejemplo 50

- 20 éster de alilo 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-etoxi-fenoximetil]-fenil}-carbámico

(a). éster de alilo de ácido (4-Hidroximetil-fenil)-carbámico

- 25 Alloc-Cl (537 g) en diclorometano (5 ml) se agrega en forma de gotas a una solución de (4- amino-fenil)-metanol (500 mg) y piridina (5 ml) en diclorometano (5 ml). Luego se agita durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano

138
138

y se lava con agua. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El compuesto del título (243 mg) se obtiene mediante recristalización de diclorometano. El licor madre se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 1/1 (v/v) como el eluyente proporciona otros 245 mg del compuesto del título. Rendimiento: 488 mg.

(b). éster de alilo de ácido (4-Clorometil-fenil)carbámico

El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 48b partiendo del producto del ejemplo 50a (480 mg) y cloruro de tionilo (1.7 ml). El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 1/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 310 mg.

(c). éster de alilo de ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quin-olin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 48c partiendo del producto del ejemplo 50b (300 mg) y el producto del ejemplo 30a (593 mg). Rendimiento: 333 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 634.4/636.4$; HPLC anal.: $T_a = 24.99$ min (método T).

Ejemplo 51

4-[3 -Bromo-5-etoxi-4-(1 -metanosulfonil- 1H-pirrol-2-ilmetoxil)-fenil] -2- metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

(a). 1 -Metanosulfonil- 1H-pirrol-2-carbaldehído

139

139

Una solución de pirrol-2-carboxialdehído (500 mg) en THF (5 ml) se agrega a una suspensión de NaH (252 mg, 60% dispersión en aceite) en THF (15 ml). Luego se agita durante 15 min, una solución de cloruro de metanosulfonilo (570 μ l) en THF (5 ml) se agrega en forma de gotas. Luego se agita durante 1 h, agua (25 ml) se agrega y el THF se evapora. El residuo se diluye con diclorometano y se lava con agua, sat. NaHCO_3 y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 1/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 265 mg.

(b). (1 -Metanosulfonil- 1H-pirrol-2-il)- metanol

A 0°C LiBH_4 (1.15 ml, 2.0M en THF) se agrega en forma de gotas a una solución del producto del ejemplo 51a (265 mg) en dietil éter (10 ml). Después de agitar a 0° C durante 30 min, agua (2 ml) y ácido acético (2 ml, 10% en agua) se agregan. La capa de agua se separa y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 205 mg.

(c). 2-Clorometil- 1 -metanosulfonil- 1H-pirrol

Al cloruro de metanosulfonilo a 0°C (136 μ l) se agrega en forma de gotas a una solución del producto del ejemplo 51b (205 mg) y DIPEA (307 μ l) en diclorometano (6 ml). Luego se agita durante 30 min, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (30 ml) y se lava con ice agua (30 ml), 10% HCl (30 ml) y sat.

140

140

NaHCO₃. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 252 mg.

- 5 (d). 4-[3 -Bromo-5-etoxi-4-(1 -metanosulfonil- 1H-pirrol-2-ilmetoxi)-fenil]-2- metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Alquilación del producto del ejemplo 30a (539 mg) con el producto del ejemplo 51c (252 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1a. El residuo se purifica por HPLC preparativo (40 → 100% acetonitrilo). Rendimiento: 10 363 mg. MS-ESI: [M+n]⁺ = 602.4/604.4; HPLC anal.: Ta= 15.53 min (diastl), Ta= 15.99 min (diast2) (método 1). Índice Diast: 11:1

Ejemplo 52

- 15 N-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1, 4, 5, 6, 7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenil]-2-nitro-benzamida

(a). 3 -Etoxi-4-nitro-benzaldehído

- 20 A 20° C yodoetano (3.78 g) se agrega a una suspensión de K₂CO₃ (1.09 g) y 3-hidroxi-4-nitro-benzaldehído (1.0 g) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agita a 70° C durante 18 h, se vierte en agua y luego se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo. El producto del título se obtiene como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.17 g. MS-
25 ESI: [M+H]⁺ = 196.

144
141

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

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1b, partiendo del
5 producto del ejemplo 52a (1.16 g), 3-aminocrotonitrilo (502 mg) y S-propilciclohexano-1,3- diona (920mg). Rendimiento: 1.24 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 396$.

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

10

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 19c partiendo del
producto del ejemplo 52b (1.2 g). Rendimiento: 1.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 366$.

(d). 4-(4-Amino-3-bromo-5-etoxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexa-
15 hidro-quinolina-3-carbonitrilo

A 0° C una solución de bromo (56 µl) en diclorometano (5 ml) se agrega
lentamente a una mezcla del producto del ejemplo 52c (365 mg) y acetato de
sodio (89 mg) en ácido acético (10 ml) y diclorometano (5 ml). La mezcla de
20 reacción se agita a 0° C durante 1 h, se vierte en agua y luego se extrae con
diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄) y se
concentran in vacuo. El compuesto del título se obtiene después de cromatografía
de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo/heptano (1/4, v/v), R_f = 0.55).
Rendimiento: 1.17 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 444/446$.

25

(e). N-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-
il)-6-etoxi-fenil]-2-nitro-benzamida

142
142

Al cloruro de 2-nitro-benzoilo a 20° C (125 mg) se agrega lentamente a una solución del producto del ejemplo 52d (200 mg) y N,N-dimetilanilina (172 µl) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agita a 20° C hasta conversión total y luego
5 se vierte en sat. NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄) y se concentran in vacuo. El compuesto del título se obtiene mediante recristalización de acetonitrilo. Rendimiento: 37 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 593/595; HPLC anal.: Ta= 17.98 min (método T).

10 **Ejemplo 53**

4-[3 -Bromo-5-etoxi-4-(1 -trifluorometanosulfonil- 1H-pirrol-2-ilmetoxi)-fenil] - 2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

15 (a). 1 -Trifluorometanosulfonil- 1H-pirrol-2-carbaldehído

A -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, anhídrido trifluorometanosulfónico (3.2 ml) se agrega en forma de gotas a una solución de pirrol-2-carboxialdehído (1 g) y DIPEA (3.67 ml) en diclorometano (100 ml). Luego se agita durante 5 min a -78°C,
20 la mezcla de reacción se vierte en sat. NaHCO₃ (200 ml) y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 2/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 675 mg.

25 (b). (1 -Trifluorometanosulfonil- 1H-pirrol-2-il)-metanol

143
143

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 51b partiendo del producto del ejemplo 53a (300 mg). Rendimiento: 361 mg

(c). 2-Clorometil-1-trifluorometanosulfonil-1H-pirrol

5

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 51c partiendo del producto del ejemplo 53b (361 mg). Rendimiento: 391 mg

(d). 3-Bromo-5-etoxi-4-(1-trifluorometanosulfonil-1H-pirrol-2-ilmetoxi)-benzal-
10 dehído

La Alquilación de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi benzaldehído (387 mg) con el producto del ejemplo 53c (391 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1a. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano
15 = 3/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 208 mg. MS-ESI: $[M+\eta]^+ = 456.2/458.2$

(e). 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(1-trifluorometanosulfonil-1H-pirrol-2-ilmetoxi)-fenil]-2-
metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

20 El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1b partiendo del producto del ejemplo 53d (208 mg). El residuo se purifica por HPLC preparativo (20 → 100% acetonitrilo). Rendimiento: 166 mg. MS-ESI: $[M+\eta]^+ = 656.2/658.2$; HPLC anal.: $T_a = 23.99$ min (diast1), $T_a = 24.47$ (diast.2) (método 1). Índice Diast: 5:1.

25

Ejemplo 54

144
144

4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-metil-benzamidina

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

La Alquilación del producto del ejemplo 30a (2.5 g) con α -bromo-p-tolunitrilo (1.21 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 30b. La mezcla de reacción se vierte en agua y se filtra sobre decalita. El residuo se lava con agua en diclorometano. La capa orgánica se separa, se lava con agua y solución salina, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 3/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 2.6 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560 / 562$

- 15 (b). éster de etilo 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-etoxi-fenoximetil]-benzimidico

HCl (g) se burbujea a través de una solución del producto del ejemplo 54a (1.5 g) en etanol (10 ml) durante 2 h. Después de la adición al agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. Rendimiento: 1.62 g.

- (c). 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-metil-benzamidina

25 Una mezcla del producto del ejemplo 54b (180 mg), metilamina (126 μl , 8 M en EtOH) y trietilamina (126 μl) en etanol (1 ml) se agita durante 54 h. La mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativo (10 $\rightarrow$

145
145

90% acetonitrilo. 0.1% de TFA). Rendimiento: 56.5 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 591/593$; HPLC anal.: $T_r = 17.8$ min (método 4).

Ejemplo 55

5

Éster de terc-butilo 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-etoxi-fenoximetil]-pirrol-1-carboxílico

10

(a). éster terc-butilo de ácido 2-Formil-pirrol-1-carboxílico

Bocilación de pirrol-2-carboxialdehído (750 mg) en la presencia de NaH (410 mg, 60% dispersión en aceite) y Boc-On (2.72 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 51a. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 2/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 196.2 mg.

15

(b). éster terc-butilo de ácido 2-Hidroximetil-pirrol-1-carboxílico

20

Reducción del producto del ejemplo 55a (500 mg) con $LiBH_4$ se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 51b. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 2/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 350 mg.

(c). éster terc-butilo de ácido 2-Metanosulfoniloximetil-pirrol-1-carboxílico

25

La Sulfonilación del producto del ejemplo 55b (350 mg) con cloruro de metanosulfonilo (210 μ l) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 51c. La mezcla de reacción se lava con agua, sat. $NaHCO_3$ y solución

146

145

salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 487 mg.

- (d). éster terc-butilo 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-etoxi-fenoximetil]-pirrol-1-carboxílico

La Alquilación del producto del ejemplo 30a (787 mg) con el producto del ejemplo 55c (487 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1a. El residuo se purifica por HPLC preparativo (20 $\rightarrow$ 100% acetonitrilo). Rendimiento: 61 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 624.2/626.2$; HPLC anal.: $T_a = 29.35$ min (diast1), $T_a = 29.70$ min (diast2) (método 2). Índice Diast: 4:1.

Ejemplo 56

- 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-[(piridin-3-ilmetil)-aminol-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

A 20° C piridina-3-carbaldehído (210 μl) se agrega a una solución del producto del ejemplo 52d (100 mg) y ácido acético (127 μl) en metanol (4 ml). La mezcla de reacción se agita a 20° C durante 16 h y luego se agrega NaCNBH_4 (142 mg). La reacción se agita a 20° C durante 24 h, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. El producto del título se obtiene via HPLC preparativo (0 $\rightarrow$ 90% de CH_3CN , 0.1% de TFA). Rendimiento: 27 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535/537$; HPLC anal.: $T_a = 8.56$ min (método 2).

25

Ejemplo 57

147
14x

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

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 56, partiendo de 2-nitro- benzaldehído (1.93 g) y el producto del ejemplo 52d (570 mg). El residuo se purifica por HPLC preparativo (0→90% de CH₃CN). Rendimiento: 610 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 579/581: HPLC: Ta= 24.35 min (diastl), Ta= 24.85 min (diast2) (método 2). Índice Diast: 9:1 (HPLC)

10 Ejemplo 58

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

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

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 19c, partiendo del producto del ejemplo 57 (550 mg). Rendimiento: 510 mg. [M+H]⁺ = 549/551.

20

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

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 28, partiendo del producto del ejemplo 58a (130 mg) y cloruro de metanosulfonilo (20 µl). Rendimiento: 31 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 627/629; HPLC anal.: Ta= 20.82 min (diastl), Ta= 21.35 min (diast2) (método 2). Índice Diast: 4:1 (HPLC)

148
148**Ejemplo 59**

5 éster de metilo de ácido (3-{2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenilaminol-metil}-fenil)-carbámico

(a). 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(3-nitro-bencilamino)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

10 El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 56, partiendo de 3-nitro-benzaldehído (1.93 g) y el producto del ejemplo 52d (570 mg). Rendimiento: 630 mg. MS-ESI: $[MH-H]^+ = 579/581$; HPLC anal.: $T_a = 23.91$ min (diast1), $T_a = 24.32$ min (diast2) (método T). Índice Diast: 6:1 (HPLC)

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

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 19c, partiendo del producto del ejemplo 59a (570 mg). Rendimiento: 510 mg. $[MH-H]^+ = 549/551$.

20

(c). éster de metilo de ácido (3-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenilaminol-metil]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 25, partiendo del producto del ejemplo 59b (130 mg) y metilcloroformato (24 μ l). Rendimiento: 29 mg. MS-ESI: $[MH-H]^+ = 607/609$; HPLC anal.: $T_a = 17.89$ min (método 2). Ejemplo

60

149
149

compuesto con ácido clorhídrico 2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-benzamidina;

- 5 (a). 4-[3-Bromo-4-(2-ciano-benciloxi)-5-etoxi-fenil-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

La Alquilación del producto del ejemplo 30a (2.5 g) con α -bromo-o-tolunitrilo (1.21 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54a.

- 10 Rendimiento: 2.44 g. MS- ESI: $[MH-H]^+ = 560/562$

(b.) compuesto con ácido clorhídrico 2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-benzamidina;

- 15 HCl (g) se burbujea a través de una solución del producto del ejemplo 60a (200 mg) en etanol (1 ml) durante 1 h. Después de la adición al agitar durante 2 semanas, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en etanol y NH_4OAc (83 mg) se agrega. Luego se agita durante 18 h, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 1/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 17.4 mg (HCl-salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 577/579$; HPLC anal.: $T_R = 16.8$ min (diastl) (método 4).
- 20

Ejemplo 61

- 25 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(imino-morfolin-4-il-metil)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

150
150

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

Alquilación del producto del ejemplo 30a (2.5 g) con α -bromo-*m*-tolunitrilo (1.21 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54a. Rendimiento: 2.6 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 560/562$

(b). éster de etilo de ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-benzimidico

10

El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 54b, partiendo del producto del ejemplo 61a (1.5 g). Rendimiento: 1.62 g.

(c). 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(imino-morfolin-4-il-metil)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

15

El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 54c, partiendo del producto del ejemplo 61b (180 mg) y morfolina (77.8 mg). Rendimiento: 86.7 mg (como sal TFA). MS-ESI: $[M+H]^+ = 647/649$; HPLC anal.: $T_R = 17.7$ min (método 4).

20

Ejemplo 62

4-[3-Bromo-4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-benciloxil-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

25

(a). N-[2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil]-2,4-dinitro-bencenosulfonamida

157
151

2,4-Dinitro-bencenosulfonilo cloruro (3.2 g) y piridina (3.8 ml) se agregan a una solución del producto del ejemplo 19c (5 g) en diclorometano (30 ml). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se vierte en agua y se acidifica con 2N HCl. La capa orgánica se separa y se lava con sat. NaHCO_3 y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 1/2 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 5 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 780.2/782.2$

10 (b). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-N-ciclopropilmetil-2,4-dinitro-bencenosulfonamida

Diisopropilazodicarboxilato (102 μl) se agrega en forma de gotas a una solución del producto del ejemplo 62a (200 mg), ciclopropanometanol (38.2 mg) y trifenilfosfina (134 mg) en THF (6 ml). Luego se agita durante 10 min, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 1/2 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 158 mg. ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 834.4/836.4$

20

(c). 4-{3-Bromo-4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-benciloxil-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del producto del ejemplo 62b (158 mg) y propilamina (200 μl) en diclorometano (10 ml) se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se purifica por HPLC preparativo (10→90% de CH_3CN).

25

152
152

Rendimiento: 72 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 604.4/606.4$; HPLC anal.: $T_a = 21.8$ min (diastl), $T_a = 22.39$ min (diast2) (método 1). Índice Diast: 6:1

Ejemplo 63

5

4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[2-(3-metil-butilamino)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

(a). N-[2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil]-N-(3-metil-butil)-2,4-dinitro-bencenosulfonamida

10

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 62b, partiendo del producto del ejemplo 62a (200 mg) y isoamilalcohol (56 μ l). Rendimiento: 205 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 850.4/852.4$

15

(b). 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[2-(3-metil-butilamino)-benciloxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 62c, partiendo del producto de compuesto 63a (205 mg). Rendimiento: 66.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 620.4/622.4$; HPLC anal.: $T_a = 23.61$ min (diastl), $T_a = 24.05$ min (diast2) (método 5). Índice Diast: 5:1

20

Ejemplo 64

25

Éster de metilo de ácido {2-[2-Bromo-6-etoxi-4-(2-metil-3-nitro-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenoximetil]-fenil}-carbámico

153
153(a). 1-Nitro-propan-2-ona

A 0° C hidruro de sodio (60 % dispersión en aceite) (1.28 g) se agrega a una
5 solución de nitrometano (1.95 g) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se agita a
20° C durante 30 minutos y luego se adiciona a una solución de 1-pirazol-1-il-
etanona (2.72 g) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se agita a 60° C durante
18 h. El sólido formado se filtra, se disuelve en agua (50 ml), se acidifica a pH=3
con 1 M HCl y luego se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases
10 orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran. El producto del título se
obtiene como un aceite amarillo. Rendimiento: 2.47 g.

(b). 1-Metil-2-nitro-vinilamina

15 Una mezcla del producto del ejemplo 64a (1.6 g) y NH₄OAc (1.3 g) en tolueno (25
ml) se calienta bajo reflujo durante 18 h con remoción azeotrópica de agua
utilizando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y
se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 2/1 como el
eluyente. Rendimiento: 10.7 g

20

(c). éster de metilo de ácido (2-Hidroximetil-fenil)-carbámico

La reacción de aminobencilalcohol (3 g) con metilcloroformato (1.9 ml) en la
presencia de DIPEA (12.8 ml) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en
25 el ejemplo 22. El residuo se cromatografía en gel de sílice en
diclorometano/acetato de etilo = 25/1 como el eluyente. Rendimiento: 4.19 g.

154
154

(d). éster de metilo de ácido (2-Clorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 48b partiendo del producto del ejemplo 64c (4.19 g) y cloruro de tionilo (10 ml). Rendimiento: 1.98 g.

5

(e). éster de metilo de ácido [2-(2-Bromo-6-etoxi-4-formil-fenoximetil)-fenil] - carbámico

La Alquilación de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi benzaldehído (614 mg) con el producto del ejemplo 64d (500 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1b. Rendimiento: 845 mg.

10

(f). éster de metilo de ácido {2-[2-Bromo-6-etoxi-4-[2-metil-3-nitro-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenoximetil]-fenil} -carbámico

15

La reacción del producto del ejemplo 64e (100 mg) con el producto del ejemplo 64b (28 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (41 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1b. El residuo se purifica por HPLC preparativo (10 - > 90% acetonitrilo). Rendimiento: 75 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 628/630; HPLC anal.:

20 Ta= 26.22 min (diast1), Ta= 26.67 min (diast2). (método 2). Índice Diast: 4: 1

Ejemplo 65

4-[3 -Bromo-5-etoxi-4-(3 -metoxi-benciloxi-fenil] -2-metil-3-nitro-7-propil- 4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona

25

155
155

(a). 4-(3-Bromo-5-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metil-3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetra- hidro- 1H-quinolin-5-ona

La reacción del producto del ejemplo 64b (1 g) con 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi
5 benzaldehído (2.57 g) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1.61 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1b. El residuo se recristaliza con diclorometano. Rendimiento: 2.8 g. MS-ESI: $[M+\eta]^+ = 465/467$

(b). 4-[3 -Bromo-5-etoxi-4-(3 -metoxi-benciloxi)-fenil] -2-metil-3-nitro-7-prO- pyl- 4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 30b, partiendo del producto del ejemplo 65a (100 mg) y 1-bromometil-3-metoxi-benceno (50 mg). Rendimiento: 36 mg. MS-ESI: $[M+\eta]^+ = 554/556$; HPLC anal.: $T_a = 27.18$ min
15 (diastl), $T_a = 27.61$ min (diast2) (método 2). Índice Diast: 1 : 1

Ejemplo 66

4-[3 -Bromo-5-etoxi-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil] -2-metil-3-nitro-7- propil- 4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 30b, partiendo de A-clorometil-2-metil-tiazol (37 mg) y el producto del ejemplo 65a (100 mg). Rendimiento: 27 mg. MS-ESI: $[M+\eta]^+ = 574/576$; HPLC anal.: $T_a = 22.01$ min
25 (diast), $T_a = 22.50$ min (diast2) (método 2). Índice Diast: 1:1

Ejemplo 67

457
157

La Saponificación del producto del ejemplo 68a (230 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 6c. Rendimiento: 166 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 609/611; HPLC anal.: Ta= 19.32 min.

5 Ejemplo 69

N-(3-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenilaminol-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida

10 (a). N-(3-Ciano-piridin-2-il)-metanosulfonamida

Una mezcla de 2-cloro-nicotinonitrilo (2 g), H_2NSO_2Me (1.73 g) y K_2CO_3 (4.44 g) en DMF (100 ml) se agita a 100° C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y
15 solución salina. La capa orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se cromatografía en gel de sílice en diclorometano/metanol = 98/2 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 1.32 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 198.2

20 (b). N-(3 -Formil-piridin-2-il)-metanosulfonamida

Raney níquel (2.64 ml, 50% suspensión en agua) se agrega a una solución del producto del ejemplo 69a (1.32 g) en ácido fórmico (55 ml). Después de agitar a 100° C durante 3 h, la mezcla de reacción se filtra sobre decalita y se lava con
25 ácido fórmico. Después de concentración del filtrado, el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con sat. $NaHCO_3$ y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se

cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 2/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 461 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 201.2$

(c). N-(3-([2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenilaminol-metil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida

Una mezcla del producto del ejemplo 52d (200 mg), el producto del ejemplo 69b (99 mg) y ácido acético (129 μ l) en metanol (8 ml) se agita durante 18 h seguido por la adición de NaCNBH_3 (141 mg). Se continúa agitando durante otras 4 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, sat. NaHCO_3 y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuó. El residuo se purifica por HPLC preparativo (10 $\rightarrow$ 90% de CH_3CN). Rendimiento: 145 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 628/630$; HPLC anal.: $T_a = 10.77$ min (diast1), $T_a = 11.17$ min (diast2) (método 2). Índice Diast: 9:1

Ejemplo 70

4-[3 -Bromo-4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi)-5-etoxi-fenil] -2-metil-3- nitro-7-propil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona

(a). 5 -Clorometil- 1 , 3 -dimetil- H-pirazol

El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 48b partiendo de (2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-metanol (778 mg) y cloruro de tionilo (2.35 ml).

Rendimiento: 900 mg.

159
159

(b). 4-[3-Bromo-4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi)-5-etoxi-fenil]-2-metil- 3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona

La Alquilación del producto del ejemplo 65a (100 mg) con el producto del ejemplo
5 70a (48 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 30b. El
residuo se purifica por HPLC preparativo (10 → 90% acetonitrilo). Rendimiento:
77.3 mg. MS-ESI: $[M+\eta]^+ = 573/575$; HPLC anal.: $T_a = 20.14$ min (diastl), $T_a =$
20.64 min (diast2) (método 2). Índice Diast: 4:1

10 Ejemplo 71

N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin- 4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-5-trifluorometil-fenil}-metanosulfonamida

15 (a). 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(2-nitro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-metil-5- oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

La Alquilación del producto del ejemplo 30a (778 mg) con 1-clorometil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno (419 mg) se desarrolla de acuerdo con el método descrito
20 en el ejemplo 30b. El residuo se cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo/heptano = 2/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 493.9 mg. MS-ESI:
 $[M+H]^+ = 648/650$

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

25

160
160

La Reducción del producto del ejemplo 71a (431 mg) con polvo de zinc (1.08 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 19c. Rendimiento: 400 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 618/620$

- 5 (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-etoxi-fenoximetil]-5-trifluorometil-fenil}-di(metanosulfon)amida

Una mezcla del producto del ejemplo 71c (120 mg), cloruro de metanosulfonilo (23 μ l) y trietilamina (81 μ l) en diclorometano (2 ml) se agita a 40° C durante 54 h.

- 10 La mezcla de reacción se concentra in vacuo. Rendimiento: 150 mg (crude). ESI-MS: $[M+H]^+ = 774/776$

(d). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-5-trifluorometil-fenil}-metanosulfonamida

15

Una mezcla del producto crudo de ejemplo 71c (150 mg) y 2M NaOH (1 ml) en dioxano (2 ml) se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se acidifica con 0.5N HCl, se diluye con acetato de etilo y se lava con sat. NaHCO_3 y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra in vacuo. El

20 residuo se purifica por HPLC preparativo (10→90% de CH_3CN). Rendimiento: 32.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 696/698$; HPLC anal.: $T_a = 26.7$ min (diast1), $T_a = 27.0$ min (diast2) (método T). Índice Diast: 1 :1

Ejemplo 72

25

N-{2-[2-Bromo-4-⁴R,7SV3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-metanosulfonamida

161
161(a). (1 S)-N-[1-(4-Metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-butiramida

A una solución de (S)-1-(4-metoxi-fenil)-etilamina (25 g) en diclorometano (60 mL) se agrega TEA (20 g) y DMPA (200 mg). Luego una solución de 4-metileno-oxetan-2-ona (16.7 g) en diclorometano (60 ml) se agrega durante un periodo de 30 minutos y luego se agita a 20° C durante 18 h. La mezcla se lava con IM HCl, aq. NaHCO₃ y aq. NaCl. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 39.8 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 236

10

(b). ácido (1S)- 3-Amino-but-2-enoico [1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida

A una suspensión de (S)-N-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-butiramida (10 g) en tolueno (800 ml) se agrega a 20° C acetato de amonio (10 g) y la reacción se calienta durante 20 h a 100° C en un sistema Dean Stark system. La mezcla se concentra *in vacuo* y el producto obtenido se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa de la reacción.

(c). 4-(3-Bromo-5-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carboxílico ácido (1 S)-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida

Una mezcla de ácido (S)- 3-amino-but-2-enoico [1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida (10 g), 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (10.4 g) y S-propilciclohexano-1H-diona (6.5 g) en etanol (150 ml) se agita a 80°C durante 18 hr. La mezcla se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en tolueno (100 ml) y diclorometano (50 ml) y se evapora hasta formar un precipitado. El sólido obtenido luego se cristaliza en EtOAc. Rendimiento: 12.9 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 597.4/599.4; HPLC anal. Ta=

25

162
162

16.70 (diast.1) Ta= 17.55 (diast.2) Ta= 18.81 (diast.3) Ta= 19.74 (diast.4) (método 7). Índice Diast diast.1 :diast2 :diast3 :diast4 = 10:1:10:1.

- (d). ácido (4S, 7S)-4-(3-Bromo-5-etoxi-4-hidroxifenil)-2-metil-5-oxo-7-propil- 1,4,5, 6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carboxílico (1S)-ri-(4-metoxifenil)-etil- amida

La mezcla de estereoisómeros obtenidos en el Ejemplo 72c luego se separa mediante cromatografía de gel de sílice en acetato de etilo/heptano 2/8 -> 0/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 2.6 g MS-ESI: $[M+H]^+ = 597.4/599.4$; HPLC anal.

- 10 Ta= 18.81 (diast.3) (método 7). Índice Diast: 0:0:1:0

(e). (4R, 7S)-4-(3-Bromo-5-etoxi-4-hidroxifenil)-2-metil-5-oxo-7-propil- 1,4,5, 6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

- 15 Una solución de ácido (4S,7S)-4-(3-Bromo-5-etoxi-4-hidroxifenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carboxílico [1-(4-metoxifenil)- etil]-amida (Ejemplo 72d, 1.43 g) se disuelve en TFA (30 mL) y se agita a 75°C durante 1 hr. El TFA se evapora *in vacuo* y el residuo luego se disuelve en diclorometano (30 ml). Trietilamina (1.04 g) y anhídrido trifluoroácido acético (0.95 g) se agregan en forma de gotas a 0°C durante 15 minutos. La reacción se agita durante 1 hr y la mezcla de reacción se lava con agua (20 ml). La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra, se concentra *in vacuo* y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice gel en acetato de etilo/heptano 1/0 -> 0/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 777 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 445.4/447.4$

25

(f). (4,5-Difluoro-2-nitro-fenil)-metanol

163
163

A una solución de ácido 4,5-difluoro-2-nitrobenzónico (25.9 g) en THF (90 ml), se enfría a 0° C, se adiciona cuidadosamente con complejo de borano-tetrahidrourano (319 ml, 1M en THF). Después de la adición se completa, la mezcla se agita a 60°C durante 3 h. Metanol (150 ml) se agrega a la mezcla a 0°C y después de 10 minutos la mezcla se concentra in vacuo. El residuo se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con sat. aq. NaCl, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 24.1 g

10 (g). (4R,7S)-4-[3-Bromo-4-(4,5-difluoro-2-nitro-benciloxi)-5-etoxi-fenil]-2- metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

a una mezcla de (4,5-difluoro-2-nitro-fenil)-metanol (Ejemplo 72f, 5.1 g), (4R, 7S)-4-(3-Bromo-5-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8- hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (Ejemplo 72e, 10.0 g) y polímero soportado por trifenilfosfina (13.5 g, 3 mmol/g cargado) en THF (500 ml), se enfría a 0°C, se agrega diisopropilo azodicarboxilato (DIAD) (5.3 ml). Después de 1.5 h, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice gel en acetato de etilo/heptano 4/1 → 2/3 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 13.5 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 616.10/618.10

20

(h). (4R,7S)-4-[4-[2-Amino-4,5-difluoro-benciloxil)-3-bromo-5-etoxi-fenil]-2- metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una solución de (4R,7S)-4-[3-Bromo-4-(4,5-difluoro-2-nitro-benciloxi)-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (Ejemplo 72 g, 10.6 g) y ácido acético (19.6 ml) en THF (400 ml) se enfría a 0° C. Polvo de zinc (27.6 g) se agrega en porciones bajo agitación vigorosa. La mezcla se agita

25

164
164

durante 2 h a 0°C y luego se filtra. Los sólidos se lavan con diclorometano y los filtrados combinados se lavan con sat. aq. NaHCO₃. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. Rendimiento: 10.9 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 586.05/588.05

5

(i). N,N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-bismetanosulfonamida

10 Una solución de (4R,7S)-4-[4-(2-Amino-4,5-difluoro-benciloxi)-3-bromo-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (Ejemplo 72 h, 10.9 g) y trietilamina (11.9 ml) en diclorometano (140 ml), se enfría a 0°C, se trata con cloruro de metanosulfonilo (3.3 ml). Luego se agita durante 2 h a 0°C, la mezcla se diluye con 0.2N ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. La
15 capa orgánica se lava con sat. aq. NH₄Cl, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice gel en acetato de etilo/heptano 7/3 → 2/5 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 11. Og. MS-ESI: [M+H]⁺ = 742.08/744.08

20 (j). N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-metanosulfonamida

N,N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-bismetanosulfonamida

25 (Ejemplo 72 i, 11.0 g) se disuelve en dioxano (190 ml) y se trata con 2N NaOH (80 ml). Después de 2 h la mezcla se apaga con 2N ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con sat. aq. NH₄Cl, se seca (MgSO₄), se

165
165

filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice gel en tolueno/acetona 1/0 → 3/1 (v/v) como el eluyente. Rendimiento: 7.98 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 664.06/666.06$; HPLC anal. $T_a = 17.18$ min (método 8) Pureza quiral: 99.2% (levorotatorio o -) (método 9)

5

Ejemplo 73

Actividad agonística de los compuestos en el receptor FSH humano expresado en células CHO

10

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 reportero de luciferasa de luciérnaga. La unión del ligando 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 lusiferasa se cuantifica utilizando un contador de luminiscencia. Los compuestos se ensayan en el rango de concentración 0.1 nM a 10 μ M. 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. durante esto, se utiliza el software XL/it (Excel versión 2.0, built 30, ID Business Solutions Limited).

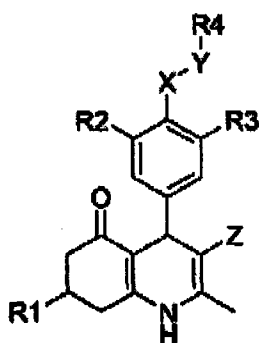
20

25

Los compuestos de todos los ejemplos tienen una actividad (EC_{50}) de menos de 10^{-6} M. Algunos de los compuestos, tal como aquellos de los ejemplos 1, 3, 5, 7, 11, 15, 17, 22, 23, 24, 25, 34, 38, 39, 42, 50, 51, 54, 56, 58, 62 y 72 muestran un EC_{50} de menos de 10^{-8} M.

166
(60)**REIVINDICACIONES**

1. Un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con
5 la Fórmula I,

**Fórmula I**

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde

R¹ es alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6) o alquinilo (C2-6);

- 15 R², R³ son independientemente halógeno, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), alqueniloxi (3-4C) o alquiniloxi (C3-4); R⁴ es fenilo o (2-5C) heteroarilo, ambos sustituidos con R⁷ y opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alquiltio (C1-4) y (di)alquilo amino (C1-4); R⁷
20 es H, alquiltio (C1-4), alquilsulfonilo (C1-4), (di)alquilo amino (C1-4), R⁸R⁹-amino, R¹⁰R¹¹-aminocarbonilo, R¹²R¹³-aminoalquilo (C1-4)carbonilamino, R¹⁴R¹⁵- aminoalquilo (C1-4), R¹⁶-oxi, R¹⁷R¹⁸-aminocarbonil(1-4C)alcoxi, R¹⁹-oxi(1-4C)alquilo, R¹⁹-oxicarbonilalquilo (C1-4), R²⁰R²¹-aminosulfonilo, R²⁰-

167
167

oxisulfonilo, amino iminometilo, (di)alquilo amino (C1-4)iminometilo o (2-6C)- heterocicloalquiliminometilo, trifluorometilsulfonil; R^{23} -oxicarbonilo, R^{23} -carbonilo o $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonil; R^8 es H o alquilo (C1-4);

5 R^9 es alquilsulfonilo (C1-4), alquilcarbonilo (1-6C), alquenilo (C2-6)carbonilo, (2-6C)- alquinilcarbonilo, cicloalquilo (C3-6)carbonilo, cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4)- carbonilo, alcoxicarbonilo (C1-4), alqueniloxi (3-4C)carbonilo, alquiniloxi (C3-4)- carbonilo, (di)alquilo amino (C1-4)carbonilo, heterocicloalquilo (C2-6)carbonilo, (5-8C)alquilo, 10 cicloalquilo (C3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), (di)alquilo (C1-4)- amino(2-4C)alquilo, heterocicloalquilo (C2-6)(2-4C)alquilo o fenilcarbonilo, fenilsulfonilo, fenil(1-4C)alcoxialquilo (C1-4)carbonilo, fenilalquilo (C1-4), (2-5C)heteroarilcarbonilo, (2-5C)heteroarilsulfonilo, (2-5C)heteroaril(1-4C)- alquilo, opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o 15 más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) o (di)alquilo amino (C1-4); R^{10} es H o alquilo (C1-4);

R^{11} es Hidroxil(2-4C)alquilo, amino(2-4C)alquilo, alcoxi (C1-4)(2-4C)alquilo o 20 (di)- alquilo amino (C1-4)(2-4C)alquil; o $R^{10}R^{11}$ en $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonilo se pueden unir en un anillo heterocicloalquenilo (4-6C) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6) sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxialquilo (C1-4); R^{12} , R^{13} son independientemente H, alquilo (C1-6), alquenilo (C1-2), 25 alquinilo (C1-2), (3-6C)- cicloalquilo, hidroxil(2-4C)alquilo, alcoxi (C1-4)(2-4C)alquilo, cicloalquilo (C3-6)- alquilo (C1-4), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), amino(2-4C)alquilo, (di)(1-4C)- alquilamino(2-4C)alquilo o

168
158

fenilalquilo (C1-4), (2-5C)heteroarilalquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, (1-4C)- alquilo, alcoxi (C1-4) y (di)alquilo amino (C1-4); o $R^{12}R^{13}$ en $R^{12}R^{13}$ -aminoalquilo (C1-4)carbonilamino se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno (4-6C) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) alquilo (1-4C) y hidroxialquilo (C1-4); R^{14}, R^{15} son independientemente H, alquilo (C1-6), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), (1-4C)alcoxi(2-4C)alquilo, hidroxil(2-4C)alquilo, (di)alquilo amino (C1-4)(2-4C)alquilo, amino(2-4C)alquilo, alcóxicarbonilo (C1-4)- alquilo (C1-4), alquilcarbonilo (1-6C), cicloalquilo (C3-6)carbonilo, alcoxi (C1-4)- carbonilo, alquenoiloxi (3-4C)carbonilo, (di)alquilo amino (C1-4)carbonilo, (2-6C)- heterocicloalquilcarbonilo o (2-5C)heteroarilalquilo (C1-4), fenilalquilo (C1-4), (2-5C)heteroarilcarbonilo, fenilcarbonilo, opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4) o alcoxi (C1-4), (di)alquilo amino (C1-4); o

$R^{14}R^{15}$ en $R^{14}R^{15}$ -aminoalquilo (C1-4) se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno (4-6C) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxialquilo (C1-4);

R^{16} es Heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), (di)alquilo amino (C1-4)(2-4C)alquilo, (2-4C)alcóxialquilo (C1-4), hidroxil(2-4C)alquilo, amino(2-4C)alquilo, hidroxycarbonilalquilo (C1-4), (1-4C)alcóxicarbonilalquilo (C1-4),

169
159

(1-4C)alcoxi- carbonilo, alqueniloxi (3-4C)carbonilo, alquiniloxi (C3-4)carbonilo, (di)(1-4C)- alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo (C2-6)carbonilo, o fenilalquilo (C1-4),

5 (2-5C)heteroarilalquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilo amino (C1-4); R^{17}, R^{18} son independientemente H, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), (1-4C)- alcoxi(2-4C)alquilo, hidroxilo(2-4C)alquilo, amino(2-4C)alquilo, (di)alquilo (C1-4)- amino(2-4C)alquilo, heterocicloalquilo (C2-6)(2-4C)alquilo, o fenilalquilo (C1-4), (2-5C)heteroarilalquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilo amino (C1-4); o $R^{17}R^{18}$ en $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonil(1-4C)alcoxi se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno (4-6C) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxialquilo (C1-4); R^{19} es H o (1-6C)alquil; R^{20}, R^{21} son independientemente H, (1-6C)alquilo, (1-6C)alqueno, (1-6C)alquino o alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4); o

10

15

20

$R^{20}R^{21}$ en $R^{20}R^{21}$ -aminosulfonilo se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno (4-6C) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxialquilo (C1-4);

25

170
170

X es O o N-R²²;

Y es CH₂, C(O) o SO₂;

5

Z es CN o NO₂; R²² es H, alquilo (C1-4);

10

15

R²³, R²⁴ son independientemente H, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), (3-6C)- cicloalquilo, cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), heterocicloalquilo (C2-6), (2-6C)hetero- cicloalquil(1 -4C)alquilo, (1 -4C)alcoxicarbonil(1 -4C)alquilo, (di)(1 -4C)alquilamino- carbonilalquilo (C1-4) o fenilaminocarbonilalquilo (C1-4), (2-5C)heteroaril- aminocarbonilalquilo (C1-4), fenilo, heteroarilo (2-5C), fenilalquilo (C1-4), (2- 5C)heteroarilalquilo (C1-4), opcionalmente sustituido a the (hetero)atom con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), (1 -4C)alcoxi y (di)(1 -4C)- alquilamino; o

20

25

R²³R²⁴ en R²³R²⁴-aminocarbonilo se pueden unir en un anillo heterocicloalquenilo (4-6C) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4) y hidroxil- (1 -4C)alquil; con la condición que los compuestos de fórmula I en donde X es O, R⁴ es fenilo y R⁷ es seleccionado de H, alquiltio (C1-4), alquilsulfonilo (C1-4), dialquilo amino (C1-4), R²³-oxicarbonilo, R²³-carbonilo y R²³R²⁴-aminocarbonilo, y los compuestos de fórmula I en donde X es O, R⁴ es heteroarilo (2-5C) y R⁷ es H o (di)alquilo amino (C1-4), se excluyen.

177
175

2. El derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 es alquilo (C1-6).
- 5 3. El derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 en donde R^2 es Halógeno.
- 10 4. El derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 en donde R^3 es alcoxi (C1-4).
5. El derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 en donde Z es CN.
- 15 6. El derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-5 en donde X es O. 7. El derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 en donde Y es CH_2 .
- 20 8. El derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 en donde R^7 es R^8R^9 -amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonilo, $R^{12}R^{13}$ -amino- (1- 4C)alquilcarbonilamino, $R^{14}R^{15}$ -aminoalquilo (C1-4) o $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonil(1- 4C)alcoxi.
- 25 9. El derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en donde R^8 es H;

172
172

R⁹ es alquilsulfonilo (C1-4), alquilcarbonilo (1-6C), cicloalquilo (C3-6)carbonilo, alcoxicarbonilo (C1-4), alquenilo (3-4C)carbonilo, (di)alquilo amino (C1-4)-carbonilo, heterocicloalquilo (C2-6)carbonilo, o fenilcarbonilo, fenil(1-4C)-alcoxialquilo (C1-4)carbonilo, (2-5C)heteroarilcarbonilo, (2-5C)heteroarilsulfonilo o (2-5C)heteroarilalquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de, halógeno o alcoxi (C1-4); R¹⁰ es H o alquilo (C1-4); R¹¹ es Hidroxi(2-4C)alquilo, amino(2-4C)alquilo, alcoxi (C1-4)(2-4C)alquilo o (di)-alquilo amino (C1-4)(2-4C)alquil; o

10

R¹⁰R¹¹ en R¹⁰R¹¹-aminocarbonilo se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno (4-6C) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4); R¹², R¹³ son independientemente H, alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), hidroxi(2-4C)-alquilo, alcoxi (C1-4)(2-4C)alquilo, heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4) o (di)-alquilo amino (C1-4)(2-4C)alquilo o fenilalquilo (C1-4) o (2-5C)heteroarilalquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; o R¹²R¹³ en R¹²R¹³-aminoalquilo (C1-4)carbonilamino se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno (4-6C) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4) o hidroxialquilo (C1-4); R¹⁴, R¹⁵ son independientemente H, alquilo (C1-6), hidroxi(2-4C)alquilo, alcoxi (C1-4)-carbonilalquilo (C1-4), alquilcarbonilo (1-6C), cicloalquilo (C3-6)carbonilo, (1-4C)-alcoxicarbonilo, (2-5C)heteroarilalquilo (C1-4), (2-5C)heteroarilcarbonilo o fenilcarbonil; R¹⁶ es Heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), (di)alquilo amino (C1-4)(2-4C)alquilo,

15

20

25

123
(173)

(2-4C)alcoxialquilo (C1-4), hidroxycarbonilalquilo (C1-4), (1-4C)alcoxicarbonilalquilo (C1-4); o fenilalquilo (C1-4) o (2-5C)heteroarilalquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi (C1-4); R¹⁷, R¹⁸ son independientemente H, (1-6C)alquilo, cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), (1-4C)-alcoxi(2-4C)alquilo o heterocicloalquilo (C2-6)(2-4C)alquil; o fenilalquilo (C1-4) o (2-5C)heteroarilalquilo (C1-4), opcionalmente sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; o R¹⁷R¹⁸ en R¹⁷R¹⁸-aminocarbonilalcoxi (C1-4) se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno (4-6C) o un anillo heterocicloalquilo (C2-6), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-4) o hidroxialquilo (C1-4).

10. El derivado 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con la reivindicación 8 en donde R⁷ es R⁸R⁹-amino.

11. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con la reivindicación 10 en donde R⁸ es H y R⁹ es alquilo (C1-4)sulfonilo.

20

12. Un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos seleccionados del grupo de N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-3,4,5-trimetoxi-benzamida; N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida; N-{3-[2-Bromo-4-

25

174
174

(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-il)-6-etoxi-
fenoximetil]-fenil}-2-[4-(2-hidroxi-etil)- piperazin-1-il] -acetamida;

4-{3-Bromo-4-[3-(3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbonil)-benciloxi]-5-etoxi- fenil}-2-
5 metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3- carbonitrilo;

3 -[Bis-(2-metoxi-etil)-amino] -N- {3 -[2-bromo-4-(3 -ciano-2-metil-5-oxo-7- propil-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}- propionamida;

10 2-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-
il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenoxi}-N,N-dimetil-acetamida; 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-
[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benciloxi]- fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3- carbonitrilo; Furano-2-carboxílico ácido
{2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5, 6,7,8-hexahidro-
15 quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-amida; N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-
metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-
fenil}-acrilamida; ácido Ciclopropanocarboxílico {2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-
metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-
fenil} -amida;

20

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-etoxi-fenoximetil]-fenil}-carbámico; 1-{2-[2-Bromo-
4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-il)-6-
etoxi-fenoximetil]-fenil}-3-metil-úrea éster de metilo de ácido {3-[2-Bromo-4-
25 (3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro- quinolin-4-il)-6-etoxi-
fenoximetil]-piridin-2-il} -carbámico

175
175

- 4-(3-Bromo-5-etoxi-4-{3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-benciloxi}-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo; N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-fenil}-metanosulfonamida; éster de alilo 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-etoxi-fenoximetil]-fenil}-carbámico; 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-(1-metanosulfonil-1H-pirrol-2-ilmetoxi)-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo; 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-N-metilbenzamidina; 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo; N-(2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenilamino]-metil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 15 4-{3-Bromo-4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-benciloxi]-5-etoxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo; o N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-metanosulfonamida
- 20 13. Un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con las reivindicaciones 1-12 durante uso en la terapia.
14. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de una cualquiera de las
- 25 reivindicaciones 1-12, y auxiliares farmacéuticamente adecuados.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/061972

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/47 C07D215/20 C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12
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	1-10
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	1-10
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	1-10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 August 2006

Date of mailing of the international search report

18/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavrillu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061972

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/06610 A (BAYER AG ; URBHANS KLAUS (DE); HEINE HANS GEORG (DE); JUNGE BODO (DE);) 7 March 1996 (1996-03-07) page 14, line 11 - page 15, line 20 page 18, lines 5-15 page 19, lines 20-25; claims 1,9,10; tables 2,3	1-10
A	----- DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002288485 retrieved from STN accession no. 1802 Database accession no. 1981:497547 compound with rn: 78050-81-4P abstract & VITOLINA, R. ET AL: "Synthesis and study of the pharmacological activity of derivatives of condensed 1,4-dihydropyridines" KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL , 15(1), 39-42 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1981, -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/061972

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
			DK 1406628 T3	03-07-2006
			HK 1061810 A1	16-06-2006
			HR 20031080 A2	30-04-2004
			HU 0400390 A2	28-09-2004
			IS 7071 A	11-12-2003
			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

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KRAAK, Hajo
N.V. Organon
Global Patent Department
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
PAYS-BASBe
Ad
Be
aa
Be
Aff

Date of mailing (day/month/year) 15 September 2006 (15.09.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2005.896_WO	
International application No. PCT/EP2006/061972	International filing date (day/month/year) 02 May 2006 (02.05.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

- ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address AKZO NOBEL N.V. Molperweg 76 NL-6824 BM Arnhem Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

- ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address N.V. ORGANON Loosterstraat 6 NL-5349 AB Oss Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

Assignment of rights.

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Cabot Daniele

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Telephone No. +41 22 338 84 35



No. 07-116572- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 17:09:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 183

SUPERINTENDENCIA

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 ☐

Folcar Navarro
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

185
184

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
N.V. ORGANON.

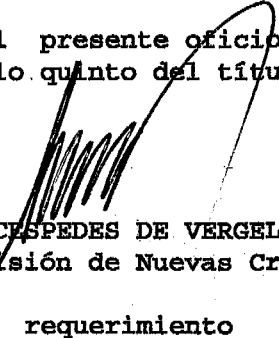
REFERENCIA	Radicación No.	7 116572
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/061972
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15884

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 Única 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
adpall