


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116563- -00000-0000

 Fecha: 2007-11-02 17:04:03 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

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: Kloosterstraat 6,
 NL 5349 AB Oss,
 Holanda

 Domicilio: 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: clientes@cavelier.com.
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.	☒	NIT	☐
C.E.	☐	Otro	☐
		Cual	_____
Número		<u>438.019 T.P 31.929</u>	

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Willem Frederik Johan KARSTENS**
 N.V. Organon
 P.O. Box 20,
 5340 BH Oss,
 Holanda

 2. **Cornelis Marius TIMMERS**
 N.V. Organon
 P.O. Box 20,
 5340 BH Oss,
 Holanda

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/061978

 Fecha: 02 de mayo de 2006

 Publicación Internacional No. WO 2006/117371 A1

 Fecha: 09 de noviembre de 2006

6

Título (54)

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

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/047 // A61P 5/06

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

04 de mayo de 2005

(31) Número de Solicitud

05103741.4

9

 Comprobante de pago No.: 07-86.458

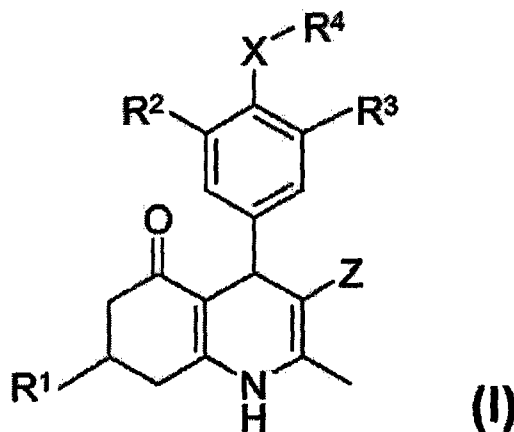
 Fecha: 22 de Octubre de 2007

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

GENERAL POWER OF ATTORNEY

4449

CAVELIER

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

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

299
7538

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 tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of 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.

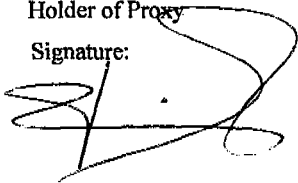
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, 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, enseñanzas, 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, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

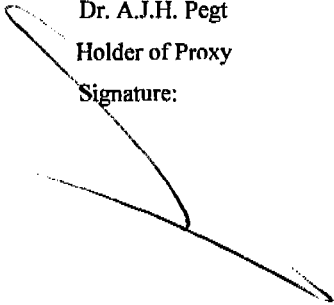
administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of ~~patents~~, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, 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.

En 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

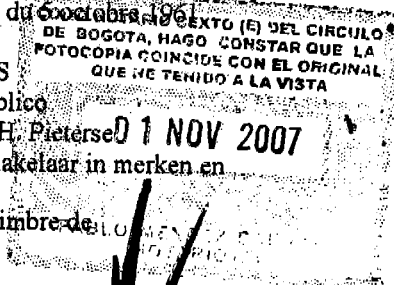


APOSTILLE

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 Tribunal de Distrito Amsterdam
9. Con el no: 033620
10. Sello/timbrado

mw. H.H.S. Verhagen



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/117371 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/47 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 215/20 (2006.01) A61P 5/24 (2006.01)
C07D 401/12 (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/EP2006/061978

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05103741.4 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

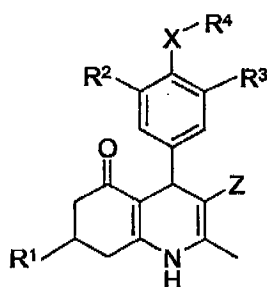
(75) Inventors/Applicants (for US only): KARSTENS, Willem, Frederik, Johan [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL). TIMMERS, Cornelis, Marius [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

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 AS MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF INFERTILITY



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives having the general Formula (I) wherein the substituents are defined as in the description, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said derivatives, as well as to the use of these 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives in therapy, more specifically for the treatment of fertility disorders.

WO 2006/117371 A1

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

The present invention relates to 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives, to pharmaceutical compositions comprising the same and to the use of said derivatives for the manufacture of medicaments for the treatment of 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 example plays a pivotal role in the stimulation of follicle development and maturation whereas LH (luteinizing hormone) induces ovulation (Sharp, R.M. Clin Endocrinol. 33:787-807, 1990; Dorrington and Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35:301-342, 1979). Currently, FSH is applied clinically for ovarian stimulation i.e. ovarian hyperstimulation for in vitro fertilisation (IVF) and induction of ovulation in infertile anovulatory women (Insler, V., Int. J. Fertility 33:85-97, 1988, Navot and Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3-13, 1988), as well as for male hypogonadism and male infertility.

The gonadotropin FSH is released from the anterior pituitary under the influence of gonadotropin-releasing hormone and estrogens, and from the placenta during pregnancy. In the female, FSH acts on the ovaries promoting development of follicles and is the major hormone regulating secretion of estrogens. In the male, FSH is responsible for the integrity of the seminiferous tubules and acts on Sertoli cells to support gametogenesis. Purified FSH is used clinically to treat infertility in females and for some types of failure of spermatogenesis in males. Gonadotropins destined for therapeutic purposes can be isolated from human urine sources and are of low purity (Morse et al, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17:143, 1988). Alternatively, they 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
5 interact with the Gs protein, leading to the activation of adenylate cyclase.

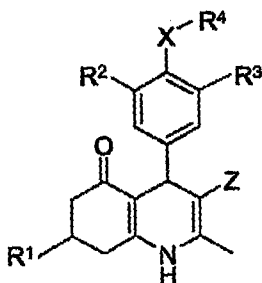
The FSH receptor is a highly specific target in the ovarian follicle growth process and is exclusively expressed in the ovary. Blocking of the receptor or inhibiting the signalling which is normally induced after FSH-mediated receptor activation will disturb follicle development and thus ovulation and fertility. Low molecular weight
10 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
15 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.

20 There remains a need for low molecular weight hormone mimetics that selectively activate the FSH receptor.

To that aim the present invention provides 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of general formula I



- R^1 is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl;
 R^2 is halogen;
 R^3 is $SO_2NR^5R^6$ or (1-4C)alkoxy, optionally substituted with one of more fluorine atoms;
5 X is O or NR^7 ;
 R^4 is R^8 -(2-8C)alkyl, R^8 -(3-8C)alkenyl, R^8 -(3-8C)alkynyl or R^8 -(2-4C)alkoxy(2-4C)-alkyl;
 Z is CN or NO_2 ;
 R^5 and R^6 are independently H or (1-4C)alkyl; or
10 R^5 together with R^6 and the N to which they are bonded form a 3-8 membered saturated ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S;
 R^8 is OH, (1-4C)alkoxy, NH_2 , $NR^9C(O)R^{11}$, $NR^9SO_2R^{11}$ or $C(O)NR^9R^{10}$;
 R^7 and R^9 are independently H or (1-4C)alkyl;
 R^{10} is (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, or phenyl(1-4C)alkyl or
15 (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, both optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from OH, NH_2 , halogen, NO_2 , CF_3 , CN, (1-4C)-alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino;
 R^{11} is (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (3-6C)-cycloalkyl, (1-4C)alkoxy, (di)(1-4C)alkylamino, or phenyl or (2-5C)heteroaryl, both
20 optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from OH, NH_2 , halogen, NO_2 , CF_3 , CN, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 The 2-methyl-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.

30 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, sec-butyl and tert-butyl.

The term (1-6C)alkyl means a branched or unbranched alkyl group having 1-6 carbon atoms, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl and n-hexyl.

The term (2-4C)alkyl as used in the definition means a branched or unbranched alkyl group having 2-4 carbon atoms.

The term (2-8C)alkyl as used in the definition means a branched or unbranched alkyl group having 2-8 carbon atoms.

The term (3-8C)alkenyl means a branched or unbranched alkenyl group having 3-8 carbon atoms, such as 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, pentenyl, hexenyl and octenyl.

The term (2-6C)alkenyl means a branched or unbranched alkenyl group having 2-6 carbon atoms, such as ethenyl, n-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, pentenyl and hexenyl.

The term (2-4C)alkenyl likewise means a branched or unbranched alkenyl group having 2-4 carbon atoms, such as ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-butenyl and 3-butenyl.

The term (3-8C)alkynyl means a branched or unbranched alkynyl group having 3-8 carbon atoms, such as 2-propynyl, 2-butyne, 3-butyne, pentynyl, hexynyl and octynyl.

The term (2-6C)alkynyl means an alkynyl group having 2-6 carbon atoms, such as ethynyl, 2-propynyl, 2-butyne, 3-butyne, pentynyl and hexynyl.

The term (2-4C)alkynyl likewise means an alkynyl group having 2-4 carbon atoms, such as ethynyl, 2-propynyl, 2-butyne and 3-butyne.

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 (3-6C)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
5 the alkyl group having 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

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
10 atom or a heteroatom, if feasible.

The term (2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl means a heteroarylalkyl group, the heteroaryl 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 (2-5C)heteroaryl group may be substituted on the
15 (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from OH, NH₂, halogen, NO₂, CF₃, CN, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino.

The term phenyl(1-4C)alkyl means a phenyl group attached to an alkyl group having 1-4 carbon atoms as defined previously. The phenyl group may be substituted with one or more substituents selected from OH, NH₂, halogen, NO₂, CF₃, CN, (1-4C)alkyl, (1-
20 4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino.

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

In the definition of Formula I R₅ together with R₆ and the N to which they are bonded
25 may form a 3-8 membered ring, optionally containing a further heteroatom selected from O and S. Examples of such ring are pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azepin-1-yl, morpholin-4-yl and thiomorpholin-4-yl.

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 lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. They may be obtained during the final isolation and purification of the compounds of the invention, or separately by reacting the free base function with a suitable mineral acid such as hydrochloric acid, phosphoric acid, or sulfuric acid, or with an organic acid such as for example ascorbic acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, maleic acid, malonic acid, fumaric acid, glycolic acid, succinic acid, propionic acid, acetic acid, methanesulfonic acid, and the like.

In one aspect the invention concerns compounds according to formula I wherein $X = O$.

The invention also relates to compounds of formula I, wherein R^1 is (1-6C)alkyl. In particular, the invention relates to compounds wherein R^1 is (1-4C)alkyl. Most particularly, R^1 is n-propyl.

Another aspect of the invention are compounds according to formula I wherein R^2 is Cl, Br or I.

In yet another aspect, the invention concerns compounds of formula I, wherein Z is CN.

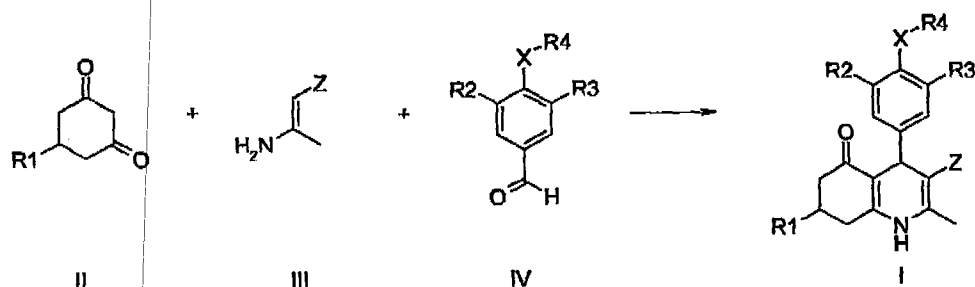
The invention also relates to compounds according to general Formula I wherein R^3 is $SO_2NR^5R^6$.

Still another aspect of the invention concerns compounds wherein one or more of the specific definitions of the groups R^1 through R^{11} and X and Z as defined here above are combined in the definition of the 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of formula I.

Yet another aspect of the invention concerns compounds according to Formula I which have an EC_{50} in the binding assay of less than 10^{-8} M (as described in example 33).

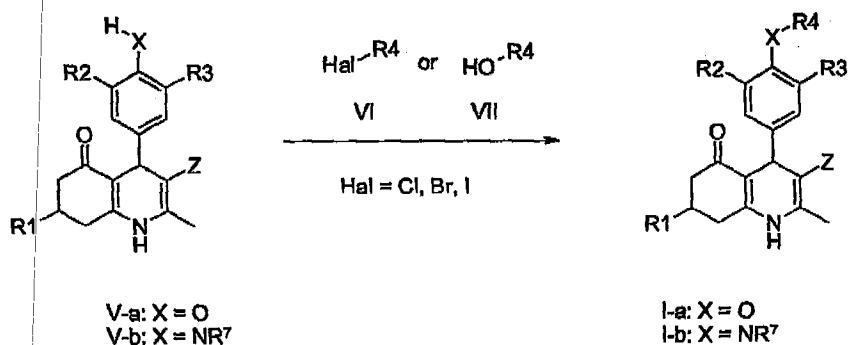
Suitable methods for the preparation of the 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of the invention are outlined below.

- 7 -



The 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives I of the present invention can be prepared starting from cyclohexane-1,3-diones of general formula II, enamines of general formula III and benzaldehydes of general formula IV, wherein R¹, R², R³, R⁴, X and Z are as previously defined, 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) 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, Chem. Rev. 72 (1972), 1-42. The above mentioned reaction is typically conducted at elevated temperature in a protic solvent like for example acetic acid, (iso)propanol, ethanol, methanol or mixtures thereof.

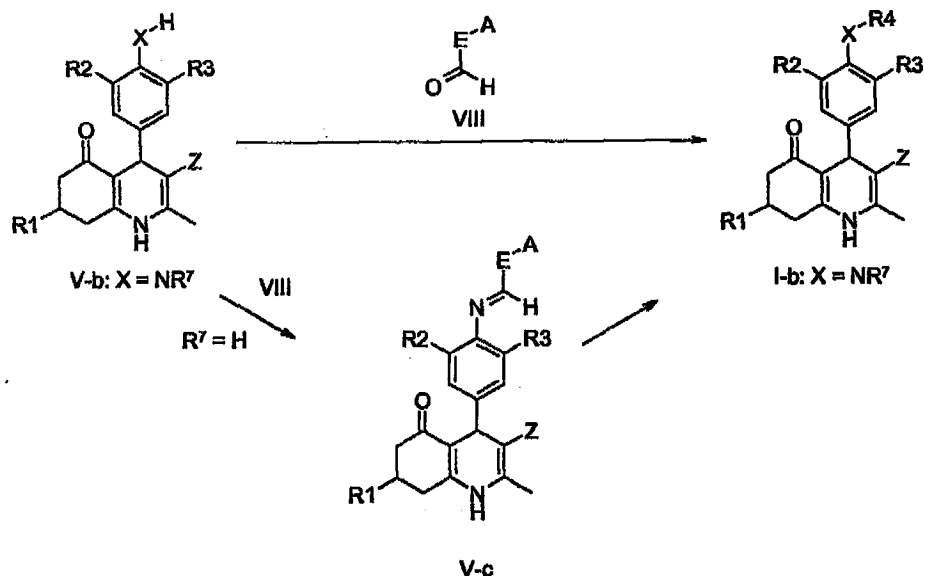


15

Alternatively, compounds of general formula I-a, wherein R¹, R², R³, R⁴ and Z are as previously defined and X = O, can be obtained by standard O-alkylation of compounds of general formula V-a. In a typical experiment, compounds V-a are reacted in a

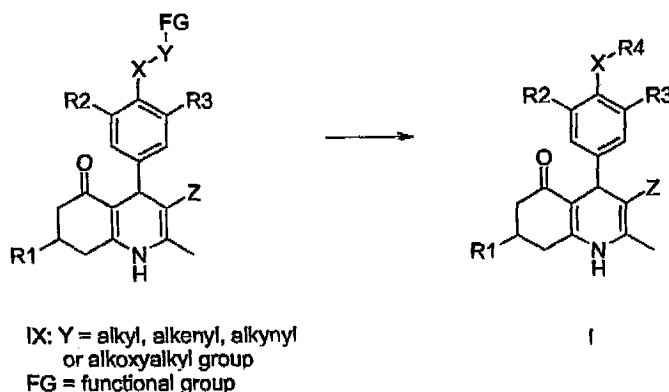
solvent, such as dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, ethanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane or toluene with appropriately substituted alkyl halides of formula VI (Hal = Cl, Br, I), in the presence of a base such as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine (DiPEA), potassium carbonate, cesium carbonate or sodium hydride, optionally in the presence of a catalytic amount of potassium iodide or tetrabutylammonium iodide, to give *O*-alkylated derivatives of formula I-a. Alternatively, *O*-alkylated compounds of general formula I-a can be obtained by using art known Mitsunobu reactions with alcohols of formula VII, 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.

Likewise, compounds of general formula I-b, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and Z are as previously defined and $X = NR^7$, can be obtained by *N*-alkylation of compounds of general formula V-b with compounds of general formula VI, using the same methods as described for the conversion of compounds V-a to I-a.



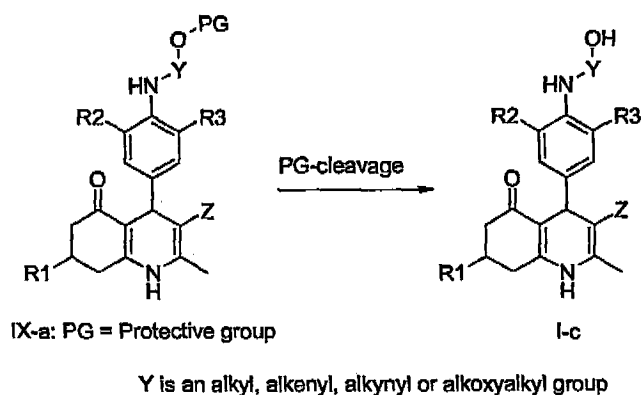
Alternatively, compounds of general formula I-b can be prepared by reductive amination of appropriately substituted aldehydes of formula VIII, wherein E-A is a substituted alkyl group (e.g. 3-ethoxy-propionaldehyde, (2-methoxy-ethoxy)-acetaldehyde, 7-hydroxy-pentanal) with compounds V-b and a suitable reducing agent

such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride, or zinc/acetic acid. Reductive amination reactions are well known in the art. Additionally, compounds of general formula V-b can be converted to the corresponding imines of formula V-c upon reaction with aldehydes VIII by methods well known to those skilled in the art, followed by reduction with a reducing agent such as sodium borohydride to give compounds I-b.

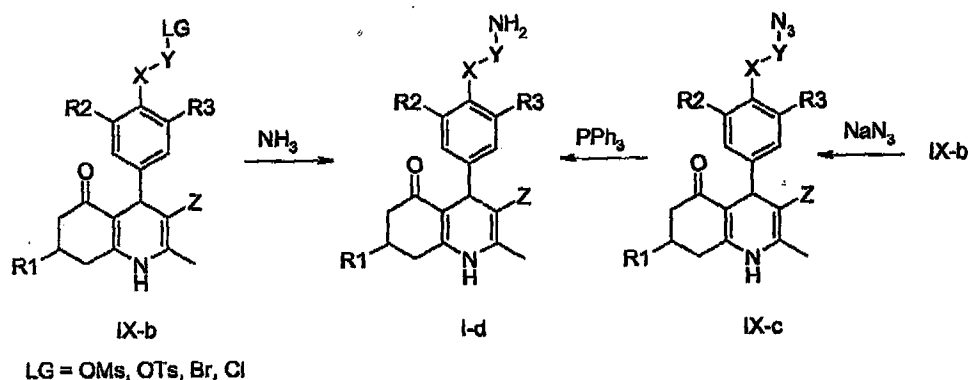


Additionally, the 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives I of the present invention can be prepared starting from appropriately functionalised 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of general structure IX, wherein R¹, R², R³, X and Z are as previously defined and Y is a substituted alkyl, alkenyl, alkynyl or alkoxyalkyl group and FG is a functional group (e.g. halide, protected hydroxyl, protected amino, azido, cyano, carboxylic acid, ester and the like) which can be eventually be converted to groups defined for R⁸.

For example, compounds of general formula I-c can be obtained by removal of a protective group from compounds of general formula IX-a, wherein PG is a suitable



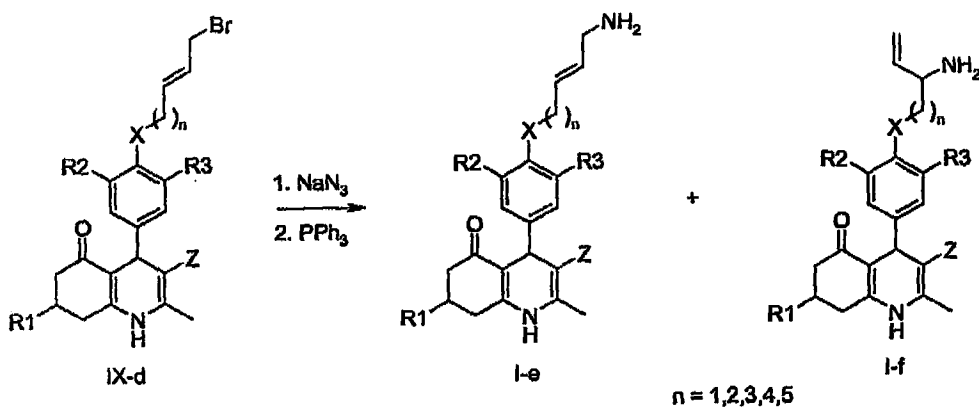
protective group, such as *t*-butyldimethylsilyl (TBDMS), tetrahydropyranyl (THP) or benzoate. Protective group manipulations are well known in the art: For example, see: *Protective groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999 .



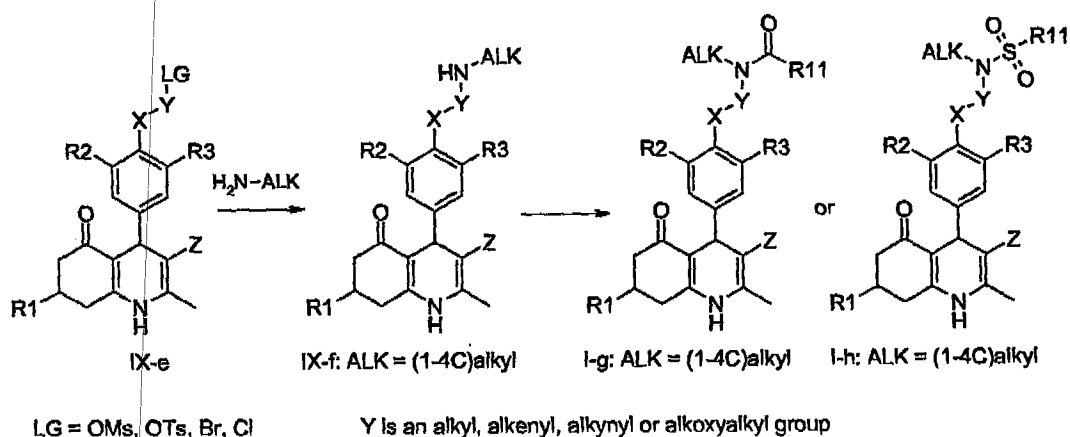
Y is an alkyl, alkenyl, alkynyl or alkoxyalkyl group

5

- Compounds of general formula I-d, wherein R^1 , R^2 , R^3 , X and Z are as previously defined, are prepared from compounds of general formula IX-b in which LG is a leaving group by treatment with aqueous ammonia in a suitable solvent such as 1,4-dioxane, acetonitrile or tetrahydrofuran. Alternatively, compounds of general formula IX-b can be treated with sodium azide in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide or tetrahydrofuran, to yield compounds of general formula IX-c, which can be reduced by the art-known Staudinger reduction using triphenylphosphine (optionally resin bound) in wet THF, optionally in the presence of aqueous HCl to give compounds of general formula I-d.
- 15 In the specific cases of compounds IX-d wherein LG is bromide in an allylic position, the reaction with sodium azide followed by Staudinger reduction can afford



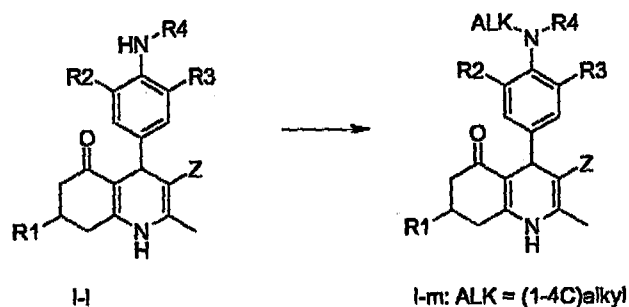
regioisomeric products, being compounds of general formulas I-e and I-f, respectively.



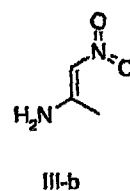
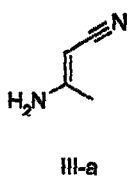
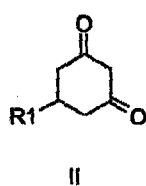
- Compounds of general formula I-g and I-h, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , X and Z are as previously defined, can be prepared by standard *N*-acylation or *N*-sulfonylation of
- 5 compounds of general formula IX-f, which are synthesized from derivatives IX-e and (1-4C)alkylamines of general formula $\text{H}_2\text{N-Alk}$. In a typical experiment, compounds IX-f are reacted in a solvent, such as dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, ethanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, 1-methyl-pyrrolidin-2-one or pyridine with an appropriately substituted acyl halide (e.g. $\text{R}^{11}-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$), acid anhydride ($\text{R}^{11}-$
- 10 $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$) or sulfonyl halide (e.g. $\text{R}^{11}-\text{SO}_2-\text{Cl}$) in the presence of a base such as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine (DiPEA) or pyridine, to give *N*-acylated or *N*-sulfonylated derivatives of formula I-g and I-h, respectively. Alternatively, *N*-acylated compounds of general formula I-g can be obtained by reaction of derivatives IX-f with a carboxylic acids of general formula $\text{R}^{11}-\text{COOH}$ in the presence of a
- 15 coupling reagent such as diisopropyl carbodiimide (DIC), (3-dimethylaminopropyl)-ethyl-carbodiimide (EDCI), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) or *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) and a tertiary amine base (e.g. DiPEA) in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide or dichloromethane at ambient or elevated temperature.
- 20 Carboxylic acid derivatives of general formula IX-h, accessible by saponification of corresponding alkyl esters IX-g, can be condensed with amines of general structure $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{NH}$ using a coupling reagent — as described previously for the preparation of derivatives I-g from compounds IX-f — to give compounds of formula I-i, wherein R^1 ,

formula I-j, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , X and Z are as previously defined. These acylations can be achieved using the same synthetic procedures that were described for the preparation of derivatives I-g from compounds IX-f.

Similar to the *N*-sulfonylation reactions of derivatives IX-f to give compounds I-h, compounds I-d can be sulfonylated to give compounds I-k, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , X and Z are as previously defined.



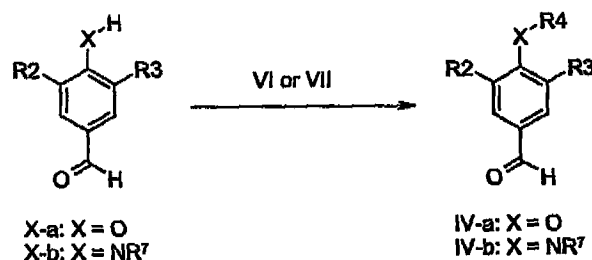
Compounds of general formula I-l, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and Z are as previously defined, can be reductively alkylated with simple aldehydes or ketones (formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde, butyraldehyde, acetone or butan-2-one), using the same methodology as described for the preparation of compounds I-b from V-b, to give compounds of general formula I-m, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and Z are as previously defined.



The substituted cyclohexane-1,3-diones of general formula II 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. 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.

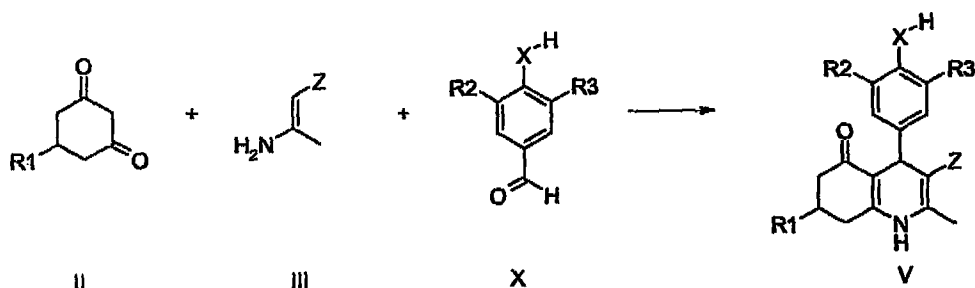
The compound of formula III-a is commercially available and compound III-b has been documented in literature, see for example: Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232.

Benzaldehydes of general formula IV-a, wherein R^2 , R^3 and R^4 are as previously defined and $X = O$, are readily prepared from benzaldehydes of general formula X-a using the same methods as described for the conversion of compounds of formula V-a to I-a. Likewise, compounds of general formula IV-b, wherein R^2 , R^3 and R^4 are as previously defined and $X = N-R^7$, are prepared from derivatives X-b using the same methods as described for the conversion of compounds of formula V-b to derivatives I-b.

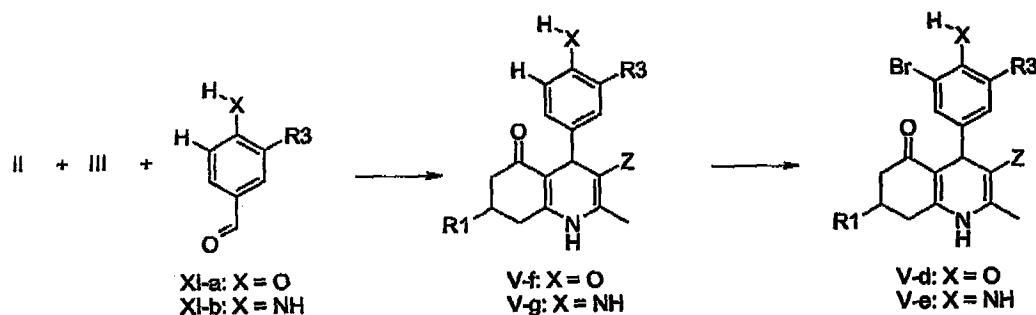


10

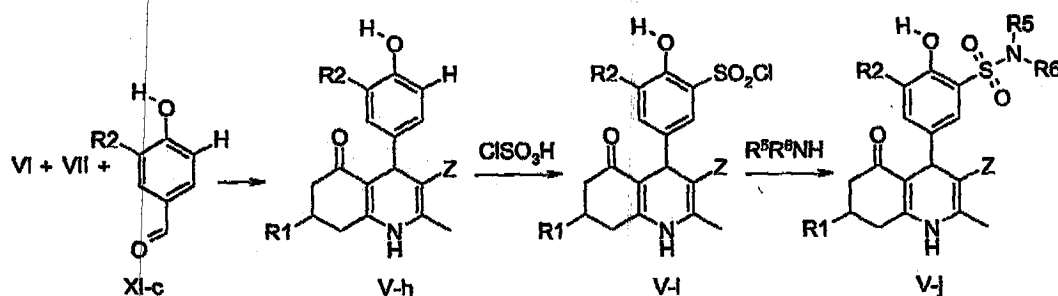
The 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of general formula V can be prepared by the aforementioned Hantzsch-type cyclocondensation reaction between cyclohexanediones II, enamines III and aldehydes X.



Compounds of general formula V-d-e in which R^2 is Br can also be obtained by *ortho*-

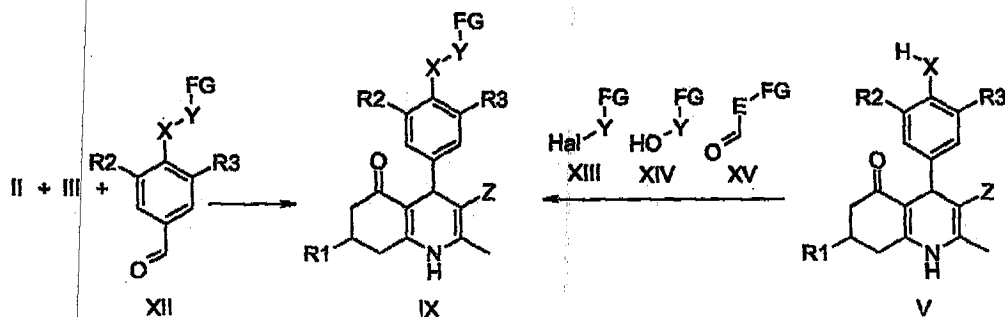


bromination of phenols or anilines, which are well known to those skilled in the art. Thus, compounds of formula V-f-g — synthesized from compounds II and III and aldehydes XI by a Hantzsch-type cyclocondensation reaction — afford compounds of formula V-d-e upon treatment with bromine in a suitable solvent 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.



10 Additionally, compounds of general formula V-j, wherein R³ is an aminosulfonyl group and X = O, can be obtained by reacting amines of general formula R⁵R⁶NH with compounds of general formula V-i, optionally in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine or DiPEA. Compounds V-i are obtained by chlorosulfonylation of compounds of general formula V-h. For examples in the literature concerning
15 chlorosulfonylation of phenols, see: Tetrahedron 53 (1997) 4145-4158, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 379-382.

The compounds of general formulas VI, VII and VIII are commercially available, documented in literature or readily prepared by those skilled in the art.

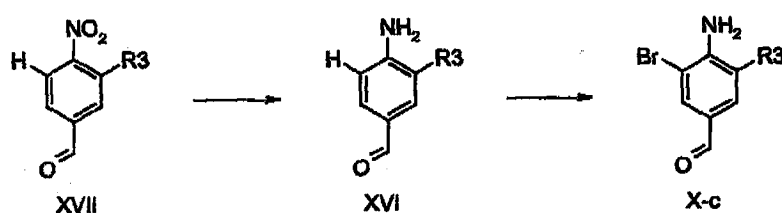


Y and E are alkyl, alkenyl, alkynyl or alkoxyalkyl groups

14

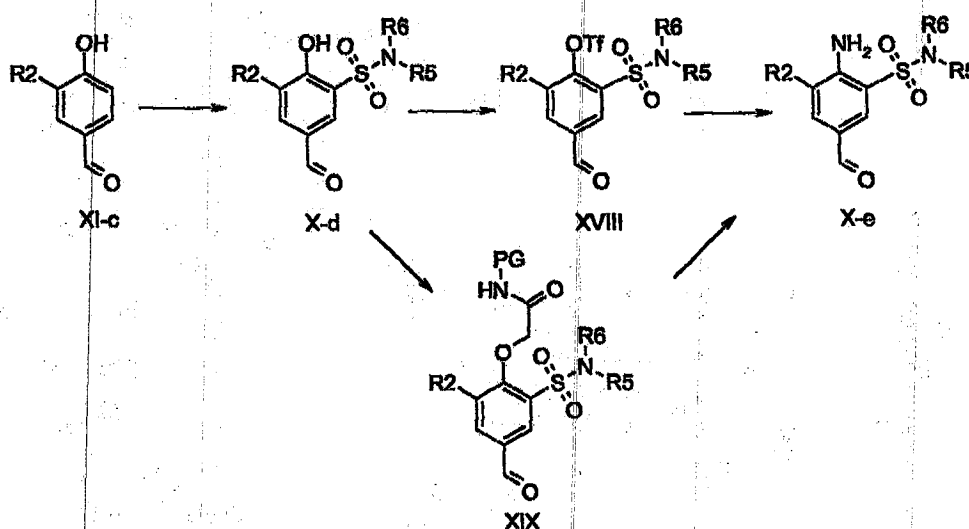
The 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of general formula IX can be prepared by the aforementioned Hantzsch-type cyclocondensation reaction between cyclohexanediones II, enamines III and aldehydes XII. Alternatively, alkylation of derivatives of general formula V with reagents XIII-XV — which are documented in literature, commercially available or readily prepared — can also provide derivatives IX by the same methods used for the preparation of compounds I-a-b from V-a-b, as described previously.

Benzaldehydes of general formula X and XI 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 (1990) 2659-2666, Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 121-129, Indian J. Chem. Sect. B 20 (1981) 1010-1013, Monatsh. Chem. 106 (1975) 1191-1201, DE 1070162, J. Org. Chem. 23 (1958) 120, Tetrahedron Lett. 25 (1984), 2901-2904, J. Org. Chem. 25 (1960), 2053-2055, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (1992), 2235-2242. Additionally, benzaldehydes of general formula X-c wherein R² is bromide and X is N-H can be obtained by bromination of compounds of general formula XVI using the same procedures described for the conversion of compounds of general formula V-g to V-e.



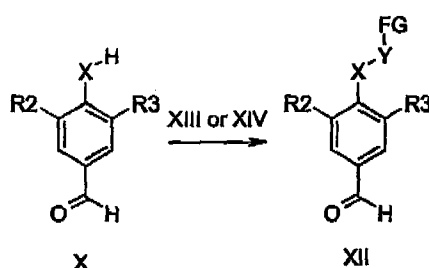
Compounds of general formula XVI can be obtained by the reduction of the nitro group in compounds of general formula XVII to the corresponding amino group. Typically, compounds XVII are treated with zinc and acetic acid in a suitable solvent such as THF or dioxane at temperatures between 0 °C and reflux 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.

Benzaldehydes of general formula X-d wherein R^2 is as previously defined R^3 is an aminosulfonyl group and X is O can be obtained by chlorosulfonylation of compounds of general formula XI-c followed by reaction with amines of general formula R^5R^6NH using the same procedures described for the synthesis of compounds of general formula V-j from V-h *via* V-i. The hydroxyl group of compounds X-d can be triflated by art known methods to give compounds XVIII, which can undergo nucleophilic aromatic substitution with ammonia to yield benzaldehydes X-e. For related aromatic substitution reactions see: J. Med. Chem. 6 (1963) 272-275, Indian J. Chem. Sect. B 18 (1979), 88-90. Additionally, derivatives X-d can be converted to compounds of formula XIX, wherein PG is H or an optional protective group such as 4-nitrobenzyl or 2,5-dimethoxybenzyl, followed by art known Smiles rearrangement to give products of general formula X-e, after deprotection (if necessary). For examples of this type of rearrangement reactions, see: J. Org. Chem. 48 (1983) 5140-5143, Tetrahedron Lett. 30 (1989) 931-934, Tetrahedron 53 (1997) 11919-11928, Synth. Commun. 33 (2003) 2725-2736.



Benzaldehydes of general formula XII are prepared from the aforementioned aldehydes of formula X by alkylation with compounds of general formula XIII or XIV, in analogy with the preparation of aldehydes IV-a-b from X-a-b. Alternatively, benzaldehydes of formula XII, wherein $X = NH$, can be prepared by the same methods described for the

conversion of derivatives X-d to X-e, using appropriately substituted amines of general formula $H_2N-Y-FG$ in the reaction sequence.



- The compounds of the present invention possess at least two chiral carbon atoms and may therefore be obtained as pure enantiomers, or as a mixture of enantiomers, or as a mixture of diastereomers. Methods for obtaining the pure enantiomers are well known in the art, *e.g.* crystallization of salts which are obtained from optically active acids and the racemic mixture, or chromatography using chiral columns. For separation of diastereomers, straight phase or reversed phase columns may be used.
- The compounds of the invention may form hydrates or solvates. It is known to those of skill in the art that charged compounds form hydrated species when lyophilized with water, or form solvated species when concentrated in a solution with an appropriate organic solvent. The compounds of this invention include the hydrates or solvates of the compounds listed.
- The 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives of the invention were found to be agonists of the FSH receptor. Methods to determine receptor binding, as well as *in vitro* and *in vivo* assays to determine biological activity, of gonadotropins are well known. In general, expressed receptor is contacted with the compound to be tested and binding or stimulation or inhibition of a functional response is measured.

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

- Methods to construct recombinant FSH expressing cell lines are well known in the art (Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor

Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition). Expression of receptor is attained by expression of the DNA encoding the desired protein. Techniques for site directed mutagenesis, ligation of additional sequences, PCR, and construction of suitable expression systems are all, by now, well known in the art. Portions, or all, of the DNA
5 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 now available which are compatible with a wide variety of hosts, including prokaryotic
10 hosts such as bacteria and eukaryotic hosts such as yeast, plant cells, insect cells, mammalian cells, avian cells and the like.

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

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

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

In the alternative also competition binding assays may be performed.

Another assay involves screening for FSH receptor agonist compounds by determining
20 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
25 can be used which in addition to transfection with receptor encoding DNA are also transfected with a second DNA encoding a reporter gene the expression of which responds to the level of cAMP. Such reporter genes might be cAMP inducible or might be constructed in such a way that they are connected to novel cAMP responsive elements. In general, reporter gene expression might be controlled by any response
30 element reacting to changing levels of cAMP. Suitable reporter genes are e.g. LacZ, alkaline phosphatase, firefly luciferase and green fluorescence protein. The principles

of such transactivation assays are well known in the art and are described e.g. in Stratowa, C., Himmler, A. and Czernilofsky, A., (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6:574.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative or pharmaceutically acceptable salts thereof having the general formula I in admixture with pharmaceutically acceptable auxiliaries and optionally other therapeutic agents. The auxiliaries must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and not deleterious to the recipients thereof.

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

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

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

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

For making solid dosage units, the use of conventional additives such as fillers, colorants, polymeric binders and the like is contemplated. In general any pharmaceutically acceptable additive which does not interfere with the function of the active compounds can be used. Suitable carriers with which the active agent of the invention can be administered as solid compositions include lactose, starch, cellulose derivatives

and the like, or mixtures thereof, used in suitable amounts. For parenteral administration, aqueous suspensions, isotonic saline solutions and sterile injectable solutions may be used, containing pharmaceutically acceptable dispersing agents and/or wetting agents, such as propylene glycol or butylene glycol.

- 5 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
10 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
15 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.

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

A further aspect of the invention resides in the use of a 2-methyl-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.

- 25 Thus, patients in need thereof can be administered with suitable amounts of the compounds according to the invention.

In yet another aspect the invention resides in the use of a 2-methyl-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.

The invention is illustrated by the following examples.

General:

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, DMF = *N,N*-dimethylformamide, THF = tetrahydrofuran, EtOAc = ethyl acetate.

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 TFA salt, TFA was added in an appropriate 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:

- 15 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 = 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).
- 20 Method 2: 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 20.00 min, then constant for an additional 10.00 min at A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

The diastereomeric ratio (Diast. ratio) was determined if baseline separation of the individual diastereomers was observed using the appropriate analytical HPLC method.

- 25 Alternatively, the diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis when distinct signals corresponding to the diastereomers were identified. The reported diastereomeric ratios relate to the configurations of C-4 and C-7 of the 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline core.

The following methods were used for preparative HPLC-purifications:

- 30 Method A: Column = Luna C-18. Gradient: 0.1% trifluoroacetic acid in H₂O/CH₃CN (9/1, v/v)/CH₃CN = 80/20 to 0/100 (v/v) in 30–45 min, depending on the ease of separation. Detection: 210 nm.

Method B: Column = Luna C-18. Gradient: H₂O/CH₃CN (9/1, v/v)/CH₃CN = 80/20 to 0/100 (v/v) in 30–45 min, depending on the ease of separation. Detection: 210 nm.

Example 1

Furan-2-carboxylic acid {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]-but-2-enyl}-amide

(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

A mixture of 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-benzaldehyde (6 g), 3-aminocrotonitrile (2.01 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (3.8 g) in ethanol (20 ml) was stirred at 80°C for 4 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was chromatographed on silica gel in heptane/EtOAc = 1/1 (v/v) as eluent. Yield: 6.3 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 445/447

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

A mixture of 4-(3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile (3.04 g), 1,4-dibromobutene (11.68 g) and potassium carbonate (1.887 g) in dioxane (100 ml) was stirred at 80°C for 5 h. The mixture was poured into water and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in acetonitrile, washed with petroleum ether and heptane to remove most of the excess of dibromobutene. The acetonitrile layer was concentrated in vacuo and the residue recrystallized from dichloromethane and heptane. Yield: 3.02 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 579.2

(c). Mixture of 4-[4-(4-Azido-but-2-enyloxy)-3-bromo-5-ethoxy-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile and 4-[4-(2-Azido-but-3-enyloxy)-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 compound obtained in example 1b (1.0 g) and sodium azide (0.34 g) in DMF (50 ml) was stirred for 2 h. The mixture was poured into water. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water and dried in vacuo. Yield: 914 mg; mixture of 2 regio-isomers. MS-ESI: [M+H]⁺ = 540.2/542.2

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

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

To a solution of the crude mixture of regioisomeric compounds obtained in example 1c (0.914 g) in THF/dichloromethane (2/1 (v/v), 18 ml) was added water (2 ml) and resin bound triphenylphosphine (1.13 g, 3.0 mmol/g loading). The mixture was stirred at 40°C for 8 h. The resin was filtered off and washed with dichloromethane and methanol. The combined organic layers were concentrated in vacuo. Yield: 0.8 g. mixture of 2 regio-isomers. MS-ESI: $[M+H]^+ = 514.2/516.2$

(e). Furan-2-carboxylic acid {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]-but-2-enyl}-amide

A solution of the products obtained in example 1d (88.8 mg), DiPEA (151 μ l) and 2-furoyl chloride (34 μ l) in dichloromethane (4 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. aq. NaHCO_3 . The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 46.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 608.2/610.2$; HPLC: $R_t = 19.45$ min. (diast. 1) $R_t = 19.73$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 4:1

Example 2

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]-but-2-enyl}-isobutyramide

A solution of the products described in example 1d (200 mg), DiPEA (339 μ l) and isobutyryl chloride (81 μ l) in dichloromethane (4 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with sat. aq. NaHCO_3 . The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 82 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 584.2/586.2$; HPLC: $R_t = 19.41$ min. (method 1). Diast. ratio: 4:1

Example 3

Cyclopropanecarboxylic acid {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]-but-2-enyl}-amide

The title compound was obtained from the mixture of compounds described in example 1d (88.8 mg), DiPEA (151 μ l) and cyclopropanecarbonyl chloride (31 μ l) according to the procedure described in example 2, and purified by preparative HPLC (Method B). The regioisomer (example 4) could also be isolated. Yield: 39 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 582.2/584.2$; HPLC: $R_t = 18.75$ min. (diast. 1) $R_t = 18.99$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 4:1

Example 4

Cyclopropanecarboxylic acid {1-[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]-allyl}-amide

- See example 3. The regioisomer of example 3 was also isolated by preparative HPLC (Method B). Yield: 18 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 582.2/584.2$; HPLC: $R_t = 20.05$ min. (diast. 1) $R_t = 20.37$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 4:1

Example 5

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]-but-2-enyl}-2-methoxy-acetamide

- 10 The title compound was obtained from the mixture of compounds described in example 1d (88.8 mg), DIPEA (151 μ l) and methoxyacetyl chloride (31 μ l) according to the procedure described in example 2 and purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 44.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 586.4/588.4$; HPLC: $R_t = 17.26$ min. (diast. 1) $R_t = 17.56$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 4:1

15 **Example 6**

{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]-but-2-enyl}-carbamic acid ethyl ester

- The title compound was obtained from the mixture of compounds described in example 1d (88.8 mg), DIPEA (151 μ l) and ethyl chloroformate (33 μ l) according to the procedure described in example 2 and purified by preparative HPLC (Method B). The regioisomer (example 7) could also be isolated. Yield: 45.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 586.2/588.2$. HPLC: $R_t = 21.21$ min. (diast. 1) $R_t = 21.52$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 4:1

Example 7

- 25 {1-[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]-allyl}-carbamic acid ethyl ester

See example 6. The regioisomer of example 6 was isolated by preparative HPLC (Method B). Yield: 20 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 586.2/588.2$; HPLC: $R_t = 22.96$ min. (diast. 1) $R_t = 23.33$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 4:1

30 **Example 8**

N-{1-[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]-allyl}-benzamide

19
The title compound was obtained from the mixture of compounds described in example 1d (88.8 mg), DiPEA (151 µl) and benzoyl chloride (40 µl) according to the procedure described in example 2 and purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 14.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 618.4/620.4; HPLC: R_t = 22.97 min. (diast. 1) R_t = 23.27 min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 3:1

Example 9

N-{1-[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]-allyl}-acetamide

The title compound was from the mixture of compounds described in example 1d (88.8 mg), DiPEA (151 µl) and acetyl chloride (24 µl) according to the procedure described in example 2 and purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 16.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 556.2/568.2; HPLC: R_t = 17.13 min. (diast. 1) R_t = 17.44 min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 3:1

Example 10

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]-but-2-enoic acid (2-methoxy-ethyl)-amide

(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]-but-2-enoic acid methyl ester

A mixture of the compound described in example 1a (1.48 g), potassium carbonate (0.919 g) and methyl 4-bromocrotonate (4.759 g) in dioxane (60 ml) was stirred at 80°C under a nitrogen atmosphere for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with water. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silicagel in heptane/EtOAc (from 1/0 to 0/1) as eluent. Yield: 1.2 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 543.2/545.2

(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]-but-2-enoic acid

A solution of 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]-but-2-enoic acid methyl ester (1.2 g) in dioxane (100 ml) and 2N sodium hydroxide (2.2 ml) was stirred for 5 days. The mixture was poured into water and the pH was adjusted to 2 using 4N aqueous HCl. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. Yield: 1.5 g. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 529.2/531.2

(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]-but-2-enoic acid (2-methoxy-ethyl)-amide

A mixture of 4-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxy-phenoxy]-but-2-enoic acid (0.1 g), HATU (0.108 g), DiPEA (165 μ l) and 2-methoxyethylamine (25 μ l) in dichloromethane was stirred for 2 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 65.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 586.4/588.4$; HPLC: $R_t = 16.39$ min. (method 1). Diast. ratio: 5:1

10 **Example 11**

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]-but-2-enoic acid isopropyl-methyl-amide

The title compound was obtained from the compound described in example 10b (100 mg), DiPEA (165 μ l), HATU (108 mg) and isopropyl-methyl-amine (29 μ l) according to the procedure described in example 10c. Yield: 65 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 584.4/586.4$; HPLC: $R_t = 19.27$ min. (diast. 1) $R_t = 19.54$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 5:1

Example 12

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]-but-2-enoic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide

The title compound was obtained from the compound described in example 10b (100 mg), DiPEA (165 μ l), HATU (108 mg) and 2-picolyamine (29 μ l) according to the procedure described in example 10c. The residue was purified by preparative HPLC (Method A). Yield: 63 mg (as TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 619.4/621.4$; HPLC: $R_t = 9.92$ min. (method 1). Diast. ratio: 5:1

Example 13

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]-butyl}-isobutyramide

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

A mixture of the compound described in example 1a (2.23 g), 1,4-dibromobutane (8.65 g) and potassium carbonate (3 g) in DMF (25 ml) was stirred at 60°C for 2 h. The mixture was cooled to room temperature and washed with heptane to remove most of the excess of dibromobutane. The DMF layer was diluted with water and the resulting

20
70

mixture extracted with EtOAc. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silicagel in heptane/EtOAc (from 4/1 to 1/2) as eluent. Yield: 2.23 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 581.1

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

To a solution of the product of step a (2 g) in dioxane (60 ml) was added conc. aq. NH₄OH (40 ml). The mixture was stirred in an autoclave at 80°C for 17 h, and then concentrated in vacuo. Yield: 2.21 g HBr salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 516.4/518.4

- (c). 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]-butyl}-isobutyramide

- A mixture of the product of step b (117 mg), triethylamine (81 µl) and isobutyrylchloride (24 µl) in dichloromethane (3 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with 0.5N aqueous HCl. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silicagel in heptane/EtOAc (from 1/0 to 0/1) as eluent. Yield: 69 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 610.4/612.4; HPLC: R_t = 19.45 min. (method 1). Diast. ratio: 5:1

Example 14

- Ethanesulfonic acid {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]-butyl}-amide

The title compound was obtained from the compound described in example 13b (150 mg), triethylamine (104 µl) and ethanesulfonyl chloride (28 µl) according to the procedure described in example 13c. Yield: 99 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 608.2/610.2; HPLC: R_t = 19.32 min. (diast. 1) R_t = 19.57 min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 4:1

Example 15

Cyclopropanecarboxylic 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]-propyl}-amide

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

- The title compound was obtained from the compound described in example 1a (2 g), 1,3-dibromopropane (3.67 ml) and potassium carbonate (2.49 g) according to the procedure described in example 13a. Yield: 2.47 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 567.2

(b). 4-[4-(3-Amino-propoxy)-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 from the product of step a (2.37 g) and conc. aq. NH₄OH (40 ml) according to the procedure described in example 13b. Yield: 2.45 g
5 (HBr salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 502.3/504.3

(c). Cyclopropanecarboxylic 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]-propyl}-amide

A mixture of the product of step b (165 mg), triethylamine (118 µl) and cyclopropanecarbonyl chloride (31 µl) in dichloromethane (2 ml) was stirred for 17 h.
10 The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 0.5N aqueous HCl. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silicagel in heptane/EtOAc (from 3/1 to 0/1) as eluent.

Yield: 111.2 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 570.4/572.4; HPLC: R_t = 18.23 min. (method 1).
Diast. ratio: 5:1

15 **Example 16**

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

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

20 The title compound was obtained from the compound described in example 1a (2 g), 1,5-dichloropentane (4.76 ml) and potassium carbonate (2.49 g) according to the procedure described in example 13a. Yield: 2.1 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 549.2/551.2

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

25 The title compound was obtained from the product of step a (2.0 g) and conc. aq. NH₄OH (40 ml) according to the procedure described in example 13b. Yield: 2.1 g (HCl salt). MS-ESI: [M+H]⁺ = 530.3/532.3

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

30 The title compound was obtained from the product of step b (147.5 mg), triethylamine (108 µl) and acetyl chloride (22 µl) according to the procedure described in example 15c. Yield: 53.6 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 572.4/574.4; HPLC: R_t = 17.44 min. (diast. 1) R_t = 17.75 min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 5:1

21
21**Example 17**

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

The title compound was obtained from the compound described in example 16b (147.5 mg), triethylamine (108 µl) and methoxyacetyl chloride (28 µl) according to the procedure described in example 15c. Yield: 88.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 602.4/604.4$; HPLC: $R_t = 18.87$ min. (diast. 1) $R_t = 19.20$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 5:1

Example 18

Furan-2-carboxylic acid {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]-butyl}-amide

The title compound was obtained from the compound described in example 13b (117 mg), triethylamine (81 µl) and 2-furoyl chloride (23 µl) according to the procedure described in example 13c. Yield: 85.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 610.4/612.4$; HPLC: $R_t = 19.66$ min. (method 1). Diast. ratio: 5:1

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]-ethyl}-methanesulfonamide

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

A mixture of the compound described in example 1a (4 g), potassium carbonate (3.73 g) and 2-bromoethanol (1.274 ml) in DMF (30 ml) was stirred at 60°C for 3 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silicagel in heptane/EtOAc (from 1/1 to 0/1) as eluent. Yield: 3.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 489.4/491.4$

(b). Methanesulfonic 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]-ethyl ester

A mixture of the product of step a (2.9 g), triethylamine (2.46 ml) and methanesulfonyl chloride (550 µl) in dichloromethane (50 ml) was stirred for 17 h. The mixture was extracted with 0.5N aqueous HCl. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silicagel in dichloromethane/methanol from (1/0 to 95/5) as eluent. Yield: 3.38 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 567.2/569.2$

(c). 4-[4-(2-Amino-ethoxy)-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 step b (3.38 g) and conc. aq. NH_4OH (60 ml) in dioxane (90 ml) was stirred at 80°C in an autoclave for 17 h. The mixture was concentrated in vacuo. Yield: 3.82 g (MeSO_3H salt). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488.2/490.2$

(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]-ethyl}-methanesulfonamide

A mixture of the product of step c (130.7 mg), triethylamine (93 μl) and methanesulfonyl chloride 21 μl in dichloromethane (3 ml) was stirred for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with 0.5N aqueous HCl. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 57.1 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566.0/568.0$; HPLC: $R_t = 12.49$ min. (method 1). Diast. ratio: 4:1

Example 20

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

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

The title compound was obtained from the compound described in example 1a (1 g), 1,6-dibromohexane (2.78 ml) and potassium carbonate (1.24 g) according to the procedure described in example 13a. Yield: 0.93 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 607.4/609.4$

(b). 4-[4-(6-Amino-hexyloxy)-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 from the product of step a (0.93 g) and conc. aq. NH_4OH (20 ml) according to the procedure described in example 13b. Yield: 1.08 g (HBr salt). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544.4/546.4$

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

The title compound was obtained from the compound described in step b (134 mg), triethylamine (89 μl) and isopropylsulfonyl chloride (29 μl) according to the procedure described in example 13c. Yield: 22.5 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 650.4/652.4$; HPLC: $R_t = 20.20$ min. (diast. 1) $R_t = 20.55$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 5:1

22
12**Example 21**

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

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

Alkylation of the compound described in example 1a (5 g) with (2-chloroethoxy)-ethanol (1.42 ml) was performed according to the method described in example 10a. The residue was chromatographed on silica gel in heptane/EtOAc as eluent. Yield: 3.03 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 533.2/535.2$

- 10 (b). Methanesulfonic acid 2-{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]-ethoxy}-ethyl ester

The title compound was obtained analogously to the method described in example 19b starting from the compound described in example 21a (3.0 g) and methanesulfonyl chloride (522 μ l). Yield: 2.98 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 611.4/613.4$

- 15 (c). 4-{4-[2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-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 the method described in example 19c starting from the compound described in step b (2.98 g) which yielded 3.0 g of the title compound (MeSO₃H salt). A small amount (214 mg) was purified by preparative

- 20 HPLC (Method A). Yield: 221.7 mg (TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 532.2/534.2$; HPLC: $R_t = 15.39$ min (method 2). Diast. ratio: 5:1

Example 22

Cyclopropanecarboxylic acid (2-{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]-ethoxy}-ethyl)-amide

- 25 The title compound was obtained analogously to the method described in example 19d starting from the crude compound (MeSO₃H salt) described in example 21c (214 mg) and cyclopropanecarbonyl chloride (37 μ l), in the presence of triethylamine (141 μ l). The residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 165 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 600.4/602.4$; HPLC: $R_t = 22.40$ min (method 2). Diast. ratio: 8:1

- 30 **Example 23**

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

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

The reaction of 3-bromo-4-hydroxy-benzaldehyde (13.07 g) with 3-aminocrotonitril (5.34 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (10.02 g) was performed according to the method described in example 1a. Yield: 20.25 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 401/403$

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

At -10 °C and under a nitrogen atmosphere, the compound described in example 23a (20.25 g) was added portion wise during 1 h to $ClSO_3H$ (47 ml). After stirring at -10°C for 1 h, the reaction mixture was allowed to warm (room temperature) and stirring was continued for another 17 h. The reaction mixture was poured on crushed ice (800 ml) and extracted several times with EtOAc. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from EtOAc. Yield: 23.7 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 499.0/501.0$

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

Dimethylamine was bubbled through a suspension of the compound described in example 23b (4.1 g) in dioxane (85 ml) for 30 min. After stirring for 17 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water. During extraction the title compound crystallized in the water layer. The title compound was obtained by filtration. Yield: 2.19 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 508.2/510.2$

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

Alkylation of the compound described in example 23c (740 mg) with 2-(2-chloroethoxy)-ethanol (185 μ l) was performed according to the method described in example 10a. Yield: 35.6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 596/598$; HPLC: $R_t = 14.73$ min (method 1)

Example 24

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

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

A mixture of 3-bromo-4,5-dihydroxy-benzaldehyde (2 g), 4-nitrobenzylbromide (2 g), lithium carbonate (680 mg) and a small amount of tetrabutylammonium iodide (ca 50 mg) in DMF (15 ml) was stirred at 60°C for 4 h. The mixture was diluted with EtOAc

and washed with water. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. Yield: 2.82 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 352.0/354.0

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

A mixture of the product of step a (2.82 g), isopropyl iodide (1.6 ml) and potassium carbonate (2.21 g) in DMF (25 ml) was stirred at 60°C for 4 h. The mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. Yield: 1.66 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 394.0/396.0

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

A mixture of the product of step b (1.06 g), 3-aminocrotonitrile (221 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (415 mg) in ethanol (20 ml) was stirred at 80°C for 17 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was chromatographed on silica gel in heptane/EtOAc = 1/1 (v/v) as eluent. Yield: 750 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 594.4/596.4

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

To a solution of the product isolated in step c (750 mg) and acetic acid (1.5 ml) in THF (50 ml) was added zinc dust (1.5 g) under vigorous stirring. The mixture was stirred for 2 h and then filtered. The mixture was diluted with EtOAc and washed with sat. aq. NaHCO₃. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo.

Yield: 720 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 457.6/459.6

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

A mixture of the crude compound described in step d (100 mg), 2-(2-chloroethoxy)ethanol (27 µl), potassium carbonate (90 mg) and a catalytic amount of tetrabutylammonium iodide in DMF (3 ml) was stirred for 20 h. The mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silicagel in heptane/EtOAc (from 1/0 to 0/1) as eluent. Yield: 29 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 547.2/549.2; HPLC: R_t = 18.25 min. (method 1). Diast. ratio: 3:1

Example 25**4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-3-nitro-7-propyl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one****(a). 1-Nitro-propan-2-one**

- 5 To a cooled solution of nitromethane (1.73 ml) in THF (50 ml) was added sodium hydride (1.28 g). After stirring for 20 min., the mixture is added to a solution of acetylimidazole (2.72 g) in THF (50 ml) and heated at reflux for 17 h. A precipitate formed, which was collected by filtration. The solid was dissolved in water, and the pH was adjusted to 3. The aqueous layer was extracted with EtOAc 3 times. The organic
10 layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. Yield: 1.84 g.

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

- A mixture of 1-nitro-propan-2-one (1.6 g) and ammonium acetate (1.3 g) in toluene (25 ml) was heated at reflux for 17 h. Water was removed from the reaction mixture using a Dean-Stark apparatus. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue
15 was chromatographed on silicagel in heptane/EtOAc (from 1/0 to 0/1) as eluent. Yield: 1.07 g.

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

- A mixture of 1-methyl-2-nitro-vinylamine (1 g), 5-propylcyclohexane-1,3-dione (1.61
20 g) and 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxy-benzaldehyde (2.57 g) in ethanol (50 ml) was stirred at reflux for 17 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in dichloromethane. A precipitate formed, which was collected by filtration. The solid was chromatographed on silicagel in heptane/EtOAc (from 1/0 to 0/1) as eluent. Yield: 2.8 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 465.0/467.0

- 25 (d). 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-3-nitro-7-propyl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one

- A mixture of the product described in step c (120 mg), 2-(2-Chloro-ethoxy)-ethanol (39 mg) and potassium carbonate (110 mg) in DMF (1 ml) was stirred at 60° for 17 h. The mixture was diluted with dichloromethane and washed with 1N aqueous HCl. The
30 organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 21.7 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 553.0/555.0; HPLC: R_t = 16.12 min. (diast. 1) R_t = 16.46 min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 4:1

24
29**Example 26****3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(2-hydroxy-ethoxy)-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide**

A mixture of the compound described in example 23c (203 mg), 2-bromo ethanol (29.5 μ l), potassium carbonate (187 mg) and potassium iodide (8 mg) in DMF (10 ml) was stirred at 60°C for 17 h. The mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 17 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 552.2/554.2; HPLC: R_t = 14.56 min. (method 1)

Example 27**4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile**

The title compound was obtained from the compound described in example 1a (350 mg), 2-bromo ethanol (111 μ l), potassium carbonate (326 mg) and potassium iodide (8 mg) according to the procedure described in example 26. Yield: 272.3 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 489.2/491.2; HPLC: R_t = 21.15 min. (method 2). Diast. ratio: 6:1

Example 28**4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(4-hydroxy-but-2-enyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile**

To a solution of the compound described in example 1b (150 mg) in dioxane (2.5 ml) and water (2.5 ml) was added calcium carbonate (130 mg). The mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 100°C for 4 h. The mixture was diluted with EtOAc and washed with 1N aqueous HCl. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silicagel in heptane/EtOAc (from 1/0 to 0/1) as eluent. Yield: 95 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 515.2/517.2; HPLC: R_t = 16.19 min. (method 1)

Example 29**3-Bromo-5-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide**

A mixture of the compound described in example 23c (200 mg), 2-bromoethyl methyl ether (39 μ l), potassium carbonate (109 mg) and potassium iodide (20 mg) in DMF (5 ml) was stirred at 60°C for 17 h. The mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The

residue was chromatographed on aluminum oxide in EtOAc as eluent. Yield: 46.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 566.0/568.0$; HPLC: $R_t = 19.84$ min. (method 1)

Example 30

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

A mixture of the compound described in example 23c (202 mg), 2-(2-methoxyethoxy) ethanol (78 μ l), diethyl azodicarboxylate (DEAD) (75 μ l) and resin bound triphenyl phosphine (237 mg (1.69 mmol/g loading) in dichloromethane (3 ml) and THF (0.75 ml) was stirred for 17 h. The resin was filtered off and washed with methanol. The
10 combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 22.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 610.2/612.2$; HPLC: $R_t = 19.13$ min. (method 1)

Example 31

15 4-[3-Bromo-4-(2-methoxy-ethylamino)-5-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

(a). 3-Bromo-5-chlorosulfonyl-4-fluoro-benzoic acid

3-Bromo-4-fluoro-benzoic acid (2.0 g) was dissolved in chlorosulfonic acid (97%, 35 ml) and heated at 170 °C for 72 h. The reaction mixture was cooled to RT and added dropwise to an ice-water mixture. Extraction with EtOAc, drying ($MgSO_4$) and
20 concentration in vacuo gave the desired compound. Yield: 2.5 g.

(b). 3-Bromo-4-fluoro-5-(morpholine-4-sulfonyl)-benzoic acid

To a solution of 3-Bromo-5-chlorosulfonyl-4-fluoro-benzoic acid (3.0 g) in dioxane/water (9/1 (v/v), 30 ml) was added DiPEA (5 ml) and morpholine (1.65 ml). After stirring for 2 h, the mixture was diluted with EtOAc and washed with 2 M aq.
25 HCl. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. Yield: 2.6 g.

(c). 3-Bromo-4-(2-methoxy-ethylamino)-5-(morpholine-4-sulfonyl)-benzoic acid

A solution of 3-Bromo-4-fluoro-5-(morpholine-4-sulfonyl)-benzoic acid (500 mg) in 2-methoxy-ethylamine was heated at 80 °C for 3 h. The mixture was dissolved in 2 M aq. NaOH and washed with EtOAc. The aqueous layer was acidified with 2 M HCl and
30 extracted with EtOAc. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. Yield: 575 mg.

(d). 3-Bromo-4-(2-methoxy-ethylamino)-5-(morpholine-4-sulfonyl)-benzaldehyde

To a solution of the product described in step c (571 mg) in THF was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (4.5 ml, 1 M in THF). After stirring for 2 h at RT, aqueous work-up, extraction (EtOAc) and concentration in vacuo yielded the crude alcohol, which was dissolved in THF. MnO_2 (587 mg) was added and the mixture was stirred overnight. Filtration over
5 decalite and concentration in vacuo gave the desired crude compound, which was purified by crystallization from diethyl ether. Yield: 243 mg.

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

A mixture of the product of step d (61 mg), 3-aminocrotonitrile (12.3 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (23.1 mg) in ethanol (5 ml) was stirred at 80 °C for 17 h.
10 The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 57 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 607.3/609.3$; HPLC: $R_t = 16.51$ min. (diast. 1) $R_t = 16.83$ min. (diast. 2) (method 1). Diast. ratio: 9:1

Example 32

15 4-[3-Bromo-4-(2-methoxy-ethylamino)-5-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

(a). 3-Bromo-4-fluoro-5-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-benzoic acid

To a solution of 3-Bromo-5-chlorosulfonyl-4-fluoro-benzoic acid (3.0 g) in dioxane/water (9/1 (v/v), 30 ml) was added DiPEA (5 ml) and pyrrolidine (1.55 ml).
20 After stirring for 2 h, the mixture was diluted with EtOAc and washed with 2 M aq. HCl. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. Yield: 2.3 g.

(b). 3-Bromo-4-(2-methoxy-ethylamino)-5-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-benzoic acid

A solution of 3-Bromo-4-fluoro-5-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-benzoic acid (500 mg) in 2-methoxy-ethylamine was heated at 80 °C for 3 h. The mixture was dissolved in 2 M aq.
25 NaOH and washed with EtOAc. The aqueous layer was acidified with 2 M HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. Yield: 543 mg.

(c). 3-Bromo-4-(2-methoxy-ethylamino)-5-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-benzaldehyde

To a solution of the product described in step c (542 mg) in THF was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (4.0 ml, 1 M in THF). After stirring for 2 h at RT, aqueous work-up, extraction (EtOAc) and concentration in vacuo yielded the crude alcohol, which was dissolved in THF. MnO_2 (578 mg) was added and the mixture was stirred overnight. Filtration over
30 decalite and concentration in vacuo gave the desired crude compound, which was purified by crystallization from diethyl ether. Yield: 294 mg.

(d). 4-[3-Bromo-4-(2-methoxy-ethylamino)-5-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile

A mixture of the product of step c (59 mg), 3-aminocrotonitrile (12.3 mg) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (23.1 mg) in ethanol (5 ml) was stirred at 80 °C for 17 h.
5 The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (Method B). Yield: 57 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 591.3/593.3$; HPLC: $R_t = 18.43$ min. Diast. ratio: 9:1

Example 33

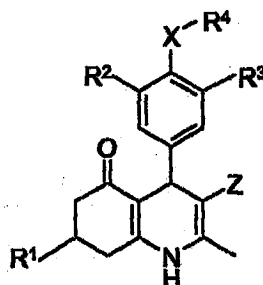
Agonistic activity of compounds at the human FSH receptor expressed in CHO cells

10 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
15 increased transactivation of the luciferase reporter construct. The luciferase activity was quantified using a luminescence counter. The compounds were tested in the concentration range of 0.1 nM to 10 μ M. This assay was used to determine the EC_{50} (concentration of test compound causing half-maximal (50 %) luciferase stimulation) and efficacy of the compounds compared to recombinant human FSH. For this, the
20 software program XLfit (Excel version 2.0, built 30, ID Business Solutions Limited) was used.

Compounds of all examples had an activity (EC_{50}) of less than 10^{-6} M. Some of the compounds, such as those of examples 2, 3, 5, 6, 12, 13, 17, 20, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 31 and 32, showed an EC_{50} of less than 10^{-8} M.

Claims

1. A 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative according to Formula 1,



Formula I

wherein

R¹ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl;

R² is halogen;

R³ is SO₂NR⁵R⁶ or (1-4C)alkoxy, optionally substituted with one or more fluorine atoms;

X is O or NR⁷;

R⁴ is R⁸-(2-8C)alkyl, R⁸-(3-8C)alkenyl, R⁸-(3-8C)alkynyl or R⁸-(2-4C)alkoxy- (2-4C)alkyl;

Z is CN or NO₂;

R⁵ and R⁶ are independently H or (1-4C)alkyl; or

R⁵ together with R⁶ and the N to which they are bonded form a 3-8 membered saturated ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S;

R⁸ is OH, (1-4C)alkoxy, NH₂, NR⁹C(O)R¹¹, NR⁹SO₂R¹¹ or C(O)NR⁹R¹⁰;

R⁷ and R⁹ are independently H or (1-4C)alkyl;

R¹⁰ is (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, or phenyl(1-4C)alkyl or

(2-5C)heteroaryl(1-4C)alkyl, both optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more substituents selected from OH, NH₂, halogen, NO₂, CF₃, CN, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino;

R¹¹ is (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-4C)alkoxy, (di)(1-4C)alkylamino, or phenyl or (2-5C)heteroaryl, both optionally substituted on the (hetero)aromatic ring with one or more

- substituents selected from OH, NH₂, halogen, NO₂, CF₃, CN, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (di)(1-4C)alkylamino; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. The 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of claim 1, wherein X is O.
 - 5 3. The 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of claim 1 of claims 1 or 2, wherein R¹ is (1-6C)alkyl.
 4. The 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of any one of claims 1-3, wherein R² is Cl, Br or I.
 5. The 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of any one
10 of claims 1-4, wherein Z is CN.
 6. The 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of any one of claims 1-5, wherein R³ is SO₂NR⁵R⁶.
 7. A 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of any one of claims 1-6 for use in therapy.
 - 15 8. A pharmaceutical composition comprising a 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of any one of claims 1-6, and pharmaceutically suitable auxiliaries.
 9. Use of a 2-methyl-4-phenyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivative of any one of claims 1-6, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for
20 the manufacture of a medicament for the treatment of fertility disorders.

28
28

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

La presente invención se relaciona con derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-
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 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 and
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
20 anovulatorias infértiles (Insler, V., Int. J. Fertility 33:85-97, 1988, Navot andy
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

29
29

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
5 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, and
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.
10 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
15 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
20 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
25 clínicos como el FSH natural, es decir para el tratamiento de la infertilidad y para
la hiperestimulación ovárica en nombre de la fertilización in vitro.

31
31

X es O o NR^7 ;

R^4 es R^8 -alquilo (C2-8), R^8 -alquenilo (C3-8), R^8 -alquinilo (C3-8) o R^8 -alcoxi (C2-4)alquilo (C2-4);

Z es CN o NO_2 ;

R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo (C1-4); o R^5 junto con R^6 y el N al que ellos están unidos forman un anillo saturado de 3 a 8 miembros que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y S;

R^8 es OH, alcoxi (C1-4), NH_2 ; $\text{NR}^9\text{C(O)}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{11}$ o $\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^7 y R^9 son independientemente H o alquilo (C1-4);

R^{10} es alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4), o fenilalquilo (C1-4) o heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4), opcionalmente sustituidos en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NH_2 , halógeno, NO_2 , CF_3 , CN, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilamino (C1-4);

R^{11} es alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4)alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), alcoxi (C1-4), (di)alquilamino (C1-4), o fenilo o heteroarilo (C2-5), opcionalmente sustituidos en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NH_2 , halógeno, NO_2 , CF_3 , CN, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilamino (C1-4); o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

32

Los derivados de 2-metil-4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de acuerdo con la presente invención son activadores potentes del receptor FSH y se puede utilizar para los mismos propósitos clínicos como el FSH natural puesto que se

5 comportan como los agonistas, con la ventaja que ellos se pueden preparar sintéticamente, pueden exhibir propiedades de estabilidad alterada y se pueden administrar en forma diferente.

Así, los agonistas del receptor FSH de la presente invención se puede utilizar

10 para el tratamiento de trastornos de fertilidad por ejemplo hiperestimulación ovárica controlada y procedimientos FVF.

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,

15 etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo.

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, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

20

El término alquilo (C2-4) como se utiliza en la definición significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 2-4 átomos de carbono.

El término alquilo (C2-8) como se utiliza en la definición significa un grupo alquilo

25 ramificado o no ramificado que tiene de 2-8 átomos de carbono.

35
37

El término alquenilo (C3-8) significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene de 3-8 átomos de carbono, tales como 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, pentenilo, hexenilo y octenilo.

- 5 El término alquenilo (C2-6) significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene de 2-6 átomos de carbono, tales como etenilo, n-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, pentenilo y hexenilo.

- 10 El término alquenilo (C2-4) en forma similar significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene de 2-4 átomos de carbono, tales como etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

- 15 El término alquinilo (C3-8) significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene de 3-8 átomos de carbono, tales como 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, hexinilo y octinilo.

El término alquinilo (C2-6) significa un grupo alquinilo que tiene de 2-6 átomos de carbono, tales como etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo y hexinilo.

- 20 El término alquinilo (C2-4) en forma similar significa un grupo alquinilo que tiene de 2-4 átomos de carbono, tales como etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

- 25 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. Se prefieren los grupos alcoxi (C1-2).

34
39

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

El término cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4) significa un grupo cicloalquilalquilo, el
5 grupo cicloalquilo que tiene de 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.

El término heteroarilo (C2-5) significa un grupo aromático sustituido o no
10 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. 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.

15

El término heteroarilo (C2-5)alquilo (C1-4) significa un grupo heteroarilalquilo, el grupo heteroarilo que contiene 2-5 átomos de carbono con el mismo significado y preferencias como se definió previamente y el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente. El grupo
20 heteroarilo (C2-5) puede ser sustituido en el anillo (hetero)aromático con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NH₂, halógeno, NO₂, CF₃, CN, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilamino (C1-4).

El término fenilalquilo (C1-4) significa un grupo fenilo adherido a un grupo alquilo
25 que tiene de 1- 4 átomos de carbono como se definió previamente. El grupo fenilo puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH,

35

NH₂, halógeno, NO₂, CF₃, CN, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4) y (di)alquilamino (C1-4).

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

En la definición de la fórmula I R₅ junto con R₆ y el N al que ellos están unidos pueden formar un anillo de 3-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y S. Ejemplos de tal anillo son pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, morfolin-4-ilo y tiomorfolin-4-ilo.

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

15

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

36
76

En un aspecto la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde $X = O$.

- 5 La invención también se relaciona con compuestos de fórmula I, en donde R^1 es alquilo (C1-6). En particular, la invención se relaciona con compuestos en donde R^1 es alquilo (C1-4). Más particularmente, R^1 es n-propilo.

- 10 Otro aspecto de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R^2 es Cl, Br o I.

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

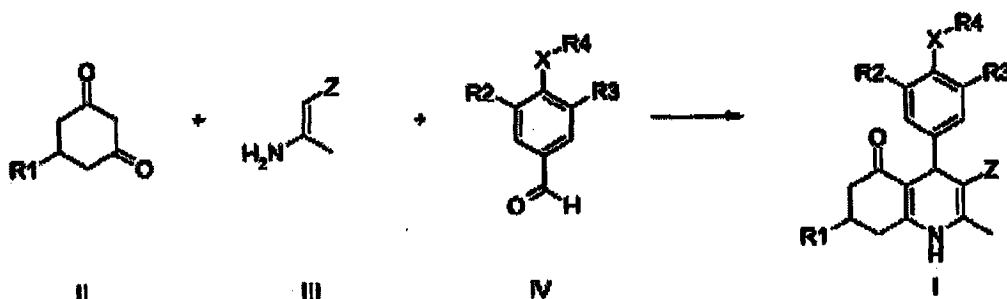
- 15 La invención también se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula general I en donde R^3 es $SO_2NR^5R^6$.

- 20 Todavía otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos en donde una o más de las definiciones específicas de los grupos R^1 a R^{11} y X y Z como se definió aquí anteriormente se combinan en la definición de los derivados de 2-metil-4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de fórmula I.

- Aún otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I que tienen un EC_{50} en el ensayo de unión de menos de 10^{-8} M (como se describe en el ejemplo 33).
- 25

37
37

Los métodos adecuados para la preparación de los derivados de 2-metil-4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de la invención se bosquejan adelante.



5

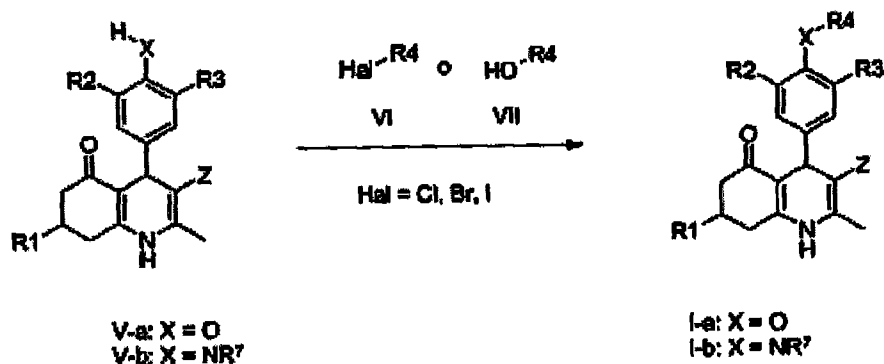
Los derivados de 1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina I de la presente invención se pueden preparar partiendo de ciclohexano-1,3-dionas de fórmula general II, enaminas de fórmula general III y benzaldehídos de fórmula general IV, en donde R¹, R², R³, R⁴, X y Z son como se definió previamente, por la reacción de

10 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

15 (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, Chem. Rev. 72 (1972), 1-42. La reacción anteriormente mencionada se conduce típicamente a temperatura elevada en un disolvente prótico como por ejemplo ácido acético,

20 (iso)propanol, etanol, metanol o mezclas de estos.



Alternativamente, los compuestos de fórmula general I-a, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z son como se definió previamente y $X = O$, se pueden obtener por O-

5 alquilación estándar de los compuestos de fórmula general V-a. En un experimento típico, los compuestos V-a se hacen reaccionar en un disolvente, tal como diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o tolueno con haluros de alquilo apropiadamente

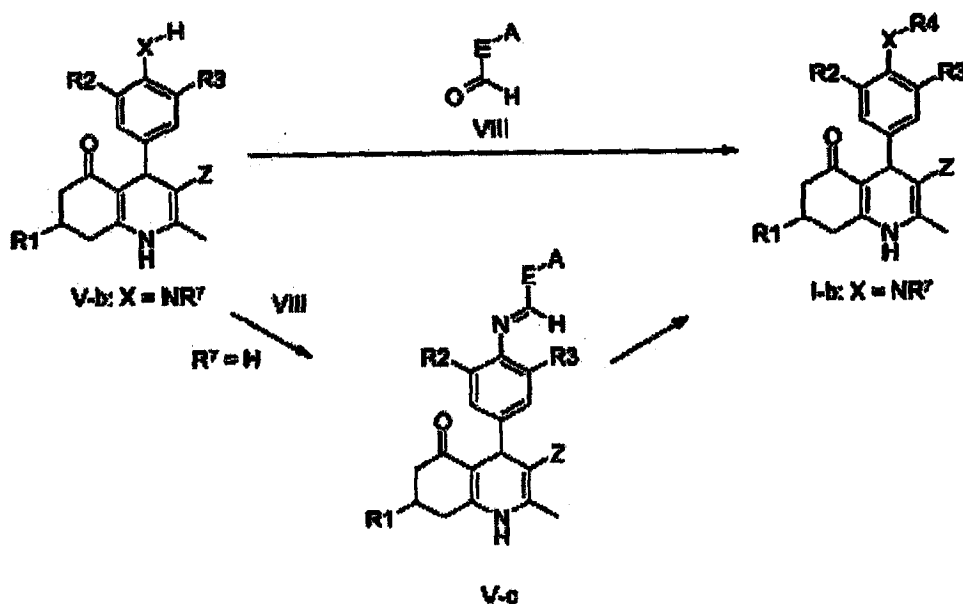
10 sustituidos de fórmula VI ($\text{Hal} = \text{Cl, Br, I}$), en la presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DiPEA), carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio, opcionalmente en la presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio o yoduro de tetrabutilamonio, para dar derivados O-alquilados de fórmula I-a. Alternativamente, los compuestos O-alquilados

15 de fórmula general I-a se pueden obtener al utilizar reacciones Mitsunobu conocidas en la técnica con alcoholes de fórmula VII, trifenilfosfina (opcionalmente unido a resina) y a dialquil azodicarboxilato (por ejemplo dietil azodicarboxilato) en disolventes apropiados tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente o elevada.

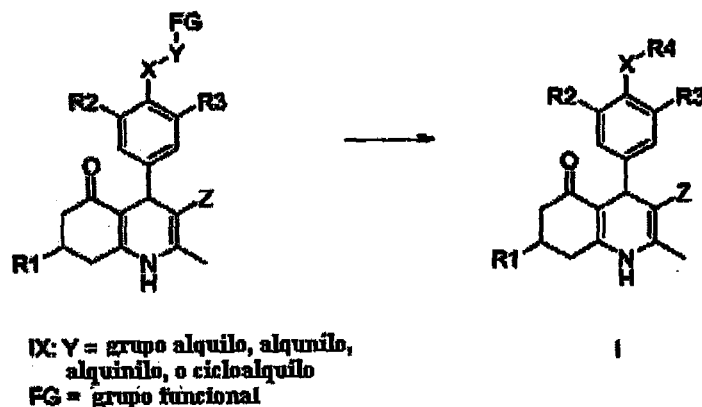
20 En forma similar, los compuestos de fórmula general I-b, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z son como se definió previamente y $X = \text{NR}^7$, se pueden obtener por *N*-alquilación de los compuestos de fórmula general V-b con los compuestos de

139
39

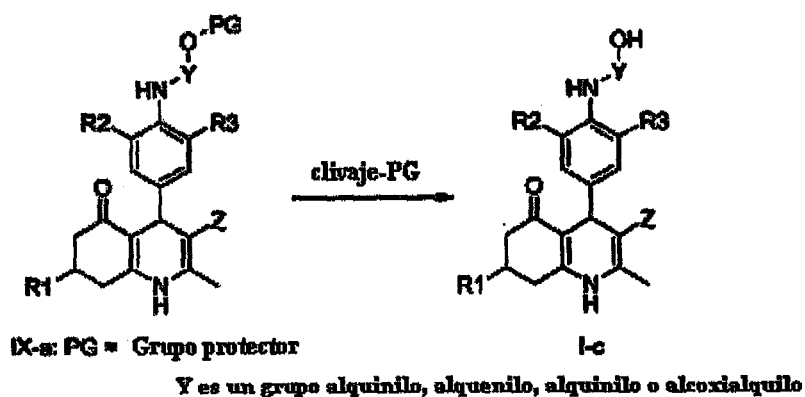
fórmula general VI, utilizando los mismos métodos como se describe para la conversión de los compuestos V-a a I-a.



- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula general I-b se pueden preparar por aminación reductora de aldehídos sustituidos apropiadamente de fórmula VIII, en donde E-A es un grupo alquilo sustituido (por ejemplo 3-etoxi-propionaldehído, (2-metoxi-etoxi)- acetaldehído, 7-hidroxi-pentanal) con compuestos V-b y un agente de reducción adecuado tal como cianoborohidruro de sodio o
- 10 triacetoxiborohidruro de sodio, o zinc/ácido acético. Las reacciones de aminación reductoras son bien conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos de fórmula general V-b se pueden convertir a las iminas de fórmula V-c correspondientes luego de reacción con aldehídos VIII por métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, seguido por la reducción con un
- 15 agente de reducción tal como borohidruro de sodio para dar los compuestos I-b.

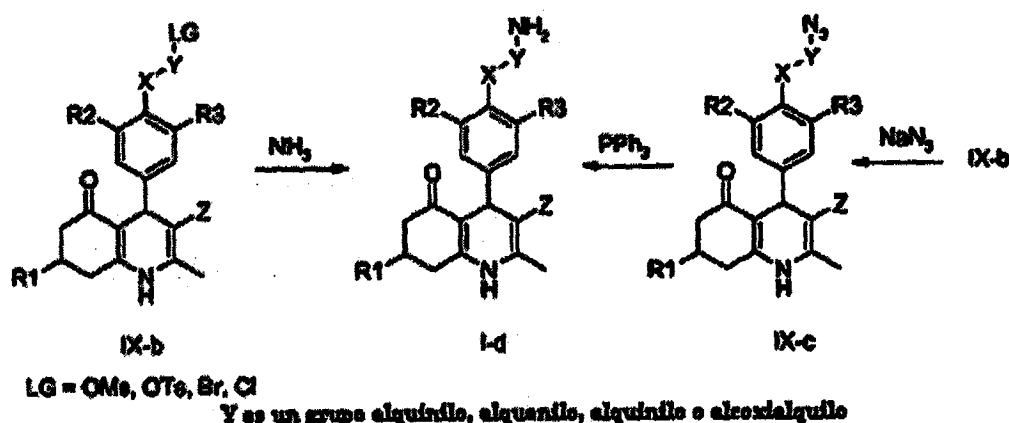


Adicionalmente, los derivados de 1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina I de la presente invención se pueden preparar partiendo de derivados de 1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina funcionalizados apropiadamente de estructura general IX, en donde R¹, R², R³, X y Z son como se definió previamente y Y es un grupo alquilo sustituido, alquenilo, alquínilo o alcóxialquilo y FG es un grupo funcional (por ejemplo haluro, hidroxilo protegido, amino protegido, Azido, ciano, ácido carboxílico, éster y similares) que eventualmente se pueden convertir a grupos definidos para R⁸.

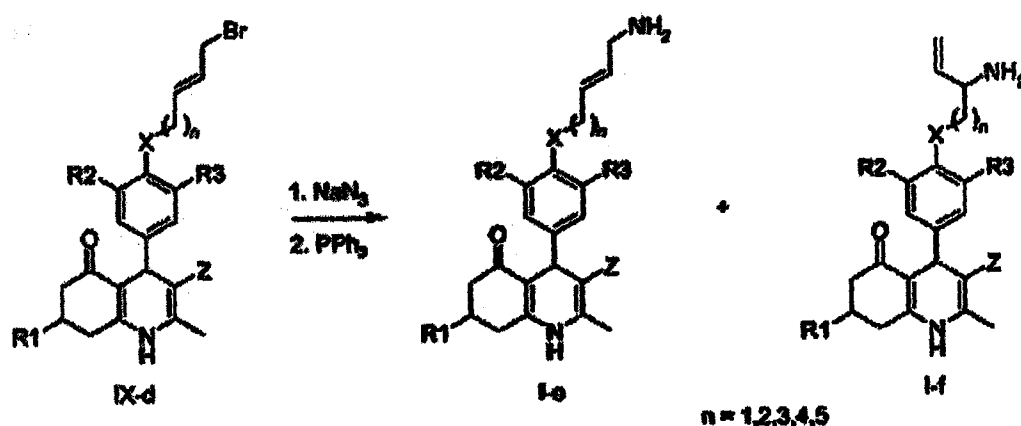


Por ejemplo, los compuestos de fórmula general I-c se pueden obtener por remoción de un grupo protector a partir de los compuestos de fórmula general IX-a, en donde PG es un grupo protector adecuado, tal como t-butildimetilsililo (TBDMS), tetrahidropiraniolo (THP) o benzoato. Protective group manipulations

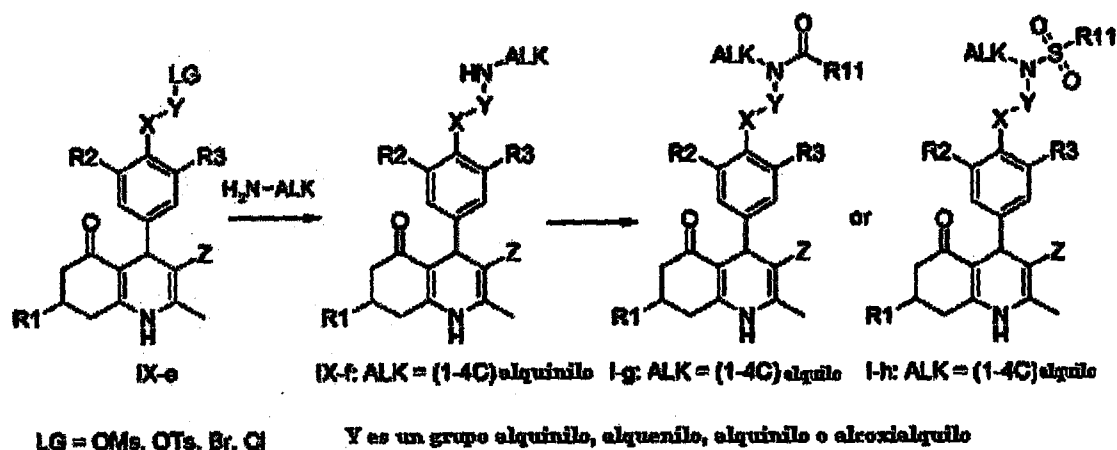
are well known in the art: Por ejemplo, ver: *Protective groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999.



Los compuestos de fórmula general I-d, en donde R^1 , R^2 , R^3 , X y Z son como se definió previamente, se preparan a partir de los compuestos de fórmula general IX-b en el que LG es un grupo saliente por tratamiento con amoníaco acuoso en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, acetonitrilo o tetrahydrofurano. Alternativamente, los compuestos de fórmula general IX-b se pueden tratar con azida de sodio en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida o tetrahydrofurano, para producir los compuestos de fórmula general IX-c, que se pueden reducir por la técnica de reducción Staudinger conocida utilizando trifenilfosfina (opcionalmente unida a resina) en THF húmedo, opcionalmente en la presencia de HCl acuoso para dar los compuestos de fórmula general I-d.



- En los casos específicos de los compuestos IX-d en donde LG es bromuro en una posición alílica, la reacción con azida de sodio seguido por reducción Staudinger puede proporcionar productos regioisoméricos, que son compuestos de fórmulas generales I-e y I-f, respectivamente.



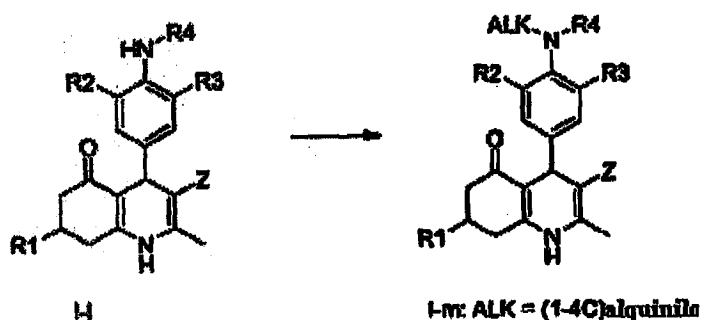
- Los compuestos de fórmula general I-g y I-h, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , X y Z son como se definió previamente, se pueden preparar por N-acilación o N-sulfonilación estándar de los compuestos de fórmula general IX-f, que se sintetizan a partir de derivados IX-e y alquilaminas (C1-4) de fórmula general $\text{H}_2\text{N-Alk}$. En un experimento típico, los compuestos IX-f se hacen reaccionar en un disolvente, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona o piridina con un

43

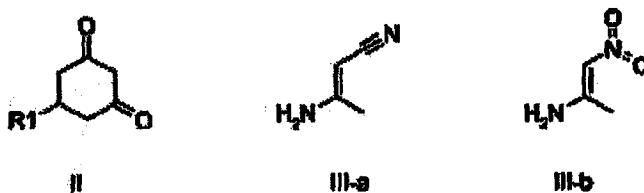
- haluro de acilo apropiadamente sustituido (por ejemplo $R^{11}-C(O)-Cl$), anhídrido ácido ($R^{11}-C(O)-O-C(O)-R^{11}$) o haluro de sulfonilo (por ejemplo $R^{11}-SO_2-Cl$) en la presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DiPEA) o piridina, para dar derivados *N*-acilados o *N*-sulfonilados de fórmula I-g y I-h,
- 5 respectivamente. Alternativamente, los compuestos *N*-acilados de fórmula general I-g se pueden obtener por la reacción de los derivados IX-f con ácidos carboxílicos de fórmula general $R^{11}-COOH$ en la presencia de un agente de acoplamiento tal como diisopropilo carbodiimida (DIC), (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y una base de amina terciaria (por ejemplo DiPEA) en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o diclorometano a temperatura ambiente o elevada.
- 10
- 15 Los derivados de ácidos carboxílicos de fórmula general IX-h, accesibles por saponificación de los ésteres de alquilo correspondientes IX-g, se pueden condensar con aminas de estructura general $R^9R^{10}NH$ utilizando un agente de acoplamiento - como se describió previamente para la preparación de derivados I-g a partir de compuestos IX-f - para dar los compuestos de fórmula I-i, en
- 20 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , X y Z son como se definió previamente y Y es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxialquilo. Alternativamente, los compuestos de fórmula general IX-h se pueden convertir a los cloruros de ácido correspondientes IX-i por métodos conocidos en la técnica: El tratamiento de ácido carboxílicos de fórmula general IX-h con cloruro de tionilo o cloruro de
- 25 oxalilo y DMF en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tolueno da los cloruros de ácido correspondientes IX-i. La reacción posterior con aminas de

45
45

Similar a las reacciones de *N*-sulfonilación de los derivados IX-f para dar los compuestos I-h, los compuestos I-d pueden ser sulfonilados para dar los compuestos I-k, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , X y Z son como se definió
5 previamente.



Los compuestos de fórmula general I-1, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z son como se
10 definió previamente, pueden ser alquilados de forma reductiva con simple
aldehídos o cetonas (formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído,
acetona o butan-2-ona), utilizando la misma metodología como se describe para
la preparación de compuestos I-b a partir de V-b, para dar los compuestos de
fórmula general I-m, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z son como se definió
15 previamente.

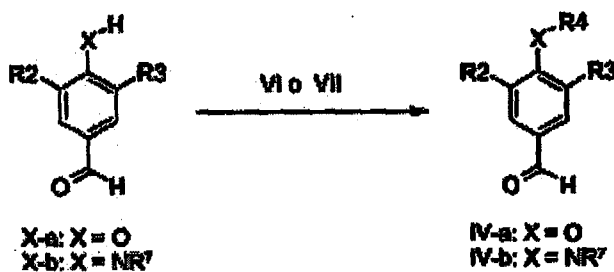


Las ciclohexano-1,3-dionas sustituidas de fórmula general II están disponibles
20 comercialmente o se pueden preparar por procedimientos de la literatura.
Ejemplos importantes se encuentran en: J. Med. Chem. 43 (2000) 4678-4693,

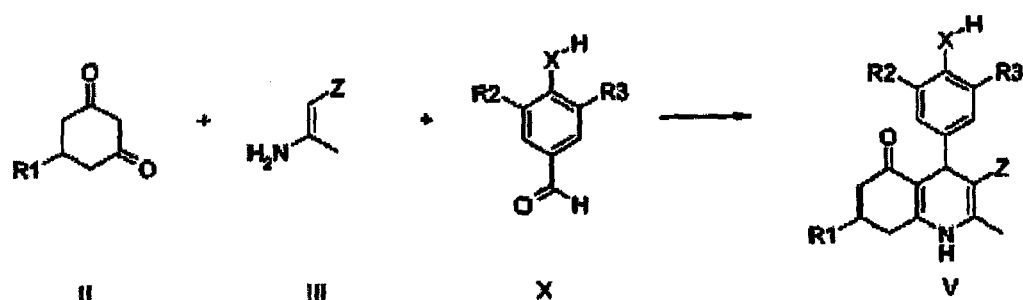
Tetrahedron 56 (2000) 4753-4758, J. Med. Chem. 35 (1992) 3429-3447, *ibid.* 24 (1981) 1026-1034, Org. Synt. Coll. Vol. V (1973) 400, Chem. Ber. 88 (1955) 316-327, Justus Liebig Ann. Chem. 570 (1950) 15-31.

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

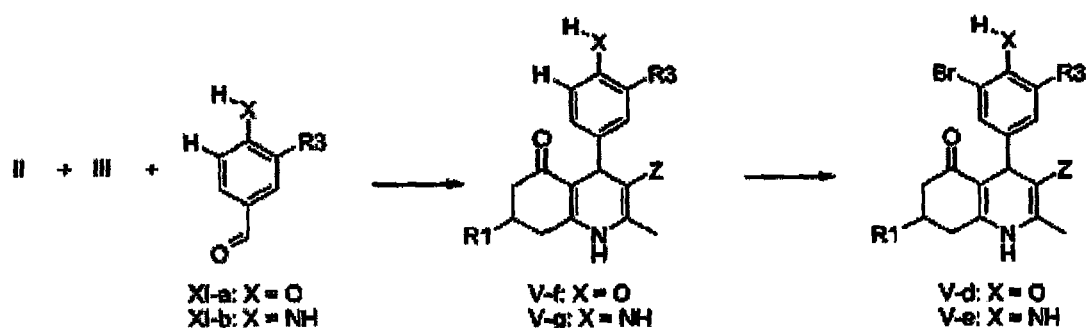
- 10 Los benzaldehídos de fórmula general IV-a, en donde R^2 , R^3 y R^4 son como se definió previamente y $X = O$, se preparan fácilmente a partir de benzaldehídos de fórmula general X-a utilizando los mismos métodos como se describe para la conversión de los compuestos de fórmula V-a a I-a. En forma similar, los compuestos de fórmula general IV-b, en donde R^2 , R^3 y R^4 son como se definió previamente y $X = N-R^7$, se preparan a partir de derivados X-b utilizando los
- 15 mismos métodos como se describe para la conversión de los compuestos de fórmula V-b a derivados I-b.



- 20 Los derivados de 1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de fórmula general V se pueden preparar mediante la reacción de ciclo-condensación tipo Hantzsch anteriormente mencionada entre ciclohexanodionas II, enaminas III y aldehídos X.

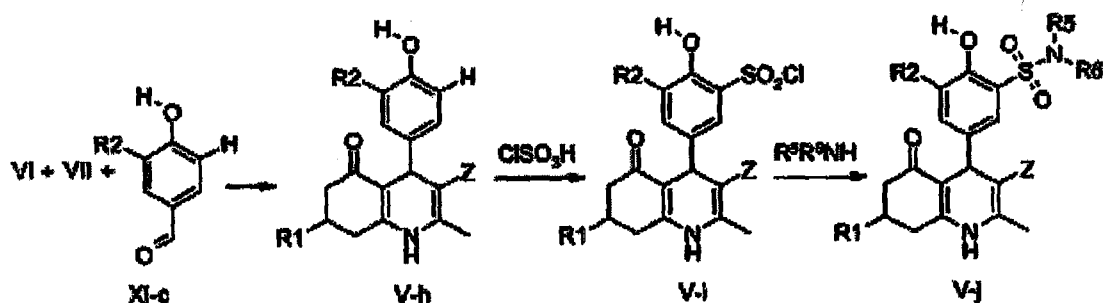


Los compuestos de fórmula general V-d-e en los que R² es Br se puede obtener también por *orto*-brominación de fenoles o anilinas, que son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.



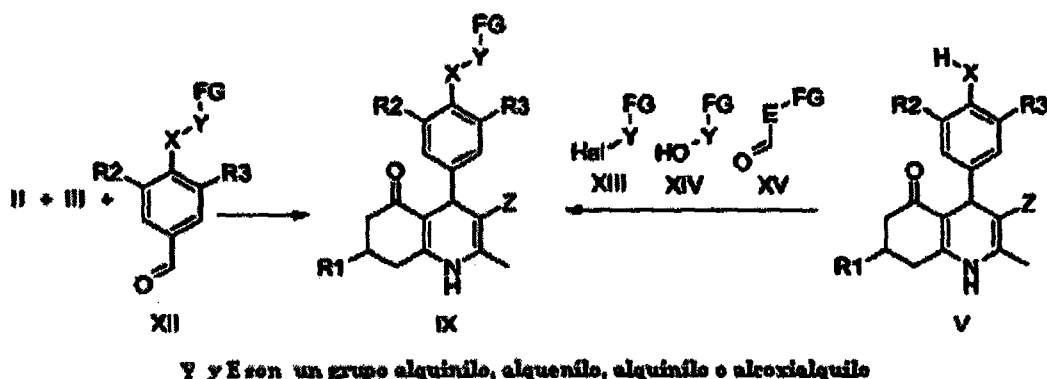
Así, los compuestos de fórmula V-f-g - sintetizados a partir de los compuestos II y III y aldehídos XI por una reacción de ciclo-condensación tipo Hantzsch - proporciona los compuestos de fórmula V-d-e luego de tratamiento con bromo en un disolvente adecuado tal como ácido acético, etanol o diclorometano o mezclas de estos, opcionalmente en la presencia de acetato de sodio. Alternativamente, se puede utilizar *N*-bromosuccinimida en *N,N*, - dimetilformamida o acetonitrilo para lograr esta conversión. Por ejemplo, ver: J. Chem. Soc. Perkin Trans.2 6 (2000) 1113-1118, J. Org. Chem. 44 (1979), 4733-4735.

48
48



Adicionalmente, los compuestos de fórmula general V-j, en donde R es un grupo aminosilfonilo y $\text{X} = \text{O}$, se pueden obtener al hacer reaccionar aminas de fórmula general $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ con los compuestos de fórmula general V- i, opcionalmente en la presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o DiPEA. Los compuestos V-i se obtienen por clorosulfonilación de los compuestos de fórmula general V-h. Por ejemplos en la literatura la clorosulfonilación relacionada de fenoles, ver: Tetrahedron 53 (1997) 4145-4158, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 379-382.

Los compuestos de fórmulas generales VI, VII y VIII están disponibles comercialmente, documentados en la literatura o se pueden preparar fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

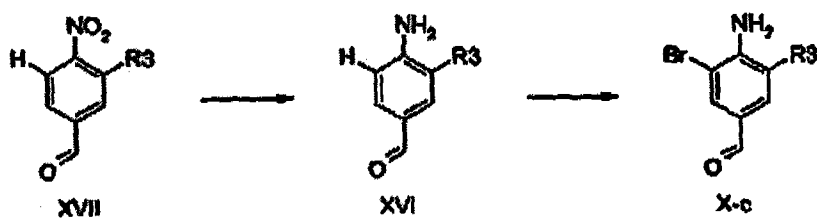


Los derivados de 1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de fórmula general IX se pueden preparar mediante la reacción de ciclo-condensación tipo Hantzsch

49

anteriormente mencionada entre ciclohexanodionas II, enaminas III y aldehídos XII. Alternativamente, la alquilación de los derivados de fórmula general V con reactivos XIII-XV - que se documenta en la literatura, comercialmente disponible o preparada fácilmente - puede también suministrar derivados de IX por los mismos métodos utilizados para la preparación de compuestos I-a-b a partir de V-a-b, como se describió previamente.

Los benzaldehídos de fórmula general X y XI 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, Monatsh. Chem. 106 (1975) 1191-1201, DE 1070162, J. Org. Chem. 23 (1958) 120, Tetrahedron Lett. 25 (1984), 2901-2904, J. Org. Chem. 25 (1960), 2053-2055, J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2 (1992), 2235-2242. Adicionalmente, los benzaldehídos de fórmula general X-c en donde R² es bromuro y X es N-H se pueden obtener por brominación de los compuestos de fórmula general XVI utilizando los mismos procedimientos descritos para la conversión de los compuestos de fórmula general V-g a V-e.

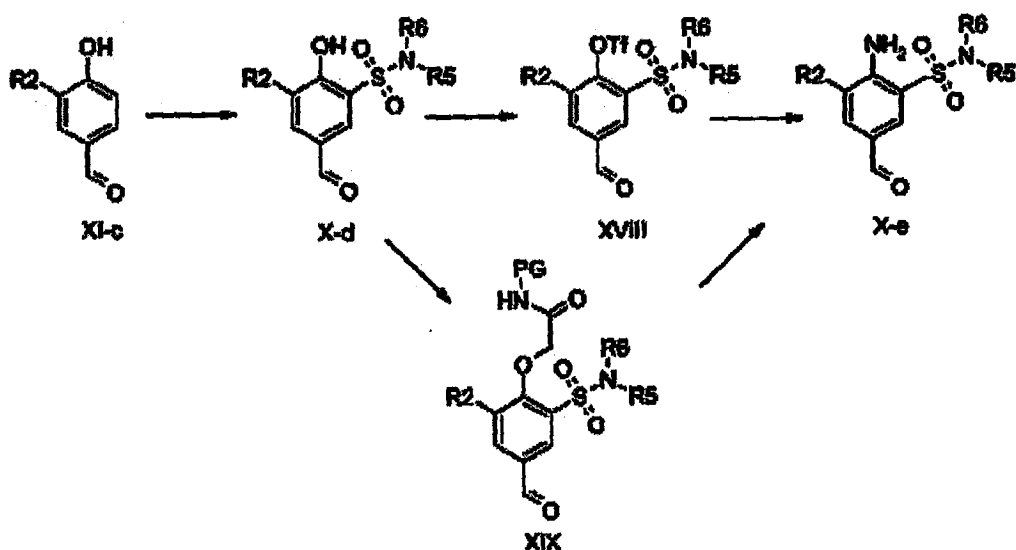


Los compuestos de fórmula general XVI se pueden obtener por la reducción del grupo nitro en los compuestos de fórmula general XVII al grupo amino correspondiente. Típicamente, los compuestos XVII se tratan con zinc y ácido

acético en un disolvente adecuado tal como THF o dioxano a temperaturas entre 0° C y temperatura de reflujo. Métodos alternativos incluyen tratamiento con hierro, SnCl_2 , o hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio o platino en carbón, utilizando métodos y reactivos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

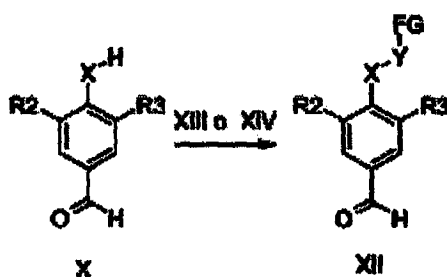
Los benzaldehídos de fórmula general X-d en donde R^2 es como se definió previamente R^3 es un grupo aminosilfonilo y X es O se pueden obtener por clorosulfonilación de los compuestos de fórmula general XI-c seguido por reacción con aminas de fórmula general $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ utilizando los mismos procedimientos descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula general V-j a partir de V-por vía de V-i. El grupo hidroxilo de los compuestos X-d pueden ser triflatados por métodos conocidos en la técnica para dar los compuestos XVIII, que puede sufrir sustitución aromática con amoniaco para producir benzaldehídos X-e. Para reacciones de sustitución aromática ver: J. Med. Chem. 6 (1963) 272-275, Indian J. Chem. Sect. B 18 (1979), 88-90. Adicionalmente, los derivados X-d se pueden convertir a los compuestos de fórmula XIX, en donde PG es H o un grupo protector opcional tal como 4-nitrobencilo o 2,5-dimetoxibencilo, seguido por la redistribución de Smiles conocida para dar productos de fórmula general X-e, después de desprotección (si es necesario). Por ejemplos de este tipo de reacciones de redistribución, ver: J. Org. Chem. 48 (1983) 5140-5143, Tetrahedron Lett. 30 (1989) 931-934, Tetrahedron 53 (1997) 11919-11928, Synth. Commun. 33 (2003) 2725-2736.

51



Los benzaldehídos de fórmula general XII se preparan a partir de los aldehídos anteriormente mencionados de fórmula X por alquilación con los compuestos de fórmula general XIII o XIV, en analogía con la preparación de aldehídos IV-a-b a partir de X-a-b. Alternativamente, los benzaldehídos de fórmula XII, en donde X = NH, se pueden preparar mediante los mismos métodos descritos para la conversión de los derivados X-d a X-e, utilizando aminas sustituidas apropiadamente de fórmula general H₂N-Y-FG en la secuencia de reacción.

10



Los compuestos de la presente invención poseen por lo menos dos átomos de carbono quirales y se puede obtener por lo tanto como enantiómeros puros, o como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. Métodos para obtener los enantiómeros puros son bien conocidos en la técnica,

15

por ejemplo cristalización de sales que se obtienen de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica o cromatografía utilizando columnas quirales. Para separación de los diastereómeros se pueden utilizar columnas de fase recta o fase inversa.

5

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.

10 Los compuestos de esta invención incluyen los hidratos o solvatos de los compuestos listados.

Los derivados de 2-metil-4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de la invención se encuentran para ser agonistas del receptor FSH. Los métodos para
15 determinar la unión del receptor, así como también los ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar la actividad biológica, de las gonadotropinas se conocen bien. En general, el receptor expresado se pone en contacto con el compuesto a ser ensayado y se mide la respuesta de unión o estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

20

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
25 de mamífero (Jia et al, MolEndocrin., 5:759-776, 1991).

53
S)

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

5 ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas para mutagénesis dirigida al sitio, ligación de secuencias adicionales, PCR, y construcción de sistemas de expresión adecuados son todos, por ahora, bien conocidos en la técnica. Las porciones, o todo el ADN que codifica la proteína deseada se pueden construir sintéticamente utilizando técnicas de fase sólida estándar, preferiblemente para

10 incluir sitios de restricción para facilidad de ligación. Los elementos de control adecuados para transcripción y traducción de la secuencia de codificación incluida se pueden proporcionar para las secuencias de codificación de ADN. Como se sabe bien, los sistemas de expresión están ahora disponibles que son compatibles con una amplia variedad de anfitriones, incluyen anfitriones

15 procarióticos tales como bacterias y anfitriones eucarióticos tales como levadura, células de plantas, células de insectos, células de mamíferos, células de aves y similares.

Las células que expresan el receptor se ponen en contacto luego con el

20 compuesto de ensayo para observar la unión, o estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

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

SA
54

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

- 5 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 Adicionalmente para la medición directa de por ejemplo, los niveles cAMP en la célula expuesta, las líneas celulares se pueden utilizar que en adición a la transfección con el receptor que codifica ADN también se transfectan con un segundo ADN que codifica un gen indicador la expresión del cual responde al nivel de cAMP. Tales genes indicadores pueden ser inducidos por cAMP o se pueden construir en tal una forma que ellos se conectan a elementos sensibles al cAMP. En general, la expresión del gen indicador se puede controlar mediante cualquier elemento de respuesta que reacciona para cambiar los niveles del cAMP. Los genes indicadores adecuados son por ejemplo, LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína verde fluorescente. Los principios de tales ensayos de transactivación se conocen bien en la técnica y se describen por ejemplo en Stratowa, Ch., Himmler, A. y Czernilofsky, A.P., (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6:574.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un derivado de 2-metil-4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina o sales farmacéuticamente aceptables de estos que tienen la
5 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.

10 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.

15 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
20 se puede presentar en recipientes de dosis unitarias o multi dosis, por ejemplo, líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y también se puede almacenar en una condición seca congelada (liofilizada) que solo requiere la adición de portador líquido estéril, por ejemplo agua, antes de uso.

25

Mezclado con tales auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo como se describe en la referencia estándar, Gennaro, A.R. et al., Remington: The

46
46

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
5 líquidos farmacéuticamente aceptables el agente activo se puede aplicar como una composición de fluido, por ejemplo como una preparación de inyección, en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como una aerosol, por ejemplo un aerosol nasal.

10 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
15 como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, los derivados de celulosa y similares, o mezclas de 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
20 propilenglicol o butilenglicol.

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

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

5

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

15

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 2-metil-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 en el tratamiento de trastornos sensibles a las rutas mediadas por el receptor FSH, preferiblemente para el tratamiento de trastornos de la fertilidad. Así, se puede administrar a los pacientes en necesidad de estas cantidades adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención.

25

En aún otro aspecto la invención reside en el uso de un derivado de 2-metil-4-fenil-5-oxo- 1,4,5,6,7,8- hexahidroquinolina que tiene la fórmula general I para la

52
SB

fabricación de un medicamento para ser utilizado para el tratamiento de la infertilidad.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

5

Generales:

Se utilizan las siguientes abreviaturas en los ejemplos: DMA = *N,N*-dimetilanilina, DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina, TFA = ácido trifluoroacético, HATU = hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio, DMF = *N,N*-dimetilformamida, THF = tetrahidrofurano, EtOAc = acetato de etilo.

A menos que se establezca otra cosa, todos los el 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 liofilización.

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

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

Método 1: Columna: 5 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: ácido trifluoroacético acuoso 0.1 M; gradiente:

59

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 2: Idéntico al método 1, excepto por el gradiente utilizado: Gradiente:

5 disolvente A/B/C = 95/0/5 a 15/80/5 (v/v/v) en 20.00 min, luego constante durante 10.00 min adicionales a A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

10 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. Las proporciones diastereoméricas reportadas se relacionan con las configuraciones de C-4 y C-7 del núcleo 1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina.

15

Método A: Columna = Luna C-18. Gradiente: 0.1% de ácido trifluoroacético en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}(9/1, \text{v/v})/\text{CH}_3\text{CN} = 80/20$ a $0/100$ (v/v) en 30-45 que depende de la facilidad de la separación. Detección: 210 nm.

20 Método B: Columna = Luna C-18. Gradiente: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}(9/1, \text{v/v})/\text{CH}_3\text{CN} = 80/20$ a $0/100$ (v/v) en 30-45 que depende de la facilidad de la separación. Detección: 210 nm.

Ejemplo 1

25

{4-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxil-but-2-enil]-amida ácido furano-2-carboxílico

60

(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

5 Una mezcla de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (6 g), 3-aminocrotonitrilo (2.01 g) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (3.8 g) en etanol (20 ml) se agita a 80° C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc = 1/1 (v/v) como eluyente. Rendimiento: 6.3 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 445/447$

10

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

Una mezcla de 4-(3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-
15 1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (3.04 g), 1,4-dibromobuteno (11.68 g) y carbonato de potasio (1.887 g) en dioxano (100 ml) se agita a 80° C durante 5 h. La mezcla se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en acetonitrilo, se lava con éter de petróleo y heptano para remover
20 más del exceso de dibromobuteno. La capa de acetonitrilo se concentra en vacío y el residuo se recrystaliza a partir de diclorometano y heptano. Rendimiento: 3.02 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 579.2$

(c). Mezcla de 4-[4-(4-Azido-but-2-eniloxi)-3-bromo-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo y 4-[4-(2-Azido-but-3-eniloxi)-3-bromo-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

25

61
65

Una mezcla del compuesto obtenida en el ejemplo Ib (1.0 g) y azida de sodio (0.34 g) en DMF (50 ml) se agita durante 2 h. La mezcla se vierte en agua. El precipitado resultante se recolecta por filtración, se lava con agua y se seca en vacío. Rendimiento: 914 mg; mezcla de 2 regio-isómeros. MS-ESI: $[M+H]^+ = 540.2/542.2$

(d). Mezcla de 4-[4-(4-Amino-but-2-eniloxi)-3-bromo-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo y 4-[4-(2-Amino-but-3-eniloxi)-3-bromo-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

A una solución de la mezcla cruda de compuestos regioisoméricos obtenida en el ejemplo Ic (0.914 g) en THF/diclorometano (2/1 (v/v), 18 ml) se agrega agua (2 ml) y resina unida a trifenilfosfina (1.13 g, 3.0 mmol/g carga). La mezcla se agita a 40° C durante 8 h. La resina se filtra y se lava con diclorometano y metanol. Las capas orgánicas combinadas se concentran in vacuo. Rendimiento: 0.8 g. mezcla de 2 regio-isómeros. MS-ESI: $[M+H]^+ = 514.2/516.2$

(e). {4-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxil]-but-2-enil}-amida de ácido furano-2-carboxílico

Una solución de los productos obtenidos en el ejemplo Id (88.8 mg), DiPEA (151 µl) y cloruro de 2-furoilo (34 µl) en diclorometano (4 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con NaHCO₃ ac. sat.. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 46.4 mg. MS-ESI:

67
62

$[M+H]^+ = 608.2/610.2$; HPLC: $R_t = 19.45$ min. (diast. 1) $R_t = 19.73$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 4:1

5 Ejemplo 2

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-fenoxil-but-2-enil]-isobutiramida

- 10 Una solución de los productos descritos en el ejemplo 1d (200 mg), DiPEA (339 μ l) y isocloruro de butirilo (81 μ l) en diclorometano (4 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con NaHCO_3 ac. sat.. La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 82 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$
- 15 $= 584.2/586.2$; HPLC: $R_t = 19.41$ min. (método 1).
- Índice diast.: 4:1

Ejemplo 3

- 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-fenoxil-but-2-enil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

- El compuesto del título se obtiene a partir de la mezcla de los compuestos descritos en el ejemplo 1d (88.8 mg), DiPEA (151 μ l) y cloruro de
- 25 ciclopropanocarbonilo (31 μ l) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, y se purifica por HPLC preparativo (Método B). El regioisómero (ejemplo 4) frío también se aísla. Rendimiento: 39 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ =$

63

582.2/584.2; HPLC: $R_t = 18.75$ min. (diast. 1) $R_t = 18.99$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 4:1

5 Ejemplo 4

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

10 Ver ejemplo 3. El regioisómero de ejemplo 3 was también isolated también se aísla por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 18 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 582.2/584.2$; HPLC: $R_t = 20.05$ min. (diast. 1) $R_t = 20.37$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 4:1

15

Ejemplo 5

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-fenoxil]-but-2-enil}-2-metoxi-acetamida

20

El compuesto del título se obtiene a partir de la mezcla de los compuestos descrito en el ejemplo 4 (88.8 mg), DiPEA (151 μ l) y cloruro de metoxiacetilo (31 μ l) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 y purificado por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 44.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 586.4/588.4$; HPLC: $R_t = 17.26$ min. (diast. 1) $R_t = 17.56$ min. (diast. 2) (método 1).

25

Índice diast.: 4:1

64

Ejemplo 6

5 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-fenoxil-but-2-enil]-carbámico

El compuesto del título se obtiene a partir de la mezcla de los compuestos descrito en el ejemplo 1d (88.8 mg), DiPEA (151 µl) y cloroformato de etilo (33 µl) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 y se purifica por HPLC preparativo (Método B). El regioisómero (ejemplo 7) frío también se aísla. Rendimiento: 45.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 586.2/588.2$. HPLC: $R_t = 21.21$ min. (diast. 1) $R_t = 21.52$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 4:1

15 **Ejemplo 7**

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

20 Ver ejemplo 6. El regioisómero del ejemplo 6 se aísla por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 20 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 586.2/588.2$; HPLC: $R_t = 22.96$ min. (diast. 1) $R_t = 23.33$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 4:1

25 **Ejemplo 8**

65

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

El compuesto del título se obtiene a partir de la mezcla de los compuestos descrito en el ejemplo 1d (88.8 mg), DIPEA (151 µl) y cloruro benzoilo (40 µl) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 y se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 14.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 618.4/620.4$; HPLC: $R_t = 22.97$ min. (diast. 1) $R_t = 23.27$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 3:1

10

Ejemplo 9

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

15

El compuesto del título se obtiene a partir de la mezcla de los compuestos descrito en el ejemplo 1d (88.8 mg), DIPEA (151 µl) y cloruro de acetilo (24 µl) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 y se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 16.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 556.2/568.2$;

HPLC: $R_t = 17.13$ min. (diast. 1) $R_t = 17.44$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 3:1

Ejemplo 10

(2-metoxi-etil)-amida 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-fenoxil-but-2-enoico

25

66

(a). 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-fenoxil-but-2-enoico

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 1a (1.48 g), carbonato de potasio (0.919 g) y 4-bromocrotonato de metilo (4.759 g) en dioxano (60 ml) se agita a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc (de 1/0 a 0/1) como eluyente. Rendimiento: 1.2 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 543.2/545.2

(b). 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-fenoxil-but-2-enoico

Una solución de 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-fenoxil-but-2-enoico (1.2 g) en dioxano (100 ml) y hidróxido de sodio 2N (2.2 ml) se agita durante 5 días. La mezcla se vierte en agua y el pH se ajusta a 2 utilizando HCl acuoso 4N. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. Rendimiento: 1.5 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 529.2/531.2

(c). (2-metoxi-etil)-amida 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-fenoxil-but-2-enoico

Una mezcla de ácido 4-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxil-but-2-enoico (0.1 g), HATU (0.108 g), DiPEA (165 µl) y 2-metoxietilamina (25 µl) en diclorometano se agita durante 2 h.

62
67

La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 65.5 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 586.4/588.4$; HPLC: $R_t = 16.39$ min. (método 1).

5 Índice diast.: 5:1

Ejemplo 11

10 Isopropil-metil-amida 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-fenoxil-but-2-enoico

El compuesto del título se obtiene a partir del compuesto descrito en el ejemplo 10b (100 mg), DiPEA (165 μl), HATU (108 mg) y isopropil-metil-amina (29 μl) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 10C. Rendimiento: 65 mg.

15 MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584.4/586.4$; HPLC: $R_t = 19.27$ min. (diast. 1) $R_t = 19.54$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 5:1

Ejemplo 12

20

(piridin-2ilmetil)-amida 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-fenoxil-but-2-enoico

El compuesto del título se obtiene a partir del compuesto descrito en el ejemplo 10b (100 mg), DiPEA (165 μl), HATU (108 mg) y 2-picolilamina (29 μl) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1^o C. El residuo se purifica

25

92
68

por HPLC preparativo (Método A). Rendimiento: 63 mg (como sal TFA). MS-ESI:

$[M+H]^+ = 619.4/621.4$; HPLC: $R_t = 9.92$ min. (método 1).

Índice diast.: 5:1

5 Ejemplo 13

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-fenoxil -butil} -isobutiramida

- 10 (a). 4-[3-Bromo-4-(4-bromo-butoxi)-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 1a (2.23 g), 1,4-dibromobutano (8.65 g) y carbonato de potasio (3 g) en DMF (25 ml) se agita a 60° C durante 2 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se lava con heptano para remover más del exceso de dibromobutano. La capa de DMF se diluye con agua y la mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc (from 4/1 to 1/2) como eluyente. Rendimiento: 2.23 g. MS-ESI:

15 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se lava con heptano para remover más del exceso de dibromobutano. La capa de DMF se diluye con agua y la mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc (from 4/1 to 1/2) como eluyente. Rendimiento: 2.23 g. MS-ESI:

20 $[M+H]^+ = 581.1$

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

25 A una solución del producto de la etapa a (2 g) en dioxano (60 ml) se agrega NH_4OH conc. ac. (40 ml). La mezcla se agita en un autoclave a 80° C durante 17

69
09

h, y luego se concentra en vacío. Rendimiento: 2.21 g sal HBr). MS-ESI: $[M+H]^+$
= 516.4/518.4

5 (c). N-{4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
quino-lin-4-il)-6-etoxi-fenoxi]-butil}-isobutiramida

Una mezcla del producto de la etapa b (117 mg), trietilamina (81 μ l) y
isobutirilcloruro (24 μ l) en diclorometano (3 ml) se agita durante 17 h. La mezcla
se diluye con diclorometano y se lava con HCl acuoso 0.5N. La capa orgánica se
10 seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en
gel de sílice en heptano/EtOAc (de 1/0 to 0/1) como eluyente. Rendimiento: 69
mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 610.4/612.4; HPLC: R_t = 19.45 min. (método 1).

Índice diast.: 5:1

15 **Ejemplo 14**

{4-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-
6-etoxi-fenoxil-butil]-amida de ácido etanosulfónico

20 El compuesto del título se obtiene a partir del compuesto descrito en el ejemplo
13b (150 mg), trietilamina (104 μ l) y cloruro de etanosulfonilo (28 μ l) de acuerdo
con el procedimiento descrito en el ejemplo 13c. Rendimiento: 99 mg. MS-ESI:
 $[M+H]^+$ = 608.2/610.2; HPLC: R_t = 19.32 min. (diast. 1) R_t = 19.57 min. (diast. 2)
(método 1).

25 Índice diast.: 4:1

Ejemplo 15

70

{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxil-propil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

- 5 (a). 4-[3-Bromo-4-(3-bromo-propoxi)-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 a partir del compuesto descrito en el ejemplo 10 la (2 g), 1,3-dibromopropano (3.67 ml) y carbonato de potasio (2.49 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13a. Rendimiento: 2.47 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 567.2$

- (b). 4-[4-(3-Amino-propoxi)-3-bromo-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 a partir del producto de la etapa a (2.37 g) y. NH_4OH conc. acuoso (40 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13b. Rendimiento: 2.45 g (sal HBr). MS-ESI: $[M+H]^+ = 502.3/504.3$

- 20 (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-fenoxil-propil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

Una mezcla del producto de la etapa b (165 mg), trietilamina (118 μ l) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (31 μ l) en diclorometano (2 ml) se agita durante 17 h. La 25 mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con HCl acuoso 0.5N. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc (from 3/1 to 0/1) como eluyente.

Rendimiento: 111.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 570.4/572.4$; HPLC: $R_t = 18.23$ min.
(método 1).

Índice diast.: 5:1

5

Ejemplo 16

N-[5-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxil -pentil} -acetamida

10

(a). 4-[3-Bromo-4-(5-cloro-pentiloxi)-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 a partir del compuesto descrito en el ejemplo 13a. Rendimiento: 2.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 549.2/551.2$

20

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

25

El compuesto del título se obtiene a partir del producto de la etapa a (2.0 g) y NH_4OH conc. ac. (40 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13b. Rendimiento: 2.1 g (sal de HCl). MS-ESI: $[M+H]^+ = 530.3/532.3$

(c). N-[5-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxil -pentil} -acetamida

72
72

El compuesto del título se obtiene a partir del producto de la etapa b (147.5 mg), trietilamina (108 µl) y cloruro de acetilo (22 µl) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 15c. Rendimiento: 53.6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ =$
5 572.4/574.4; HPLC: $R_t = 17.44$ min. (diast. 1) $R_t = 17.75$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 5:1

Ejemplo 17

10

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

El compuesto del título se obtiene a partir del compuesto descrito en el ejemplo
15 16b (147.5 mg), trietilamina (108 µl) y cloruro de metoxiacetilo (28 µl) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 15c. Rendimiento: 88.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 602.4/604.4$;

HPLC: $R_t = 18.87$ min. (diast. 1) $R_t = 19.20$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 5:1

20

Ejemplo 18

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

25

El compuesto del título se obtiene a partir del compuesto descrito en el ejemplo 13b (117 mg), trietilamina (81 µl) y cloruro de 2-furoilo (23 µl) de acuerdo con el

73

procedimiento descrito en el ejemplo 13c. Rendimiento: 85.7 mg. MS-ESI:

$[M+H]^+ = 610.4/612.4$; HPLC: $R_t = 19.66$ min. (método 1).

Índice diast.: 5:1

5 Ejemplo 19

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-fenoxil-etil]-metanosulfonamida

- 10 (a). 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 1a (4 g), carbonato de potasio (3.73 g) y 2-bromoetanol (1.274 ml) en DMF (30 ml) se agita a 60° C durante 3 h.

- 15 La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc (de 1/1 a 0/1) como eluyente. Rendimiento: 3.1 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 489.4/491.4$

- 20 (b). éster de 2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxil-etilo de ácido metanosulfónico

- Una mezcla del producto de la etapa a (2.9 g), trietilamina (2.46 ml) y cloruro de metanosulfonilo (550 μ l) en diclorometano (50 ml) se agita durante 17 h. La
25 mezcla se extrae con HCl acuoso 0.5N. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice en

diclorometano/metanol de (1/0 a 95/5) como eluyente. Rendimiento: 3.38 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 567.2/569.2$

- (c). 4-[4-(2-Amino-etoxi)-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 de la etapa b (3.38 g) y NH_4OH conc. ac. (60 ml) en dioxano (90 ml) se agita a $80^\circ C$ en un autoclave durante 17 h. La mezcla se concentra en vacío. Rendimiento: 3.82 g (sal de $MeSO_3H$). MS-ESI: $[M+H]^+ = 488.2/490.2$

- (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-fenoxil-etil]-metanosulfonamida

Una mezcla del producto de la etapa c (130.7 mg), trietilamina (93 μl) y cloruro de metanosulfonilo 21 μl en diclorometano (3 ml) se agita durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con HCl acuoso 0.5N. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 57.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 566.0/568.0$; HPLC: $R_t = 12.49$ min. (método 1).

Índice diast.: 4:1

Ejemplo 20

- [6-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxil-hexil]-amida

75

(a). 4-[3-Bromo-4-(6-bromo-hexiloxi)-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 a partir del compuesto descrito en el ejemplo
5 la (1 g), 1,6-dibromohexano (2.78 ml) y carbonato de potasio (1.24 g) de acuerdo
con el procedimiento descrito en el ejemplo 13a. Rendimiento: 0.93 g. MS-ESI:
[M+H]⁺ = 607.4/609.4

(b). 4-[4-(6-Amino-hexiloxi)-3-bromo-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-
10 1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene a partir del producto de la etapa a (0.93 g) y
NH₄OH conc. ac. (20 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo
13b. Rendimiento: 1.08 g (sal HBr). MS-ESI: [M+H]⁺ = 544.4/546.4

15

(c). {6-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxil-hexil]-amida de ácido propano-2-sulfónico

El compuesto del título se obtiene a partir del compuesto descrita en la etapa b
20 (134 mg), trietilamina (89 µl) y cloruro de isopropilo (29 µl) de acuerdo con el
procedimiento descrito en el ejemplo 13c. Rendimiento: 22.5 mg. MS-ESI:
[M+H]⁺ = 650.4/652.4; HPLC: R_t = 20.20 min. (diast. 1) R_t = 20.55 min. (diast. 2)
(método 1).

Índice diast.: 5:1

25

Ejemplo 21

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

(a). 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxil-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

La alquilación del compuesto descrito en el ejemplo la (5 g) con (2-cloroetoxi)-etanol (1.42 ml) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 10a. El residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc como eluyente. Rendimiento: 3.03 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 533.2/535.2$

(b). éster de 2-[2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-etoxi-fenoxi]-etoxi]-etilo de ácido metanosulfónico

El compuesto del título se obtiene análogamente al método descrito en el ejemplo 19b partiendo del compuesto descrito en el ejemplo 21a (3.0 g) y cloruro de metanosulfonilo (522 µl). Rendimiento: 2.98 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 611.4/613.4$

(c). 4-{4-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxil-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 método descrito en el ejemplo 19c partiendo del compuesto descrita en la etapa b (2.98 g) que proporciona 3.0 g del compuesto del título (sal de $MeSO_3H$). una pequeña cantidad (214 mg) se purifica por HPLC preparativo (Método A). Rendimiento: 221.7 mg (TFA salt). MS-ESI: $[M+H]^+ = 532.2/534.2$; HPLC: $R_t = 15.39$ min (método 2).

97

Índice diast.: 5:1

Ejemplo 22

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

El compuesto del título se obtiene análogamente al método descrito en el ejemplo 19d partiendo del compuesto crudo (sal de MeSO_3H) descrito en el ejemplo 21c (214 mg) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (37 μl), en la presencia de trietilamina (141 μl). El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 165 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 600.4/602.4$; HPLC: $R_t = 22.40$ min (método T).

Índice diast.: 8:1

15

Ejemplo 23

3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-r2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxil-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

20

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

La reacción de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (13.07 g) con 3-aminocrotonitril
25 (5.34 g) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (10.02 g) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1a. Rendimiento: 20.25 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401/403$

518
78

(b). cloruro de 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi-bencenosulfonilo

5 Se agrega en forma de porción a -10° C y bajo una atmósfera de nitrógeno, el compuesto descrito en el ejemplo 23a (20.25 g) durante 1 h a ClSO_3H (47 ml). Después de agitación a -10° C durante 1 h, la mezcla de reacción se le permite calentar (temperatura ambiente) y se continúa agitando durante otras 17 h. La mezcla de reacción se viere en hielo moilido (800 ml) y se extrae varias veces
10 con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran en vacío. El residuo se recrystaliza a partir de EtOAc. Rendimiento: 23.7 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499.0/501.0$

(c). 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

Se burbujea dimetilamina a través de una suspensión del compuesto descrito en el ejemplo 23b (4.1 g) en dioxano (85 ml) durante 30 min. Después de agitación durante 17 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua.
20 Durante la extracción el compuesto del título se cristaliza en la capa acuosa. El compuesto del título se obtiene por filtración. Rendimiento: 2.19 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508.2/510.2$

(d). 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxil-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

79

La alquilación del compuesto descrito en el ejemplo 23 c (740 mg) con 2-(2-cloro etoxi)-etanol (185 μ l) se desarrolla de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 10a. Rendimiento: 35.6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 596/598$; HPLC: $R_t = 14.73$ min (método 1)

5

Ejemplo 24

4-{3-Bromo-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxil-5-isopropoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (a). 3-Bromo-5-hidroxi-4-(4-nitro-benciloxi)-benzaldehído

10

Una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído (2 g), 4-nitrobencilbromuro (2 g), carbonato de litio (680 mg) y una pequeña cantidad de yoduro de tetrabutilamonio (ca 50 mg) en DMF (15 ml) se agita a 60° C durante 4 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. Rendimiento: 2.82 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 352.0/354.0$

15

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

20

Una mezcla del producto de la etapa a (2.82 g), yoduro de isopropilo (1.6 ml) y carbonato de potasio (2.21 g) en DMF (25 ml) se agita a 60° C durante 4 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. Rendimiento: 1.66 g. MS-ESI: $[M+H]^+$

25

$= 394.0/396.0$

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

Una mezcla del producto de la etapa b (1.06 g), 3-aminocrotonitrilo (221 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (415 mg) en etanol (20 ml) se agita a 80° C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentra en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc = 1/1 (v/v) como eluyente. Rendimiento: 750 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 594.4/596.4$

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

A una solución del producto asilado en la etapa c (750 mg) y ácido acético (1.5 ml) en THF (50 ml) se agrega polvo de zinc (1.5 g) bajo agitación vigorosa. La mezcla se agita durante 2 h y luego se filtra. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO₃ ac. sat.. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío.

Rendimiento: 720 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 457.6/459.6$

20

(e). 4-[3-Bromo-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxil-5-isopropoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto crudo descrita en la etapa d (100 mg), 2-(2-cloroetoxi)etanol (27 µl), carbonato de potasio (90 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en DMF (3 ml) se agita durante 20 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se

filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc (de 1/0 to 0/1) como eluyente. Rendimiento: 29 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 547.2/549.2$; HPLC: $R_t = 18.25$ min. (método 1).

Índice diast.: 3:1

5

Ejemplo 25

4-(3-Bromo-5-etoxi-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxil-fenil]-2-metil-3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetrahidro-1-quinolin-5-ona

10

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

15

A una solución fría de nitrometano (1.73 ml) en T_{HF} (50 ml) se agrega hidruro de sodio (1.28 g). Después de agitación durante 20 min., la mezcla se agrega a una solución de acetilimidazol (2.72 g) en THF (50 ml) y se calienta en reflujo durante 17 h. Se forma un precipitado, que se recolecta por filtración. El sólido se disuelve en agua, y el pH se ajusta a 3. La capa acuosa se extrae con EtOAc 3 times. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. Rendimiento: 1.84 g.

20

(b). 1-Metil-2-nitro-vinilamina

25

Una mezcla de 1-nitro-propan-2-ona (1.6 g) y acetato de amonio (1.3 g) en tolueno (25 ml) se calienta en reflujo durante 17 h. agua se remueve de la mezcla de reacción utilizando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc (de 1/0 a 0/1) como eluyente. Rendimiento: 1.07 g.

(c). 4-(3-Bromo-5-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metil-3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetra-
hidro-1H-quinolin-5-ona

- 5 Una mezcla de 1 -metil-2-nitro-vinilamina (1 g), 5-propilciclohexano-1,3-diona (1.61 g) y 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (2.57 g) en etanol (50 ml) se agita a reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se concentra en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano. Se forma un precipitado, que se recolecta por filtración. El sólido se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc (de
- 10 1/0 to 0/1) como eluyente. Rendimiento: 2.8 g. MS-ESI: $[M+\eta]^+ = 465.0/467.0$

(d). 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxil-fenil]-2-metil-3-nitro- 7-
propil-4,6,7,8-tetrahidro-1-quinolin-5-ona

- 15 Una mezcla del producto descrita en la etapa c (120 mg), 2-(2-Cloro-etoxi)-etanol (39 mg) y carbonato de potasio (110 mg) en DMF (1 ml) se agita a 60° durante 17 h. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con HCl acuoso 1N. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 21.7 mg. MS-ESI:
- 20 $[M+H]^+ = 553.0/555.0$; HPLC: $R_t = 16.12$ min. (diast. 1) $R_t = 16.46$ min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 4:1

Ejemplo 26

25

3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-
(2-hidroxi-etoxi)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

83

Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 23c (203 mg), 2-bromo etanol (29.5 µl), carbonato de potasio (187 mg) y yoduro de potasio (8 mg) en DMF (10 ml) se agita a 60° C durante 17 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con
5 agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 17 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 552.2/554.2; HPLC: R_t = 14.56 min. (método 1)

Ejemplo 27

10

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

El compuesto del título se obtiene a partir del compuesto descrito en el ejemplo
15 la (350 mg), 2-bromo etanol (111 µl), carbonato de potasio (326 mg) y yoduro de potasio (8 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 26. Rendimiento: 272.3 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 489.2/491.2; HPLC: R_t = 21.15 min. (método 2).

Índice diast.: 6:1

20

Ejemplo 28

4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(4-hidroxi-but-2-eniloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

25

A una solución del compuesto descrito en el ejemplo 1b (150 mg) en dioxano (2.5 ml) y agua (2.5 ml) se agrega carbonato de calcio (130 mg). La mezcla se agita

3A
84

- bajo una atmósfera de nitrógeno at 100° C durante 4 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con HCl acuoso 1N. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc (de 1/0 to 0/1) como eluyente. Rendimiento: 95 mg. MS-ESI:
- 5 [M+H]⁺ = 515.2/517.2; HPLC: R_t = 16.19 min. (método 1)

Ejemplo 29

- 10 3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(2-metoxi-etoxi)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

- Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 23c (200 mg), 2-bromoetilo metil éter (39 µl), carbonato de potasio (109 mg) y yoduro de potasio (20 mg) en DMF (5 ml) se agita a 60° C durante 17 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se
- 15 lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en óxido de aluminio en EtOAc como eluyente. Rendimiento: 46.8 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 566.0/568.0; HPLC: R_t = 19.84 min. (método 1)

- 20 **Ejemplo 30**

3-Bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-r2-(2-metoxi-etoxi)-etoxil-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

- 25 Una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 23c (202 mg), 2-(2-metoxietoxi) etanol (78 µl), dietilo azodicarboxilato (DEAD) (75 µl) y unido a resina trifenilo fosfina (237 mg (1.69 mmol/g carga) en diclorometano (3 ml) y

THF (0.75 ml) se agita durante 17 h. La resina se filtra y se lava con metanol. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO_4), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 22.5 mg. MS-ESI: $[\text{MH-H}]^+ = 610.2/612.2$; HPLC: $R_t = 19.13$ min. (método 1)

5

Ejemplo 31

4-[3-Bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil-1,2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

10

(a). ácido 3-Bromo-5-clorosulfonil-4-fluoro-benzoico

15

Se disuelve ácido 3-Bromo-4-fluoro-benzoico (2.0 g) en ácido clorosulfónico (97%, 35 ml) y se calienta at 170°C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfría a TA y se agrega en forma de gota a una mezcla de agua-hielo. La extracción con EtOAc, el secado (MgSO_4) y la concentración in vacuo da el compuesto deseado. Rendimiento: 2.5 g.

20

(b). ácido 3-Bromo-4-fluoro-5-(morfolina-4-sulfonil)-benzoico

25

A una solución de ácido 3-Bromo-5-clorosulfonil-4-fluoro-benzoico (3.0 g) en dioxano/agua (9/1 (v/v), 30 ml) se agrega DiPEA (5 ml) y morfolina (1.65 ml). Después de agitación durante 2 h, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con HCl 2 M aC. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra en vacío. Rendimiento: 2.6 g.

(c). ácido 3-Bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-5-(morfolina-4-sulfonil)-benzoico

86
50

Una solución de ácido 3-Bromo-4-fluoro-5-(morfolina-4-sulfonil)-benzoico (500 mg) en 2- metoxi-etilamina se calienta a 80° C durante 3 h. La mezcla se disuelve en NaOH 2 M ac. y se lava con EtOAc. La capa acuosa se acidifica con HCl 2 M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra en vacío. Rendimiento: 575 mg.

(d). 3-Bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-5-(morfolina-4-sulfonil)-benzaldehído

10 A una solución del producto descrita en la etapa c (571 mg) en THF se agrega BH₃-THF (4.5 ml, 1 M in THF). Después de agitación durante 2 h en RT, manipulación acuosa, la extracción (EtOAc) y concentración in vacuo proporciona el alcohol crudo, que se disuelve en THF. Se agrega MnO₂ (587 mg) y la mezcla se agita durante la noche. La filtración sobre decalita y la
15 concentración in vacuo da el compuesto crudo deseado, que se purifica por cristalización de dietil éter. Rendimiento: 243 mg.

(e). 4-[3-Bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-5-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2- metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

20

Una mezcla del producto de la etapa d (61 mg), 3-aminocrotonitrilo (12.3 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (23.1 mg) en etanol (5 ml) se agita a 80° C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentra en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 57 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ =
25 607.3/609.3; HPLC: R_t = 16.51 min. (diast.1) R_t = 16.83 min. (diast. 2) (método 1).

Índice diast.: 9:1

83

Ejemplo 32

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

(a). 3-Bromo-4-fluoro-5-(pirrolidina -1-sulfonil)-benzoico acid

A una solución de ácido 3-Bromo-5-clorosulfonil-4-fluoro-benzoico (3.0 g) en dioxano/agua (9/1 (v/v), 30 ml) se agrega DiPEA (5 ml) y pirrolidina (1.55 ml). Después de agitación durante 2 h, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con HCl 2 M ac. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra en vacío. Rendimiento: 2.3 g.

(b). ácido 3-Bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-5-(pirrolidina -1-sulfonil)-benzoico

Una solución de ácido 3-Bromo-4-fluoro-5-(pirrolidina -1-sulfonil)-benzoico (500 mg) en 2- metoxi-etilamina se calienta a 80° C durante 3 h. La mezcla se disuelve en NaOH 2 M ac. y se lava con EtOAc. La capa acuosa se acidifica con 2 M HCl y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra en vacío. Rendimiento: 543 mg.

(c). 3-Bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-5-(pirrolidina -1-sulfonil)-benzaldehído

A una solución del producto descrita en la etapa c (542 mg) en THF se agrega BH₃-THF (4.0 ml, 1 M in THF). Después de agitación durante 2 h en RT, de manipulación acuosa, la extracción (EtOAc) y la concentración in vacuo

proporcionan el alcohol crudo, que se disuelve en THF. Se agrega MnO₂ (578 mg) y la mezcla se agita durante la noche. La filtración sobre decalita y concentración in vacuo da el compuesto crudo deseado, que se purifica por cristalización de dietil éter. Rendimiento: 294 mg.

5

(d). 4-[3-Bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del producto de la etapa c (59 mg), 3-aminocrotonitrilo (12.3 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (23.1 mg) en etanol (5 ml) se agita a 80° C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentra en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativo (Método B). Rendimiento: 57 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 591.3/593.3; HPLC: R_t = 18.43 min. Índice diast.: 9:1

15 Ejemplo 33

Actividad agonística de los compuestos en el receptor FSH humano expresado en células CHO

20 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
25 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

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 15 September 2006 (15.09.2006)	To: KRAAK, Hajo N.V. Organon Global Patent Department P.O. Box 20 NL-5340 BH Oss PAYS-BAS	27 SEP 2006 Behandeld door <i>PVW</i> Actie opgenomen <i>AN</i> Bericht d.d. aan: Beantw. d.d. Allegaten <i>lu</i>
Applicant's or agent's file reference 2005.898_WO	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP2006/061978	International filing date (day/month/year) 02 May 2006 (02.05.2006)	

.. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address AKZO NOBEL N.V. Velperweg 76 NL-6824 BM Arnhem Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No. +31 (0)412 666380	
	Facsimile No. +31 (0)412 650 592	
	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 Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Cabot Daniele Facsimile No. +41 22 338 70 80 Telephone No. +41 22 338 84 35
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/47 C07D215/20 C07D401/12 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	1-9
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	1-9
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	1-9
-/-		
☒ 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 June 2006		Date of mailing of the international search report 05/07/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/061978

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03004028	A	16-01-2003	AT 319451 T	15-03-2006
			BR 0210645 A	05-10-2004
			CA 2452606 A1	16-01-2003
			CN 1529601 A	15-09-2004
			CZ 20040002 A3	14-04-2004
			HR 20031080 A2	30-04-2004
			HU 0400390 A2	28-09-2004
			JP 2004535456 T	25-11-2004
			MX PA03011908 A	03-06-2004
			NZ 530198 A	25-11-2005
			SK 16342003 A3	07-07-2004
			US 2004236109 A1	25-11-2004
			ZA 200309921 A	22-03-2005
US 6087503	A	11-07-2000	NONE	
WO 0078768	A	28-12-2000	AT 292133 T	15-04-2005
			CA 2375282 A1	28-12-2000
			DE 60019121 D1	04-05-2005
			EP 1194429 A1	10-04-2002
			ES 2239013 T3	16-09-2005
			JP 2003502430 T	21-01-2003
			MX PA01013410 A	22-07-2002
WO 9606610	A	07-03-1996	AU 3346095 A	22-03-1996
			CA 2198495 A1	07-03-1996
			DE 4430639 A1	07-03-1996
			EP 0778769 A1	18-06-1997
			ID 17988 A	19-02-1998
			IL 115073 A	16-07-2000
			JP 10504831 T	12-05-1998
			TW 401299 B	11-08-2000
			US 6194428 B1	27-02-2001
			ZA 9507188 A	17-04-1996

107
100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-116563- -00000-0000
Fecha: 2007-11-02 17:04:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 373 BASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 100
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 ☐

Edgar Naranjo
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

282
101

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
N.V. ORGANON

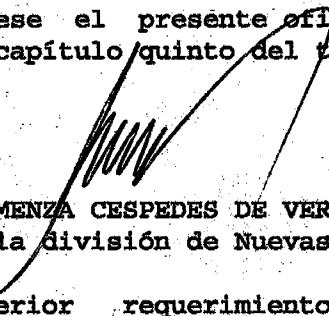
REFERENCIA	Radicación No.	7 116563
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/061978
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15881

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