

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116568- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 17:06:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102**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,
HolandaDomicilio: 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 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Nicole Corine Renee VAN STRATEN**,
N.V. Organon,
P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda3. **Lars Anders VAN DER VEEN**
N.V. Organon,
P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda2. **Gerritdina Gezienna GERRITSMA**
N.V. Organon,
P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss,
Holanda

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/052042Fecha: 04 de mayo de 2005Publicación Internacional No. WO 2006/117023 A1Fecha: 9 de noviembre de 2006

6

Título (54)**DERIVADOS DE DIHIDROPIRIDINA**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 215/054A61K31/435A61P5/06.

8

PrioridadSI ☒ NO ☒

(33) País de Origen _____

(32) Fecha _____

(31) Número de Solicitud _____

9

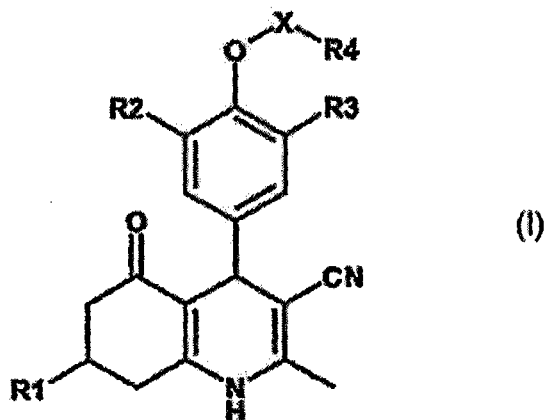
Comprobante de pago No.: 07-86.457**Fecha:** 22 de Octubre de 2007

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

4
1
4449
GENERAL POWER OF ATTORNEY

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

N. V. ORGANON

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

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

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

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against 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

© CAVELIER ABOGADOS

WPPODE-179

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

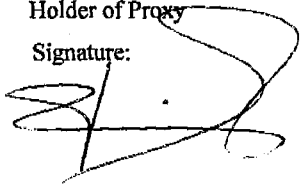
administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of ~~patents~~, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names,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

Dado y firmado hoy/Given and signed this August 22, 2007
in/in Oss, The Netherlands

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

Holder of Proxy

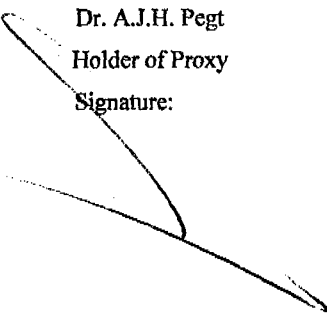
Signature:



Dr. A.J.H. Pegt

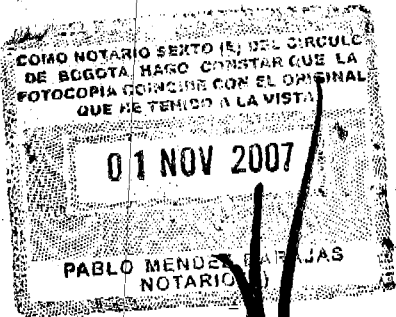
Holder of Proxy

Signature:



Firma

N.V. Organon



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

MAKELAAR

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

es auténtica; que el signatario ^s desempeña actualmente el cargo
de apoderados
de la compañía N.V. Organon

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

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

y que el signatario ^s tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Bussum, Holanda

El 30 Agosto 2007

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

BY "MAKELAAR"

"MAKELAAR"

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

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

are ^{ies} authentic, that the signatory ^{ies} currently acts in the position of
Holder of Proxy

of the company N.V. Organon

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

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

and that the signatory ^{ies} has the power to grant this document.
^{ies ve}

"MAKELAAR"

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

10. Firma
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 2006/117023 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 215/54 (2006.01) **A61P 5/06** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/052042

(22) International Filing Date: 4 May 2005 (04.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(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): VAN STRATEN,
Nicole, Corine, Renee [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box
20, NL-5340 BH Oss (NL). GERRITSMA, Gerritdina,
Geziena [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20, NL-5340
BH Oss (NL). VAN DER VEEN, Lars, Anders [NL/NL];
N.V. Organon, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

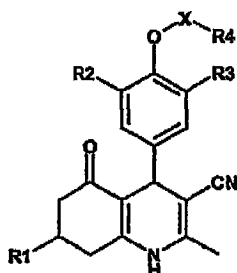
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

with international search report

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

(54) Title: DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to dihydropyridine derivatives having general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, phenyl, (1-5C)heteroaryl R², R³ are independently (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, halogen X is SO₂, CH₂, C(O) or X is absent R⁴ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkenyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, (6-10C)ary(1-4C)alkyl, (1-9C)heteroaryl or (1-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl. The compounds are useful for the treatment of fertility disorders.

Dihydropyridine derivatives

The present invention describes the preparation of low molecular weight hormone mimetics that selectively have agonistic activity on the FSH receptor.

- 5 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 hypophyseal gonadotropin FSH (follicle stimulating hormone) for example plays a pivotal role in the stimulation of follicle development and maturation
- 10 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, in combination with LH, 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,
- 15 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 oestrogens, and from the placenta during pregnancy. In the female, FSH acts on the ovaries promoting development of follicles

20 and is the major hormone regulating secretion of oestrogens. 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

25 (Morse et al, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17:143, 1988). Alternatively, they can be prepared as recombinant gonadotropins. Recombinant human FSH is available commercially and is being used in assisted reproduction (Olijve et al. Mol. Hum. Reprod. 2:371, 1996; Devroey et al. Lancet 339:1170, 1992).

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

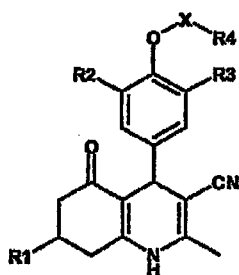
- 5 The FSH receptor is a highly specific target in the ovarian follicle growth process and is exclusively expressed in the ovary. Blocking of the receptor or inhibiting the signalling which is normally induced after FSH-mediated receptor activation will disturb follicle development and thus ovulation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

- Low molecular weight FSH mimetics with agonistic properties were disclosed in the International Application WO 2000/08015 (Applied Research Systems ARS Holding
- 15 N.V.) and in WO 2002/09706 (Affymax Research Institute).

Certain tetrahydroquinoline derivatives have recently been disclosed in the International Application WO2003/004028 (AKZO NOBEL N.V.) as FSH modulating substances, either having agonistic or antagonistic properties.

- 20 The present invention describes the preparation of low molecular weight hormone mimetics that selectively activate the FSH receptor.

Thus, it has now been found, that the following class of dihydropyridine compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, have FSH receptor agonistic activity:



Formula I

wherein

R¹ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, phenyl or (1-5C)heteroaryl

R², R³ are independently (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-
5 4C)alkenyloxy, (3-4C)alkynyloxy, halogen

X is SO₂, CH₂, C(O) or X is a bond

R⁴ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkenyl,
(3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl, (2-6C)heterocycloalkyl(1-
4C)alkyl, (6-10C)aryl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl, (1-9C)heteroaryl or (1-9C)heteroaryl(1-
10 4C)alkyl.

If X is CH₂, R⁴ may furthermore be R⁵-oxycarbonyl or R⁵-carbonyl.

If R⁴ is phenyl, phenyl may, in addition to the substituents for (6-10C)aryl groups as
mentioned in the definitions, optionally be substituted with one or more substituents
from the following groups:

15 (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulfonyl, R⁵-oxycarbonyl, R⁵-carbonyl or R⁵,R⁶-
aminocarbonyl.

R⁵, R⁶ independently is H, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-
6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl, (2-
6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-
20 4C)(di)alkylaminocarbonyl(1-4C)alkyl, (6-10C)aryl, (1-9C)heteroaryl, (6-10C)aryl(1-
4C)alkyl, (1-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl, (6-10C)arylaminocarbonyl(1-4C)alkyl, (1-
9C)heteroarylaminocarbonyl(1-4C)alkyl or R⁵,R⁶ may be joined in a (2-
6C)heterocycloalkyl ring.

The compounds according to the present invention modulate the FSH receptor function
25 and can be used for the same clinical purposes as native FSH since they behave like
agonists, with the advantage that they may display altered stability properties and may
be administered differently.

Thus, the FSH-receptor agonists of the present invention may be used for treating
infertility. Preferably the compounds of the present invention are used to activate the
30 FSH-receptor.

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.

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

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

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

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

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

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

The term (3-6C)cycloalkenyl means a cycloalkenyl group having 3-6 carbon atoms, such as cyclopropenyl, cyclopentenyl and cyclohexenyl.

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

- The term (2-6C)heterocycloalkyl means a heterocycloalkyl group having 2-6 carbon atoms, preferably 3-5 carbon atoms, and at least including one heteroatom selected from N, O and/or S, which may be attached via a heteroatom if feasible, or a carbon atom. Preferred heteroatoms are N or O. Most preferred are piperidiny, morpholinyl, pyrrolidinyl and piperazinyl.
- 25

The term (2-6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl means a heterocycloalkylalkyl group, the heterocycloalkyl group of which has 2-6 carbon atoms with the same meaning as

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

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

The term (2-4C)alkenyloxy means an alkenyloxy group having 2-4 carbon atoms, the alkenyl moiety having the same meaning as previously defined.

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

The term (6-10C)aryl means an aromatic hydrocarbon group having 6-10 carbon atoms, such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl or indenyl, which may optionally be substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, 15 nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, or (1-4C)(di)alkylamino, the alkyl moieties having the same meaning as previously defined. The preferred aromatic hydrocarbon group is phenyl.

The term (1-9C)heteroaryl means a substituted or unsubstituted aromatic group having 1-9 carbon atoms, at least including one heteroatom selected from N, O and/or S, like 20 tetrazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, (benzo)thienyl, (benzo)furyl, (iso)quinolinyl, tetrahydro(iso)quinolinyl, coumarinyl, quinoxalinyl or indolyl. The substituents on the (1-9C)heteroaryl group may be selected from the group of substituents listed for the (6-10C)aryl group. (1-5C)heteroaryl is preferred. The (1-9C)heteroaryl group may be attached via a carbon atom or a heteroatom, if feasible.

25 The term (1-5C)heteroaryl means a substituted or unsubstituted aromatic group having 1-5 carbon atoms, at least including one heteroatom selected from N, O and/or S, like tetrazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, thienyl or furyl, furyl being the most preferred. Preferred heteroaryl groups are thienyl, furyl and pyridinyl. The substituents on the (1-5C)heteroaryl group may be selected from the group of substituents listed for 30 the (6-10C)aryl group.

The term (6-10C)aryl(1-4C)alkyl means an arylalkyl group, the aryl group of which contains 6-10 carbon atoms with the same meaning as previously defined and the alkyl group contains 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined. Most preferred is benzyl.

- 5 The term (1-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl means a heteroarylalkyl group, the heteroaryl group of which contains 1-9 carbon atoms with the same meaning as previously defined and the alkyl group contains 1-4 carbon atoms with the same meaning as previously defined.

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

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

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

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

- 20 The term halogen means fluorine, chlorine, bromine or iodine.

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
25 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
30 acid, propionic acid, acetic acid, methanesulfonic acid, and the like. The acid function

can be reacted with an organic or a mineral base, like sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide.

The invention also relates to compounds of formula I, wherein R¹ is (1-6C)alkyl, phenyl or (1-5C)heteroaryl, all optionally substituted with the substituents as mentioned in the definitions. More in particular, the invention relates to compounds
5 wherein R¹ is (1-4C)alkyl, phenyl or 4C-heteroaryl. The invention also concerns compounds wherein R¹ is n-propyl or furyl.

Another aspect of the invention are compounds according to formula I wherein R², R³ is halogen and/or (1-4C)alkoxy.

10 In yet another aspect, the invention concerns compounds of formula I, wherein X is CH₂.

Another aspect of the invention is a compound wherein R⁴ is phenyl, optionally substituted with the substituents as mentioned in the definitions. In another aspect the invention relates to compounds wherein R⁴ is phenyl which is substituted at the ortho
15 and/or meta positions. In yet another aspect, the invention concerns compounds of formula I wherein R⁴ is phenyl, substituted with R⁵, R⁶-aminocarbonyl, (1-4C)alkoxy and/or halogen. In yet another aspect, the invention relates to compounds wherein R⁵, R⁶-in R⁵, R⁶ aminocarbonyl is (1-4C)(di)alkylamino, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl or (1-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl. In yet another aspect, at least one of R⁵, R⁶-in
20 R⁵, R⁶ aminocarbonyl is H.

In another aspect the invention concerns compounds wherein (6-10C)aryl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl, (1-9C)heteroaryl or (1-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl in R⁴ are not substituted.

Still another aspect of the invention concerns compounds wherein X= CH₂ and in
25 which R⁴ is phenyl, optionally substituted with the substituents as mentioned in the definitions.

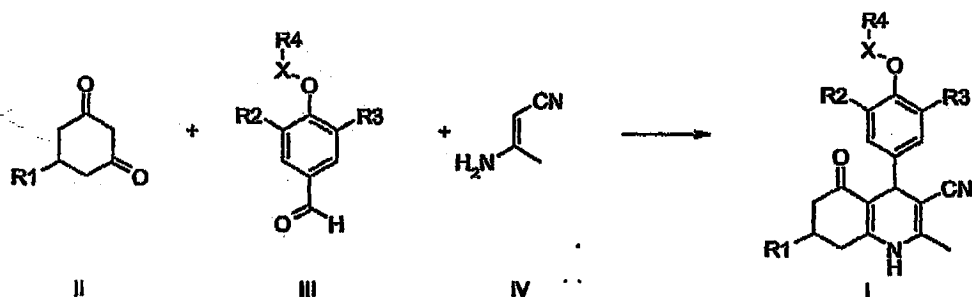
Yet another aspect of the invention concerns compounds wherein all specific definitions of the groups R¹ through R⁴ and X as defined here above are combined in the dihydropyridine compound of formula I.

Excluded from the invention is the compound 2-methyl-5-oxo-7-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile.

The disclaimer relates to CAS330674-72-1, available from commercial sources like Chembridge Corp, MicroChemistry Ltd, Ambinter, Asinex, Scientific Exchange Inc,
5 and ChemDiv Inc.

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

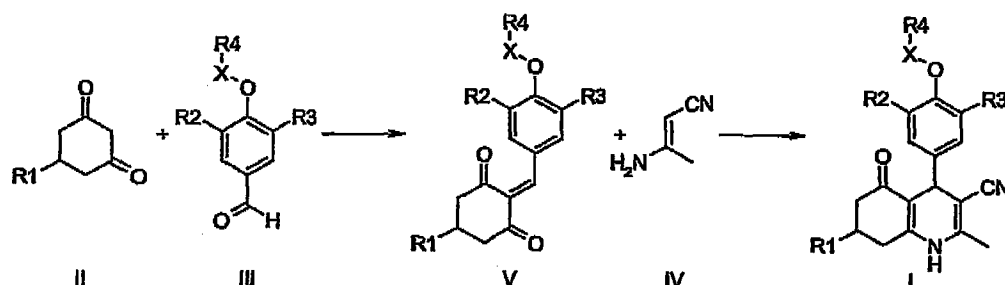
The 1,4-dihydropyridine derivatives I of the present invention can be prepared starting from cyclohexane-1,3-diones of general formula II, benzaldehydes of general formula
10 III and 3-aminocrotonitrile IV, in which R¹, R², R³, R⁴ and X are as previously defined, by the well-documented three component Hantzsch-type cyclo-condensation reaction.



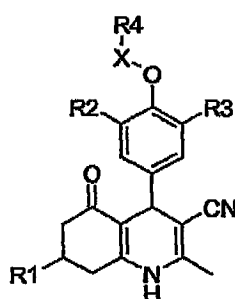
Related Hantzsch-type cyclo-condensation reactions can be found in: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 1481-1484, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2002) 1141-1156,
15 Synlett (2002) 89-92, Drug Dev. Res. 51 (2000) 233-243, J. Med. Chem. 42 (1999) 1422-1427, *ibid.* 5266-5271, *ibid.* 41 (1998) 2643-2650, 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,
20 (iso)propanol, ethanol, methanol or mixtures thereof.

Alternatively, compounds of general formula I can be synthesized by first reacting the cyclohexane-1,3-diones of formula II with benzaldehydes of formula III in the presence of a base such as, but not limited to, ammonium acetate and then reacting the intermediate 2-benzylidene-cyclohexane-1,3-dione of general formula V, in which R¹,

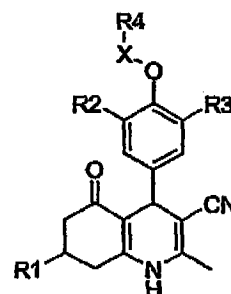
R^2 , R^3 , R^4 and X have the same meaning as previously defined, with 3-aminocrotonitrile IV.



Compounds of general formula I-a wherein $X = \text{bond}$ and $R^4 = \text{H}$, can be used to
 5 prepare compounds I-b-e by *O*-alkylation, *O*-(hetero)arylation, *O*-acylation or *O*-sulfonylation using standard conditions, well known to those skilled in the art.



I-a: $X = \text{bond}$, $R^4 = \text{H}$

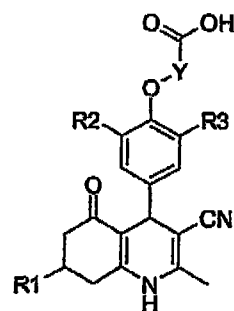


I-b: $X = \text{CH}_2$, $R^4 = \text{as previously defined}$
 I-c: $X = \text{bond}$, $R^4 = \text{as previously defined}$
 I-d: $X = \text{C(O)}$, $R^4 = \text{as previously defined}$
 I-e: $X = \text{SO}_2$, $R^4 = \text{as previously defined}$

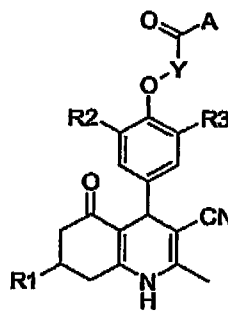
In a typical experiment, compounds I-a are reacted in a solvent, such as dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, ethanol,
 10 tetrahydrofuran, dioxane, toluene, 1-methyl-pyrrolidin-2-one or pyridine with an alkyl halide or acyl halide or acid anhydride or sulfonyl halide, or (hetero)aryl halide in the presence of a base such as, but not limited to, triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine (DiPEA), potassium carbonate, cesium carbonate or sodium hydride, optionally in the presence of a catalytic amount of potassium iodide or
 15 tetrabutylammonium iodide, and/or a Cu- or Pd-catalyst, to give *O*-alkylated, *O*-

(hetero)arylated, *O*-acylated or *O*-sulfonylated derivatives of formula I-b, I-c, I-d, and I-e, respectively.

- Compounds of formula I-f wherein $X = CH_2$ and $R^4 =$ alkyl acid derivative or (hetero)aryl acid derivative, obtained by base-mediated (*e.g.* NaOH) saponification of a corresponding alkyl ester, can be condensed with amines of general structure R^5, R^6NH or alcohols of general structure R^5OH using a coupling reagent such as diisopropyl carbodiimide (DIC), (3-dimethylaminopropyl)-ethyl-carbodiimide (EDCI), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (TBTU) or (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 to give compounds of formula I-g and I-h.



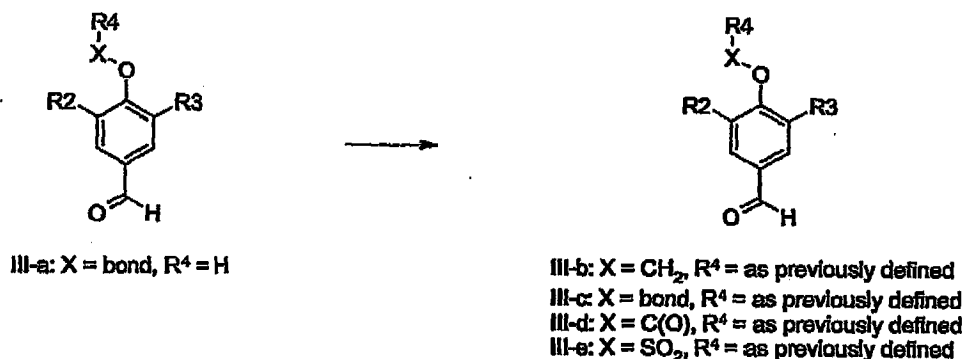
I-f: $Y = CH_2$ or $X-Ph$



I-g: $Y = X-Ph$, $A = NR^5, R^6$
I-h: $Y = CH_2$ or $X-Ph$, $A = OR^6$

- The substituted cyclohexane-1,3-diones of general formula II are commercially available or can be prepared by literature procedures known in the art. 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.

Benzaldehydes of general formula III also 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.



Alternatively, compounds III-a wherein $X = \text{bond}$ and $R^4 = H$ can be used to synthesize compounds III-b-e by *O*-alkylation, *O*-arylation, *O*-acylation or *O*-sulfonylation using the same standard conditions as described above for compounds I-a.

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.

For selecting active compounds testing at 10^{-5} M must result in an activity of more than 20% of the maximal activity when FSH is used as a reference. Another criterion might be the EC_{50} value which must be $< 10^{-5}$ M, preferably $< 10^{-7}$ M, even more preferably $< 10^{-9}$ M.

- 5 The skilled artisan will recognize that desirable EC_{50} values are dependent on the compound tested. For example, a compound with an EC_{50} which is less than 10^{-5} M is generally considered a candidate for drug selection. Preferably this value is lower than 10^{-7} M. However, a compound which has a higher EC_{50} , but is selective for the particular receptor, may be even a better candidate.
- 10 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,
15 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
20 Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition). Expression of receptor is attained by expression of the DNA encoding the desired protein. Techniques for site directed mutagenesis, ligation of additional sequences, PCR, and construction of suitable expression systems are all, by now, well known in the art. Portions, or all, of the DNA encoding the desired protein can be constructed synthetically using standard solid
25 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 hosts such as bacteria and eukaryotic hosts such as yeast, plant cells, insect cells,
30 mammalian cells, avian cells and the like.

19

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

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

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

In the alternative also competition binding assays may be performed.

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

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

- 25 The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a dihydropyridine 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
30 the recipients thereof. The pharmaceutical compositions may also comprise 2-methyl-

5-oxo-7-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile.

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

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

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

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

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

The invention further includes a pharmaceutical composition, as hereinbefore described, in combination with packaging material suitable for said composition, said packaging material including instructions for the use of the composition for the use as hereinbefore described.

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

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

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

A further aspect of the invention resides in the use of a dihydropyridine derivative compound having the general formula I for the manufacture of a medicament to be
20 used for the treatment of disorders responsive to FSH receptor mediated pathways, preferably for the treatment of infertility.

The invention is illustrated by the following examples.

Examples

25

Example 1

4-(3-Bromo-4-ethoxy-5-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

22

a) 4-(3-Bromo-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

A mixture of 5-phenylcyclohexane-1,3-dione (0.51 g), 3-bromo-5-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde (0.62 g) and 3-aminocrotonitrile (0.22 g) in 20 mL absolute
5 ethanol was stirred at 75 °C for 3 h. The reaction mixture was concentrated and the title compound was obtained as a off-white solid after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (3/7, v/v), R_f = 0.36).

Yield: 0.95 g. MS-ESI: $[M-H]^-$ = 463/465.

10 b) 4-(3-Bromo-4-ethoxy-5-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

A mixture of the product of step a (15 mg), ethyl iodide (6.4 μ L), sodium hydride (2.6 mg, 60% in oil) and tetrabutylammonium iodide (1.2 mg) in 0.5 mL of NMP was
15 stirred at 80 °C for 2 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phases were concentrated and the title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (1/4, v/v), R_f = 0.52).

Yield: 2.2 mg. MS-ESI: $[M-H]^-$ = 491/493.

20 **Example 2**

4-(3-Bromo-4-cyclohexylmethoxy-5-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 1b, starting from the product of example 1a (15 mg) and bromomethylcyclohexane (12 μ L).

25 Yield: 12 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.59. MS-ESI: $[M-H]^-$ = 559/561.

Example 3

4-[3-Bromo-5-methoxy-4-(3-methylbutoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 1b, starting from the product
5 of example 1a (15 mg) and 1-iodo-3-methylbutane (4.7 µL).

Yield: 14 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.56. MS-ESI: $[M-H]^+ = 533/535$.

Example 4

4-[3-Bromo-4-(5-chlorothiophen-2-ylmethoxy)-5-methoxyphenyl]-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

A mixture of the product of example 1a (15 mg), 2-chloro-5-chloromethylthiophene (4.3 µL) and cesium carbonate (21 mg) in 1 mL of dioxane was stirred at 80 °C for 4 h. The reaction mixture was concentrated and the title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (3/7, v/v), $R_f = 0.38$).

15 Yield: 4.7 mg. MS-ESI: $[M-H]^+ = 593/595/597$.

Example 5

[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-methoxyphenoxy]-acetic acid methyl ester

20 The title compound was obtained analogously to example 4, starting from the product of example 1a (0.47 g) and bromoacetic acid methyl ester (1.0 mL).

Yield: 0.32 g. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.46. MS-ESI: $[M-H]^+ = 535/537$.

Example 6

25 3-Methoxybenzoic acid 2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-methoxyphenyl ester

The title compound was obtained analogously to example 4, starting from the product of example 1a (15 mg) and 3-methoxy-benzoyl chloride (5.4 µL).

24

- 18 -

Yield: 7.4 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.48. MS-ESI: $[M-H]^- = 597/599$.

Example 7

5 4-[3-Bromo-4-(3-cyanobenzyloxy)-5-methoxyphenyl]-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 4, starting from the product of example 1a (15 mg) and 3-bromomethylbenzonitrile (7.6 mg).

Yield: 15 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.51. MS-ESI: $[M-H]^- = 578/580$.

10 **Example 8**

4-[3-Bromo-5-methoxy-4-(naphthalen-2-ylmethoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 4, starting from the product of example 1a (15 mg) and 2-bromomethylnaphthalene (8.6 mg).

15 Yield: 11 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.60. MS-ESI: $[M-H]^- = 603/605$.

Example 9

Phenylmethanesulfonic acid 2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-methoxyphenyl ester

20 A mixture of the product of example 1a (15 mg), phenylmethanesulfonyl chloride (9.2 mg) and triethylamine (9.4 μ L) in 1 mL of dichloromethane was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated and the title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (1/4, v/v), $R_f = 0.41$).

25 Yield: 15 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 619/621$.

25

- 19 -

Example 10

Thiophene-2-sulfonic acid 2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-methoxyphenyl ester

The title compound was obtained analogously to example 9, starting from the product
5 of example 1a (15 mg) and thiophene-2-sulfonyl chloride (8.8 mg).

Yield: 20 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.30. MS-ESI: $[M-H]^-$ = 611/613.

Example 11

4-[3,5-Dibromo-4-(3-methoxybenzyloxy)-phenyl]-7-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

a) 3,5-dibromo-4-(3-methoxybenzyloxy)-benzaldehyde

A mixture of 3,5-dibromo-4-hydroxybenzaldehyde (0.28 g), 1-bromomethyl-3-methoxybenzene (0.15 mL), potassium carbonate (0.29 g) and potassium iodide (42
15 mg) in 10 mL absolute ethanol was stirred at 80 °C for 2 days. The reaction mixture was concentrated and the title compound was obtained as a off-white solid after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (3/7, v/v)), R_f = 0.51).

Yield: 0.24 g. MS-ESI: $[M-H]^-$ = 463/465. 1H NMR ($CDCl_3$): δ = 9.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.18 (bs, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

20

b) 4-[3,5-Dibromo-4-(3-methoxybenzyloxy)-phenyl]-7-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 5-ethylcyclohexane-1,3-dione (8.5 mg) and the product of step a (24 mg).

25 Yield: 26 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (3/7, v/v)) = 0.40. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 585/587/589.

26

- 20 -

Example 12

4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[2-(3-nitrophenyl)-2-oxoethoxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

- 5 a) 4-(3-Bromo-5-ethoxy-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (0.15 g).

Yield: 0.15 g. R_f (heptane/ethyl acetate (4/6, v/v)) = 0.18. MS-ESI: $[M+H]^+ = 479/481$.

10

- b) 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[2-(3-nitrophenyl)-2-oxoethoxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 4, starting from the product of step a (15 mg) and 2-bromo-1-(3-nitrophenyl)-ethanone (8.4 mg).

- 15 Yield: 14 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.58. MS-ESI: $[M+H]^+ = 642/644$.

Example 13

3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-methoxyphenoxy-methyl]-N-thiophen-2-ylmethylbenzamide

20

- a) 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-methoxyphenoxy-methyl]-benzoic acid methyl ester

The title compound was obtained analogously to example 4, starting from the product of example 1a (0.35 g) and 3-bromomethylbenzoic acid methyl ester (0.18 g).

- 25 Yield: 0.35 g. R_f (heptane/ethyl acetate (3/7, v/v)) = 0.34. MS-ESI: $[M+H]^+ = 613/615$.

b) 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-methoxyphenoxy-methyl]-benzoic acid

A solution of the product of step a (0.35 g) was dissolved in 20 mL of dioxane/ water (7/3, v/v) and 2 mL of 2 M NaOH in water was added. The reaction mixture was stirred for 5 days at room temperature. The reaction mixture was poured into water and acidified with 2 M HCl in water to pH 2 and was extracted several times with ethyl acetate. The organic phases were washed with water and saturated brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the title compound.

Yield: 0.35 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 599/601.

c) 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-methoxyphenoxy-methyl]-N-thiophen-2-ylmethylbenzamide

To a solution of the product of step b (20 mg) in 2 mL of dichloromethane were added EDCI (7.0 mg), DiPEA (7 µL) and 2-thiophenemethylamine (4.1 µL) and the reaction mixture was stirred for 3 h. at room temperature. The reaction mixture was concentrated and the title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (1/4, v/v), R_f = 0.78).

Yield: 11 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 694/696.

20 **Example 14**

3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-methoxyphenoxy-methyl]-benzoic acid 2-morpholin-4-ylethyl ester

To a solution of the product of example 13b (20 mg) in 2 mL of dichloromethane were added TBTU (12 mg), DiPEA (7 µL) and 2-morpholin-4-ylethanol (4.8 µL) and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated and the title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (1/4, v/v), R_f = 0.48).

Yield: 11 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 694/696.

Example 15**4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[3-(piperidine-1-carbonyl)-benzyloxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile****5 a) 3-(2-Bromo-6-ethoxy-4-formylphenoxy)methyl)-benzoic acid methyl ester**

3-Bromomethylbenzoic acid methyl ester (0.77 g), K₂CO₃ (1.0 g) and a catalytic amount of *n*-Bu₄NI were added to a solution of 5-bromo-3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (0.75 g) in 10 mL DMF and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 1 h. A solution of 3% citric acid in water was added and the reaction mixture
10 was extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (1/4, v/v), R_f = 0.25).

Yield: 1.08 g. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9.84 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.02 (bd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.94 (s, 3H),
15 1.51 (t, 3H).

b) 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxy)methyl]-benzoic acid methyl ester

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from the product
20 of step a (0.26 g).

Yield: 0.27 g. R_f (heptane/ethyl acetate (3/7, v/v)) = 0.34. MS-ESI: [M+H]⁺ = 613/615.

c) 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxy)methyl]-benzoic acid

25 The title compound was obtained analogously to example 13b, starting from the product of step b (0.27 g).

Yield: 0.27 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 599/601.

d) 4-{3-Bromo-5-ethoxy-4-[3-(piperidine-1-carbonyl)-benzyloxy]-phenyl}-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 13c, starting the product of step c (20 mg) and piperidine (3.9 μ L).

- 5 Yield: 15 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.25. MS-ESI: $[M+H]^+ = 680/682$.

Example 16

Glycine, N-3-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxymethyl]benzoyl, methyl ester

- 10 The title compound was obtained analogously to example 13c, starting from the product of example 15c (20 mg) and glycine methyl ester hydrochloride (4.9 mg).

Yield: 9.9 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (3/7, v/v)) = 0.16. MS-ESI: $[M+H]^+ = 684/686$.

15 **Example 17**

3-[2-Bromo-4-(3-cyano-7-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxymethyl]-benzoic acid methyl ester

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 5-ethylcyclohexane-1,3-dione (0.25 g) and the product of 15a (0.64 g).

- 20 Yield: 0.45 g. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.25. MS-ESI: $[M+H]^+ = 579/581$.

Example 18

3-[2-Bromo-4-(3-cyano-7-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxymethyl]-benzoic acid

- 25 The title compound was obtained analogously to example 13b, starting from the product of example 17 (0.43 g).

Yield: 0.38 g. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.17. MS-ESI: $[M+H]^+ = 563/565$.

30

Example 19**3-[2-Bromo-4-(3-cyano-7-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxyethyl]-N-tert-butylbenzamide**

To a solution of the product of example 18 (0.35 g) in 10 mL of dichloromethane were
5 added *tert*-butylamine (0.12 mL), DIPEA (0.39 mL) and HATU (0.30 g) and the
reaction mixture was stirred at 35 °C for 3 h. A solution of 3% citric acid in water was
added and the obtained mixture was extracted several times with ethyl acetate. The
organic phases were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated.
The title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel,
10 heptane/ethyl acetate (1/4, v/v), R_f = 0.34).

Yield: 0.28 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 620/622.

Example 20**3-[2-Bromo-4-(3-cyano-7-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxyethyl]-N-cyclohexylbenzamide**

The title compound was prepared analogously to example 13c, starting from the
product of example 18 (20 mg) and cyclohexylamine (4.9 µL).

Yield: 7.9 mg. R_f (silica gel, heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.43. MS-ESI: [M+H]⁺
= 646/648.

20

Example 21**3-[2-Bromo-4-(3-cyano-7-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxyethyl]-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-benzamide**

The title compound was prepared analogously to example 13c, starting from the
25 product of example 18 (20 mg) and 4-(2-aminoethyl)-morpholine (5.5 µL).

Yield: 15 mg. R_f (dichloromethane/methanol (95/5, v/v)) = 0.22. MS-ESI: [M+H]⁺ =
677/679.

31

Example 224-[3-iodo-5-methoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile5 a) 3-Iodo-5-methoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-benzaldehyde

The title compound was obtained analogously to example 15a, starting from 4-hydroxy-3-iodo-5-methoxybenzaldehyde (0.70 g) and 1-bromomethyl-3-methoxybenzene (0.39 mL).

Yield: 0.56 g. R_f (heptane/ethyl acetate (4/6, v/v)) = 0.42. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 9.83 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.16 (bs, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (dd, 10 1H), 5.14 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

b) 4-[3-iodo-5-methoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

15 The title compound was prepared analogously to example 1a, starting from the product of step a (24 mg).

Yield: 17 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (1/4, v/v)) = 0.59. MS-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^- = 631$.

Example 2320 4-[3-Bromo-4-(2-chloro-3-methoxybenzyloxy)-5-ethoxyphenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The starting material was obtained according to the method described by McCarthy et al. (J. Org. Chem. 1986 (29) 1586):

25 a) 2-Chloro-3-methoxybenzaldehyde

At -40°C *n*-butyl lithium (6.25 mL, 1.6 M in hexane) was added to a solution of *N,N,N'*-trimethylethylenediamine (1.27 mL) in 10 mL tetrahydrofuran. After 15 min. the reaction mixture was cooled to -70°C and a solution of 3-methoxybenzaldehyde

(1.22 mL) in 5 mL of tetrahydrofuran was added. The reaction mixture was allowed to warm to 0 °C and was cooled again to -70 °C and *n*-butyl lithium (6.25 mL, 1.6 M in hexane) was added. The reaction mixture was allowed to warm to 10 °C and was cooled again to -30 °C before it was added to a solution of hexachloroethane (7.10 g) in 10 mL tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred for 2 h. at room temperature, poured into 20 mL 10% HCl in water and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with saturated brine, dried on MgSO₄ and concentrated. The title product was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (75/25, v/v), R_f = 0.38), followed by crystallisation from heptane.

Yield: 1.06 g. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 10.46 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.96 (s, 3H).

b) 2-Chloro-1-chloromethyl-3-methoxybenzene

At 0 °C a solution of the product of step a (1.00 g) in 5 mL of tetrahydrofuran was added to a suspension of lithium aluminium hydride (0.34 g) in 5 mL of tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and water (0.35 mL) in 5 mL tetrahydrofuran was added at 0 °C, followed by 2 M sodium hydroxide in water (0.70 mL) and water (0.70 mL). The obtained white suspension was stirred for 0.5 h. and filtered. The colourless oil obtained after concentration of the filtrate was dissolved in 10 mL of 1,2-dichloropropane and thionyl chloride (1.5 mL) was added. The reaction mixture was refluxed overnight and concentrated. The title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate (75/25, v/v), R_f = 0.43) as a yellow oil, that crystallised on standing.

Yield: 0.80 g. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.24 (t, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

c) 3-Bromo-4-(2-chloro-3-methoxybenzyloxy)-5-ethoxybenzaldehyde

The title compound was obtained analogously to example 15a, starting from the product of step b (0.42 g) and 5-bromo-3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (0.49 g).

Yield: 0.56 g. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 9.85 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.15 (quar., 2H), 3.93 (s, 3H), 1.44 (t, 3H).

5 d) 4-[3-Bromo-4-(2-chloro-3-methoxybenzyloxy)-5-ethoxyphenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 5-propylcyclohexane-1,3-dione (21 mg) and the product of step c (53 mg).

Yield: 60 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (4/6, v/v)) = 0.19. MS-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 597/599/601.

Example 24

Glycine, N-3-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxyethyl]benzoyl, methyl ester

15 a) 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxyethyl]-benzoic acid methyl ester

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 5-propylcyclohexane-1,3-dione (0.95 g) and the product of example 15a (2.4 g).

20 Yield: 3.0 g. R_f (heptane/ethyl acetate (1/1, v/v)) = 0.20. MS-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 591/593.

b) 3-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxyethyl]-benzoic acid

The title compound was obtained analogously to example 13b, starting from the product of step a (3.0 g).

Yield: 3.0 g. MS-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 577/579.

c) Glycine, N-3-[2-bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxymethyl]benzoyl, methyl ester

The title compound was obtained analogously to example 14, starting from the product of step b (90 mg) and glycine methyl ester hydrochloride (64 mg). Purification was accomplished via preparative HPLC (Luna C18 [5 μ m], flow: 20 ml min⁻¹, 0→90% CH₃CN, 1% TFA).

Yield: 59 mg. R_f (CH₂Cl₂/MeOH (95/5, v/v)) = 0.54. MS-ESI: [M+H]⁺ = 650/652.

Example 25

10 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-phenyl]-7-(4-chlorophenyl)-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

a) 3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-benzaldehyde

The title compound was obtained analogously to example 15a, starting from 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (0.75 g) and 1-bromomethyl-3-methoxybenzene (0.48 mL).

Yield: 0.91 g. R_f (heptane/ethyl acetate (2/1, v/v)) = 0.43. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9.83 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.16 (quar., 2H), 3.83 (s, 3H), 1.56 (t, 3H).

20

b) 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-phenyl]-7-(4-chlorophenyl)-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 5-(4-chlorophenyl)-cyclohexane-1,3-dione (22 mg) and the product of step a (37 mg).

25 Yield: 32 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (3/7, v/v)) = 0.19. MS-ESI: [M+H]⁺ = 633/635/637.

Example 26

4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-phenyl]-7-furan-2-yl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 5-furan-2-ylcyclohexane-1,3-dione (18 mg) and the product of example 25a (37 mg).

Yield: 37 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (3/7, v/v)) = 0.24. MS-ESI: $[M+H]^+ = 589/591$.

Example 27

4-[3,5-Dimethoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

a) 3,5-Dimethoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-benzaldehyde

The title compound was obtained analogously to example 15a, starting from 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyde (0.91 g) and 1-bromomethyl-3-methoxybenzene (0.75 mL).

Yield: 1.42 g light-yellow oil. R_f (heptane/ethyl acetate (1/1, v/v)) = 0.40. 1H NMR ($CDCl_3$): δ = 9.86 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.09 (bs, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.82 (s, 3H).

b) 4-[3,5-Dimethoxy-4-(3-methoxybenzyloxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

The title product was obtained analogously to example 1a, starting from 5-propylcyclohexane-1,3-dione (11 mg) and the product of step a (21 mg).

Yield: 22 mg. R_f (heptane/ethyl acetate (3/7, v/v)) = 0.21. MS-ESI: $[M+H]^+ = 503$; $[M+Na]^+ = 525$.

Example 28

4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-pyridinylmethoxy)phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile trifluoroacetic acid

5 a) 3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-pyridinylmethoxy)-benzaldehyde

The title compound was obtained analogously to example 15a, starting from 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (0.25 g) and 3-picoly chloride hydrochloride (0.16 g).

10 b) 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(3-pyridinylmethoxy)phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile trifluoroacetic acid

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 5-propylcyclohexane-1,3-dione (0.15 g) and the crude product of step a. The compound was purified by semi-preparative HPLC (Luna C18 [5 µm], flow: 20 ml min⁻¹,
15 10→90% CH₃CN, 0.1% TFA) and freeze-dried from a mixture of water and dioxane.

Yield: 0.25 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 536/538.

Example 29

20 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxy-methyl]-N-thiophen-2-ylmethylbenzamide

a) 4-(2-Bromo-6-ethoxy-4-formylphenoxy-methyl)-benzoic acid methyl ester

The title compound was obtained analogously to example 15a, starting from 4-bromomethylbenzoic acid methyl ester (3.7 g).

25 Yield: 6.4 g. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9.84 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.48 (t, 3H).

b) 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxy-methyl]-benzoic acid methyl ester

The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 5-propylcyclohexane-1,3-dione (2.5 g) and the product of step a (6.4 g).

Yield: 6.7 g. R_f (heptane/ethyl acetate (3/2, v/v)) = 0.20. MS-ESI: $[M-H]^- = 591/593$.

- 5 c) 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxy-methyl]-benzoic acid

The title compound was obtained analogously to example 13b, starting from the product of step b (6.7 g). The reaction mixture was stirred overnight at 50 °C.

Yield: 6.4 g. MS-ESI: $[M-H]^- = 577/579$.

10

- d) 4-[2-Bromo-4-(3-cyano-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-4-yl)-6-ethoxyphenoxy-methyl]-N-thiophen-2-ylmethylbenzamide

The title compound was obtained analogously to example 14, starting from the product of step c (0.10 g) and 2-thiophenemethylamine (52 μ L). Purification was accomplished
15 via preparative HPLC (Luna C18 [5 μ m], flow: 20 ml min⁻¹, 10→90% CH₃CN, 1% TFA).

Yield: 54 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 674/676$.

Example 30

- 20 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(4-nitrophenoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

- a) 4-(3-Bromo-4-hydroxy-5-ethoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

- 25 The title compound was obtained analogously to example 1a, starting from 3-bromo-5-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (2.0 g) and 5-propylcyclohexane-1,3-dione (1.3 g).

Yield: 3.6 g. MS-ESI: $[M-H]^- = 443/445$.

b) 4-(3-Bromo-4-mesyloxy-5-ethoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

A mixture of the crude product of step a (0.99 g), mesyl chloride (0.46 mL) and sodium hydroxide 0.32 g) in 4 mL of THF/water (1/1, v/v) was stirred at room temperature for 3 days. Water was added and the reaction mixture was extracted with dichloromethane. Crude title compound was obtained after concentration of the organic phases.

Yield: 1.0 g. MS-ESI: $[M-H]^- = 521/523$.

c) 4-[3-Bromo-5-ethoxy-4-(4-nitrophenoxy)-phenyl]-2-methyl-5-oxo-7-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile

A mixture of the product of step b (0.20 g), 1-fluoro-4-nitrobenzene (53 μ L) and cesium carbonate (0.22 g) was dissolved in dimethyl sulfoxide (1 mL) and stirred at 80 °C for 16 h. Dichloromethane was added and the reaction mixture was washed with a solution of 1% hydrochloric acid in water and with saturated brine. The organic phase was concentrated and the title compound was obtained after flash column chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate).

Yield: 0.19 g. MS-ESI: $[M-H]^- = 564/566$. 1H NMR ($CDCl_3$): $\delta = 8.17$ (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.91 (m, 3H), 5.95 (bs, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.04 (dq, 2H), 2.52 (dd, 1H), 2.42 (d, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (dd, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.20 (t, 3H), 0.92 (t, 3H).

20

Example 31

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

25 a) (5-Fluoro-2-nitro-phenyl)-methanol

To a solution of 5-fluoro-2-nitrobenzoic acid (4.58 g) in THF (50 mL) was added a 1 M solution of $BH_3 \cdot THF$ in THF (62 mL) while cooling with an ice-bath. The cooling bath was removed and stirring was continued for 1 h at ambient temperature, followed by refluxing for 4 h. The reaction mixture was cooled and MeOH was added to destroy the excess of borane. The mixture was concentrated and water and ethyl acetate were added to the residue. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated.

30

Yield: 4.3 g.

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

A mixture of the crude product of step a (1.5 g), thionyl chloride (1.94 ml) and a few drops of DMF in dichloromethane (30 ml) was stirred for 72 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in DMF (20 ml). To the remaining solution was added the compound described in example 30a (3.9 g), K₂CO₃ (6.1 g) and a small amount of tetra-n-butylammonium bromide (ca 50 mg). The mixture was stirred at 60 °C for 5h. Water and ethyl acetate were added, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic fractions were washed with brine, dried and concentrated. The residue was recrystallized from toluene.

Yield: 3.8 g

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

15

To a solution of the product of step b (3.8 g) in THF (110 ml) were added acetic acid (3.6 ml) and zinc dust (8.2 g). The suspension was heated for 1 h at 50 °C. The reaction mixture was filtered and concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with sat. NaHCO₃ and brine. The organic layer was separated, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The remaining solid was stirred with a small amount of ethyl acetate to give the title compound as a pale yellow solid after filtration.

Yield: 2.8 g

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

25

A solution of the compound described in step c (200 mg) and propionaldehyde (25 µl) in dichloromethane (5 ml) was stirred for 2 h. Then, acetic acid (81 µl) and sodium triacetoxyborohydride (300 mg) were added and the mixture was stirred for an additional 20h. A 2 M aqueous NaOH solution was added and stirring was continued for 15 min. The organic layer was washed with water and brine, dried and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained by purification of the residue by preparative HPLC (Luna C18 [5 µm], flow: 20 ml min⁻¹, 10→90% CH₃CN, 0.1% TFA) and

30

freeze-drying from a mixture of water and dioxane. Some di-alkylated product could be isolated as well (see example 32).

Yield: 109 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 610/612$.

5 **Example 32**

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

Obtained from the reaction mixture of example 31d after preparative HPLC (Luna C18 [5 μ m], flow: 20 ml min⁻¹, 10→90% CH₃CN, 0.1% TFA) and freeze-drying from a
10 mixture of water and dioxane.

Yield: 12 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 652/654$.

Example 33

CHO-FSH *in vitro* bioactivity

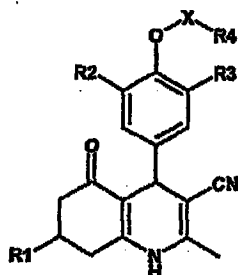
15 FSH activity of compounds were tested in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells stably transfected with the human FSH receptor and cotransfected with a cAMP responsive element (CRE) / promotor directing the expression of a firefly luciferase reporter gene. Binding of ligand to the Gs-coupled FSH receptor will result in an increase of cAMP, which in turn will induce an increased transactivation of the luciferase reporter
20 construct. The luciferase signal was quantified using a luminescence counter. For test compounds, EC₅₀ values (concentration of test compound causing half-maximal (50 %) stimulation) were calculated. For that purpose the software program GraphPad PRISM, version 3.0 (GraphPad software Inc., San Diego) was used.

Compounds of all examples had an activity (EC₅₀) of less than 10⁻⁵ M. The compounds
25 of examples 13, 16, 17, 19-21, 23, 26, 28, 31 and 32 showed an EC₅₀ of between 10⁻⁷ and 10⁻⁹ M. The compounds of examples 24 and 29 showed an EC₅₀ of less than 10⁻⁹ M.

41

Claims

1. A dihydropyridine derivative compound according to Formula 1,



Formula I

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein
 R¹ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl or phenyl, (1-5C)heteroaryl, both
 optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy,
 amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-
 4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)(di)alkylamino;
 10 R², R³ are independently (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-
 4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (3-4C)alkynyloxy, halogen;
 R⁴ is (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, (3-
 6C)cycloalkenyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl, (2-
 6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl or (6-10C)aryl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl, (1-
 15 9C)heteroaryl, (1-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl, the (hetero)aryl group optionally
 substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen,
 nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-
 4C)alkoxy, (1-4C)(di)alkylamino, and if R⁴ is phenyl in addition with (1-
 4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulfonyl, R⁵-oxycarbonyl, R⁵-carbonyl or R⁵, R⁶-
 20 aminocarbonyl;
 X is SO₂, CH₂, C(O) or X is absent, wherein if X is CH₂, R⁴ may furthermore be
 R⁵-oxycarbonyl or R⁵-carbonyl;
 R⁵, R⁶ is independently H, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-
 6C)cycloalkyl, (3-6C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocycloalkyl, (2-
 6C)heterocycloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-
 25 4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulfonyl, R⁵-oxycarbonyl, R⁵-carbonyl or R⁵, R⁶-aminocarbonyl;

42

- 36 -

- 4C)(di)alkylaminocarbonyl(1-4C)alkyl or (6-10C)arylaminocarbonyl(1-4C)alkyl, (1-9C)heteroarylaminocarbonyl(1-4C)alkyl, (6-10C)aryl, (1-9C)heteroaryl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl, (1-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl, the (hetero)aryl group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)(di)alkylamino or
- 5 R^5, R^6 in R^5, R^6 -aminocarbonyl may be joined in a (2-6C)heterocycloalkyl ring; with the proviso that the compound is not 2-methyl-5-oxo-7-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile.
- 10 2. The compound according to claim 1 wherein R^4 is phenyl optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)(di)alkylamino, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulfonyl, R^5 -oxycarbonyl, R^5 -carbonyl or R^5, R^6 -aminocarbonyl.
- 15 3. The compound according to claim 2 wherein the substituent of phenyl at R^4 is R^5, R^6 -aminocarbonyl, (1-4C)alkoxy and/or halogen.
4. The compound according to claim 3 wherein R^5, R^6 in R^5, R^6 -aminocarbonyl is (1-4C)(di)alkylamino.
5. The compound according to claim 3 wherein R^5 in R^5, R^6 -aminocarbonyl is (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl and R^6 is H.
- 20 6. The compound according to claim 3 wherein R^5 in R^5, R^6 -aminocarbonyl is (1-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl, the (hetero)aryl group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)(di)alkylamino or (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl and R^6 is H.
- 25 7. The compound according to claims 1-6 wherein X is CH_2 .
8. The compound according to claims 1-7 wherein R^1 is (1-6C)alkyl, phenyl or (1-5C)heteroaryl.
9. The compound of claims 1-8 wherein R^2, R^3 is halogen and/or (1-4C)alkoxy.
- 30 10. Compound according to claims 1-9 for use in therapy.

49

DERIVADOS DE DIHIDROPIRIDINA

La presente invención describe la preparación de miméticos de hormona de bajo peso molecular que tienen actividad selectivamente agonística en el receptor FSH

5

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

10

15 clínicamente, en combinación con LH para estimulación ovárica es decir hiperestimulación ovárica para fertilización in vitro (IVF) e inducción de ovulación en mujeres anovulatorias infértiles (Insler, V., Int. J. Fertility 33:85-97, 1988, Navot y Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3-13, 1988), así como también para infertilidad masculina e hipogonadismo.

20

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

25

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

25/45

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

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

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

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

R⁴ es alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6), alquinilo (C2-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquenilo (C3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), heterocicloalquilo (C2-6), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), arilo (C6-10), arilo (C6-10)alquilo (C1-4), heteroarilo (C1-9) o heteroarilo (C1-9)alquilo (C1-4).

5

Si X es CH₂, R⁴ puede ser adicionalmente R⁵-oxicarbonilo o R⁵-carbonilo.

Si R⁴ es fenilo, el fenilo puede, en adición a los sustituyentes para grupos arilo (C6-10) como se menciona en las definiciones, opcionalmente ser sustituido con

10 uno o más sustituyentes de los siguientes grupos:

alquiltio (C1-4), alquilsulfonilo (C1-4), R⁵-oxicarbonilo, R⁵-carbonilo o R⁵,R⁶-aminocarbonilo.

15 R⁵, R⁶ independientemente es H, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), heterocicloalquilo (C2-6), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), alcoxicarbonilo (C1-4)alquilo (C1-4), (di)alquilaminocarbonilo (C1-4)alquilo (C1-4), arilo (C6-10), heteroarilo (C1-9), arilo (C6-10)alquilo (C1-4), heteroarilo (C1-9)alquilo (C1-4), arilaminocarbonilo (C6-
20 10)alquilo (C1-4), heteroarilaminocarbonilo (C1-9)alquilo (C1-4) o R⁵,R⁶ se pueden unir en un anillo heterocicloalquilo (C2-6).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención modulan la función del receptor FSH y se puede utilizar para los mismos propósitos clínicos como el FSH
25 natural puesto que se comportan como los agonistas, con la ventaja que ellos pueden exhibir propiedades de estabilidad alterada y se pueden administrar en forma diferente.

28
48

Así, los agonistas del receptor FSH de la presente invención se pueden utilizar para tratar la infertilidad. Preferiblemente los compuestos de la presente invención se utilizan para activar el receptor FSH.

5

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 son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo.

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

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

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

20

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

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

49

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

El término cicloalquenilo (C3-6) significa un grupo cicloalquenilo que tiene de 3-6 átomos de carbono, tales como ciclopropenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

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

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

El término heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4) significa un grupo heterocicloalquilalquilo, el grupo heterocicloalquilo que tiene 2-6 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 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).

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

- 5 El término alqueniloxi (C2-4) significa un grupo alqueniloxi que tiene de 2-4 átomos de carbono, la porción alquenilo tiene el mismo significado como se definió previamente.

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

- 15 El término arilo (C6-10) significa un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6-10 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o indenilo, que se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), o (di)alquilamino (C1-4), las porciones alquilo tienen el mismo significado como se definió previamente. El grupo hidrocarburo aromático preferido es fenilo.

20

- El término heteroarilo (C1-9) significa un grupo aromático sustituido o no sustituido que tiene de 1-9 átomos de carbono, que al menos incluye un heteroátomo seleccionado de N, O y/o S, como tetrazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, (benzo)tienilo, (benzo)furilo, (iso)quinolinilo, tetrahidro(iso)quinolinilo, coumarinilo, 25 quinoxalinilo o indolilo. Los sustituyentes en el grupo heteroarilo (C1-9) se pueden seleccionar del grupo de sustituyentes listados para el grupo arilo (C6-10). Se

prefiere heteroarilo (C1-5). Si es factible el grupo heteroarilo (C1-9) se puede adherir por vía de un átomo de carbono o un heteroátomo,.

El término heteroarilo (C1-5) significa un grupo aromático sustituido o no sustituido que tiene de 1-5 átomos de carbono, que al menos incluye un heteroátomo seleccionado de N, O y/o S, como tetrazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tienilo o furilo, siendo más preferido furilo. Los grupos heteroarilo preferidos son tienilo, furilo y piridinilo. Los sustituyentes en el grupo heteroarilo (C1-5) se pueden seleccionar del grupo de sustituyentes listados para el grupo arilo (C6-10).

10

El término arilo (C6-10)alquilo (C1-4) significa un grupo arilalquilo, el grupo arilo que contiene 6-10 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente y el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente. Se prefiere más benciclo.

15

El término heteroarilo (C1-9)alquilo (C1-4) significa un grupo heteroarilalquilo, el grupo heteroarilo que contiene 1-9 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente y el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente.

20

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

25

El término alcoxicarbonilo (C1-4) significa un grupo alcoxicarbonilo (C1-4), el grupo alcoxi que contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado como se definió previamente. Se prefieren los grupos alcoxicarbonilo (C2-1)

52/58

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

5

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

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

El término sal farmacéuticamente aceptable representa aquellas sales que están, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y se proporcionan con una tasa de beneficio/riesgo
15 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
20 ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maléico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico, y similares. La función ácida se puede hacer reaccionar con una base mineral u orgánica, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido
25 de litio.

La invención también se relaciona con compuestos de fórmula I, en donde R^1 es alquilo (C1-6), fenilo o heteroarilo (C1-5), todos se sustituyen opcionalmente con los sustituyentes como se menciona en las definiciones. Más en particular, la invención se relaciona con compuestos en donde R^1 es alquilo (C1-4), fenilo o heteroarilo C4. La invención también se relaciona con compuestos en donde R^1 es n-propilo o furilo.

10

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

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

15

Otro aspecto de la invención es un compuesto en donde R^4 es fenilo, opcionalmente sustituido con los sustituyentes como se menciona en las definiciones. En otro aspecto la invención se relaciona con compuestos en donde R^4 es fenilo que se sustituye en las posiciones orto y/o meta. En aún otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula I en donde R^4 es fenilo, sustituido con R^5, R^6 -aminocarbonilo, alcoxi (C1-4) y/o halógeno. En aún otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos en donde R^5, R^6 - en R^5, R^6 aminocarbonilo es (di)alquilamino (C1-4), alcoxicarbonilo (C1-4)alquilo (C1-4). o heteroarilo (C1-9)alquilo (C1-4). En aún otro aspecto, al menos uno de R^5, R^6 - en R^5, R^6 aminocarbonilo es H.

20

25

En otro aspecto la invención se relaciona con compuestos en donde arilo (C6-10), aril (C6-10)alquilo (C1-4), heteroarilo (C1-9) o heteroarilo (C1-9)alquilo (C1-4) en R^4 no son sustituidos.

59

Todavía otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos en donde X=CH₂ y en el que R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido con los sustituyentes como se menciona en las definiciones.

5

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con compuestos en donde todas las definiciones específicas de los grupos R¹ a R⁴ y X como se definió aquí anteriormente se combinan en el compuesto dihidropiridina de fórmula I.

- 10 Se excluye de la invención el compuesto 2-metil-5-oxo-7-fenil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo.

La descripción se relaciona con CAS330674-72-1, disponible de fuentes comerciales como Chembridge Corp, MicroChemistry Ltd, Ambinter, Asinex,

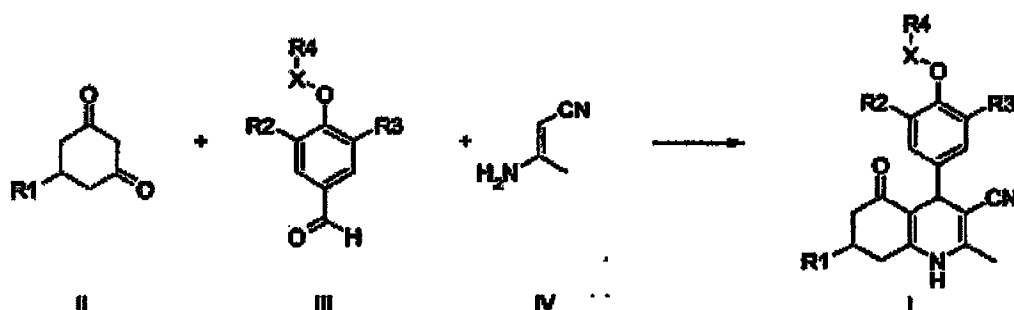
- 15 Scientific Exchange Inc, y ChemDiv Inc.

Los métodos adecuados para la preparación de los compuestos de la invención se bosquejan adelante.

- 20 Los derivados de 1,4-dihidropiridina I de la presente invención se pueden preparar partiendo de ciclohexano-1,3-dionas de fórmula general II, benzaldehídos de fórmula general III y 3-aminocrotonitrilo IV, en los que R¹, R², R³, R⁴ y X son como se definió previamente, mediante la reacción de ciclo-condensación tipo Hantzsch de tres componentes bien documentada.

25

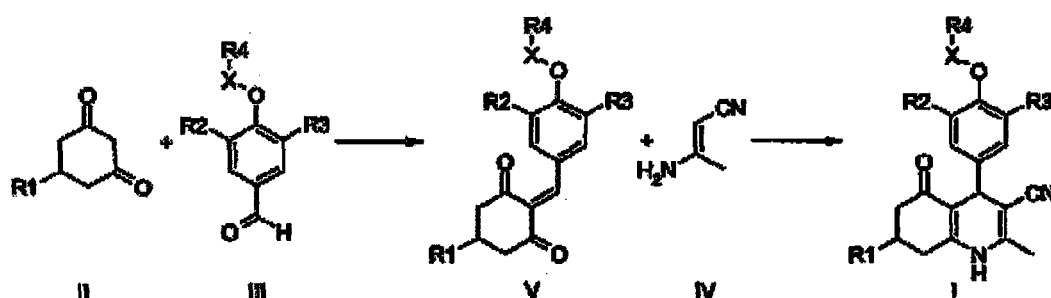
555



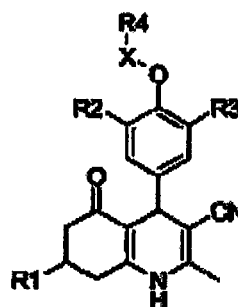
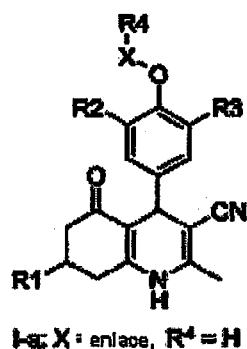
Las reacciones de ciclo-condensación tipo Hantzsch relacionadas se pueden encontrar en: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 1481-1484, J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1 (2002) 1141-1156, Synlett (2002) 89-92, Drug Dev. Res. 51 (2000) 233-243, J. Med. Chem. 42 (1999) 1422-1427, *ibid.* 5266 -5271, *ibid.* 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, (iso)propanol, etanol, metanol o mezclas de estos.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general I se pueden sintetizar al hacer reaccionar primero el ciclohexano-1,3-dionas de fórmula II con benzaldehídos de fórmula III en la presencia de una base tal como, pero no se limita a, acetato de amonio y luego hacer reaccionar el intermediario 2-bencilideno-ciclohexano-1,3-diona de fórmula general V, en los que R¹, R², R³, R⁴ y X tienen el mismo significado como se definió previamente, con 3-aminocrotonitrilo IV.

56 de



- Los compuestos de fórmula general I-a en donde X = enlace y R⁴ = H, se puede utilizar para preparar compuestos I-b-e por O-alquilación, O-(hetero)arilación, O-acilación o O-sulfonilación utilizando condiciones estándar, bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.



- I-b: X = CH₂, R⁴ = como se definió previamente**
I-c: X = enlace, R⁴ = como se definió previamente
I-d: X = C(O), R⁴ = como se definió previamente
I-e: X = SO₂, R⁴ = como se definió previamente

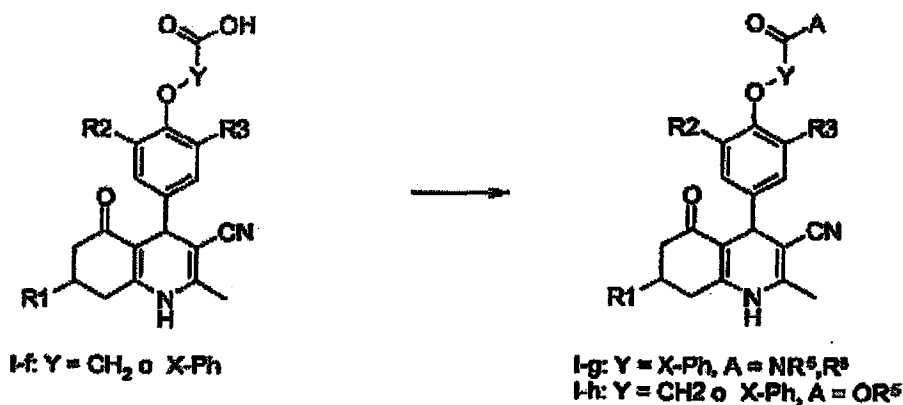
- En un experimento típico, los compuestos I-a se hacen reaccionar en un disolvente, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilo sulfóxido, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona o piridina con un haluro alquilo o haluro de acilo o anhídrido ácido o haluro de sulfonilo, o haluro de (hetero)arilo en la presencia de una base tal como, pero no se limita a, 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, y/o un catalizador de Cu o Pd,

57 57

para dar derivados O-alquilados, O-(hetero)arilados, O-acilados o O-sulfonilados de fórmula I-b, I-c, I-d, y I-e, respectivamente.

Los compuestos de fórmula I-f en donde $X = CH_2$ y $R =$ derivado ácido de alquilo o derivado ácido de (hetero)arilo, obtenido por saponificación mediada por una base (por ejemplo NaOH) de un éster de alquilo correspondiente, se puede condensar con aminas de estructura general R^5, R^6NH o alcoholes de estructura general R^5OH utilizando un agente de acoplamiento tal como diisopropilo carbodiimida (DIC), (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato 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 para dar los compuestos de fórmula I-g y I-h.

15

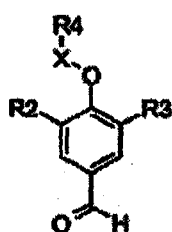


Las ciclohexano-1,3-dionas sustituidas de fórmula general II están disponibles comercialmente o se pueden preparar por los procedimientos de la literatura conocidos en la técnica. Ejemplos importantes se encuentran en: J. Med. Chem. 43 (2000) 4678-4693, Tetrahedron 56 (2000) 4753-4758, J. Med. Chem. 35 (1992)

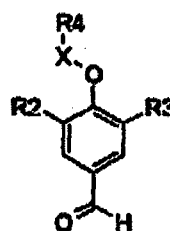
50

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.

Los benzaldehídos de fórmula general III también están disponibles
5 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)
10 120.



III-a: X = enlace, R⁴ = H



III-b: X = CH₂, R⁴ = como se definió previamente
III-c: X = enlace, R⁴ = como se definió previamente
III-d: X = C(O), R⁴ = como se definió previamente
III-e: X = SO₂, R⁴ = como se definió previamente

Alternativamente, los compuestos III-a en donde X = enlace y R⁴ = H se puede
15 utilizar para sintetizar los compuestos III-b-e por O-alkilación, O-arilación, O-
acilación o O-sulfonilación utilizando las mismas condiciones estándar como se
describió anteriormente para los compuestos I-a.

Los compuestos de la presente invención poseen por lo menos dos átomos de
20 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,

59 5

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

10

Para seleccionar los compuestos activos que se ensayan en 10^{-5} M debe resultar en una actividad de más del 20% de la actividad máxima cuando se utiliza el FSH como una referencia. Otro criterio puede ser el valor EC_{50} que debe ser $<10^{-5}$ M, preferiblemente $<10^{-7}$ M, aún más preferiblemente $<10^{-9}$ M.

15

El experto en la técnica reconocerá que los valores EC_{50} deseables son dependientes del compuesto ensayado. Por ejemplo, un compuesto con un EC_{50} que menor de 10^{-5} M se considera generalmente un candidato para selección de droga. Preferiblemente este valor es menor que 10^{-7} M. Sin embargo, un compuesto que tiene un EC_{50} , pero es selectivo para el receptor particular, puede ser aún un mejor candidato.

20

Los métodos para determinar la unión del receptor, así como también los ensayos en 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

25

b0/6

compuesto a ser ensayado y se mide la respuesta de unión o estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

- Para medir una respuesta funcional, el ADN aislado que codifica el gen receptor
- 5 FSH, preferiblemente el receptor humano, se expresan en células anfitrionas adecuadas. Tal una célula puede ser la célula de Ovario de Hámster Chino, pero también son adecuadas otras células. Preferiblemente las células son de origen de mamífero (Jia et al, MoLEndocrin., 5:759-776, 1991).
- 10 Los Métodos para construir las líneas celulares que expresan FSH recombinante son bien conocidas en la técnica (Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition). La Expresión del receptor se obtiene por la expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas para mutagénesis dirigida al sitio, ligación de
- 15 secuencias adicionales, PCR, y construcción de sistemas de expresión adecuados son todos, por ahora, bien conocidos en la técnica. Las porciones, o todo el ADN que codifica la proteína deseada se pueden construir sintéticamente utilizando técnicas de fase sólida estándar, preferiblemente para incluir sitios de restricción para facilidad de ligación. Los elementos de control adecuados para transcripción
- 20 y traducción de la secuencia de codificación incluida se pueden proporcionar para las secuencias de codificación de ADN. Como se sabe bien, los sistemas de expresión están ahora disponibles que son compatibles con una amplia variedad de anfitriones, incluyen anfitriones procarióticos tales como bacterias y anfitriones eucarióticos tales como levadura, células de plantas, células de insectos, células
- 25 de mamíferos, células de aves y similares.

b1 61

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

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

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

10

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

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

20

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

25

elemento de respuesta que reacciona para cambiar los niveles del cAMP. Los genes indicadores adecuados son por ejemplo, LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína verde fluorescente. Los principios de tales ensayos de transactivación se conocen bien en la técnica y se describen por ejemplo en

5 Stratowa, Ch., Himmler, A. y Czernilofsky, A.P., (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6:574.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un derivado de dihidropiridina o sales farmacéuticamente

10 aceptables de esta que tienen la fórmula general I en una mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no nocivos a los receptores de este. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender 2-metil-5-oxo-7-fenil-4-

15 (3,4,5-trimetoxifeil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo.

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

20

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

25 Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención se puede presentar en recipientes de dosis unitarias o multi dosis, por ejemplo, líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en ampollas y

63/63

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.

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

15

- 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
- 20 los que el agente activo de la invención se puede administrar como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas des estos, utilizados en cantidades adecuadas. Para la administración parenteral, se pueden utilizar suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes
- 25 humectantes farmacéuticamente aceptables, tal como propilenglicol o butilenglicol.

69/64

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

5

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

10

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.

20

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

25

Un aspecto adicional de la invención reside en el uso de un compuesto derivado de hidropiridina que tiene la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para ser utilizado para el tratamiento de trastornos sensibles a las rutas mediadas por el receptor FSH, preferiblemente para el tratamiento de la infertilidad.

b3 65

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

La proporción diastereomérica (proporción diast.) se determina si la separación de
5 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.

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

15 Ejemplos

Ejemplo 1

4-(3-Bromo-4-etoxi-5-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-
hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

20

a) 4-(3-Bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-
hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 5-fenilciclohexano-1,3-diona (0.51 g), 3-bromo-5-metoxi-4-
25 hidroxibenzaldehído (0.62 g) y 3-aminocrotonitrilo (0.22 g) en 20 mL de etanol
absoluto se agita a 75° C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra y el
compuesto del título se obtiene como un sólido blancuzco después de

6686

cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (3/7, v/v), R_f = 0.36).

Rendimiento: 0.95 g. MS-ESI: $[M-H]^+ = 463/465$.

5

b) 4-(3-Bromo-4-etoxi-5-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del producto de la etapa a (15 mg), yoduro etilo (6.4 μ L), hidruro de sodio (2.6 mg, 60% en aceite) y yoduro de tetrabutilamonio (1.2 mg) en 0.5 mL de NMP se agita a 80 °C durante 2 h. Se agrega agua y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentran y el compuesto del título se obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), R_f = 0.52).

15 Rendimiento: 2.2 mg. MS-ESI: $[M-H]^+ = 491/493$.

Ejemplo 2

4-(3-Bromo-4-ciclohexilmetoxii-5-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

20

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1b, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y bromometilciclohexano (12 μ L).

Rendimiento: 12 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.59. MS-ESI: $[M-H]^+ = 559/561$.

25

Ejemplo 3

4-[3-Bromo-5-metoxi-4-(3-metilbutoxi)fenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1b, partiendo del
5 producto del ejemplo 1a (15 mg) y 1-yodo-3-metilbutano (4.7 μ L).

Rendimiento: 14 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.56. MS-ESI: $[M-H]^+$ = 533/535.

10 **Ejemplo 4**

4-[3-Bromo-4-(5-clorotiofen-2-ilmetoxi)-5-metoxifenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla del producto del ejemplo 1a (15 mg), 2-cloro-5-clorometiltiofeno (4.3
15 μ L) y carbonato de cesio (21 mg) en 1 mL de dioxano se agita a 80° C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra y el compuesto del título se obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (3/7, v/v), R_f = 0.38). Rendimiento: 4.7 mg. MS-ESI: $[M-H]^+$ = 593/595/597.

20 **Ejemplo 5**

Éster de metilo de ácido [2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenoxi] -ácido acético

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 4, partiendo del
25 producto del ejemplo 1a (0.47 g) y éster de metilo de ácido bromoacético (1.0 mL).

Rendimiento: 0.32 g. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.46. MS-ESI: $[M-H]^+$ = 535/537.

Ejemplo 6

- 5 Éster de 2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8- hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenilo de ácido 3-metoxibenzoico

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y cloruro de 3-metoxi-benzoilo (5.4 μ L).

10

Rendimiento: 7.4 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.48. MS-ESI: $[M-H]^+$ = 597/599.

Ejemplo 7

- 15 4-[3-Bromo-4-(3-cianobenciloxi)-5-metoxifenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y 3-bromometilbenzonitrilo (7.6 mg).

20

Rendimiento: 15 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.51. MS-ESI: $[M-H]^+$ = 578/580.

Ejemplo 8

- 25 4-[3-Bromo-5-metoxi-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

09/6

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y 2-bromometilnaftaleno (8.6 mg).

Rendimiento: 11 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.60. MS-ESI: $[M-H]^+$

5 = 603/605.

Ejemplo 9

Éster de 2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenilo de ácido fenilmetanosulfónico

10

Una mezcla del producto del ejemplo 1a (15 mg), cloruro de fenilmetanosulfonilo (9.2 mg) y trietilamina (9.4 μ L) en 1 mL de diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra y el compuesto del título se obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, 15 heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), R_f = 0.41). Rendimiento: 15 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 619/621.

Ejemplo 10

Éster de 2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenilo de ácido tiofeno-2-sulfónico

20

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 9, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y cloruro de tiofeno-2-sulfonilo (8.8 mg).

25 Rendimiento: 20 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.30. MS-ESI: $[M-H]^+$ = 611/613.

7040

Ejemplo 11

4-[3,5-Dibromo-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-7-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

5

a) 3,5-dibromo-4-(3-metoxibenciloxi)-benzaldehído

Una mezcla de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzaldehído (0.28 g), 1-bromometil-3-metoxibenceno (0.15 mL), carbonato de potasio (0.29 g) y yoduro de potasio (42 mg) en 10 mL de etanol absoluto se agita a 80° C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentra y el compuesto del título se obtiene como un sólido blancuzco después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)), R_f = 0.51).

15 Rendimiento: 0.24 g. MS-ESI: $[M-H]^+$ = 463/465. 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 9.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.18 (bs, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

b) 4-[3,5-Dibromo-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-7-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

20

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-etilciclohexano-1,3-diona (8.5 mg) y el producto de la etapa a (24 mg).

25 Rendimiento: 26 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0.40. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 585/587/589.

7/1/11

Ejemplo 12

4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[2-(3-nitrofenil)-2-oxoetoxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

- 5 a) 4-(3-Bromo-5-etoxi-4-hidroxifenil)-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (0.15 g).

10

Rendimiento: 0.15 g. R_f (heptano/acetato de etilo (4/6, v/v)) = 0.18. MS-ESI: $[M+H]^+ = 479/481$.

- b) 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[2-(3-nitrofenil)-2-oxoetoxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo
- 15

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto de la etapa a (15 mg) y 2-bromo-1-(3-nitrofenil)-etanona (8.4 mg).

- 20 Rendimiento: 14 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.58. MS-ESI: $[M+H]^+ = 642/644$.

Ejemplo 13

- 25 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenoximetil]-N-tiofen-2-ilmetilbenzamida

a) Éster de metilo de ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenoximetil]-benzoico

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto del ejemplo 1a (0.35 g) y éster de metilo 3-bromometilbenzoico (0.18 g).

Rendimiento: 0.35 g. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0.34. MS-ESI: $[M+H]^+ = 613/615$.

b) ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenoximetil]-benzoico

Una solución del producto de la etapa a (0.35 g) se disuelve en 20 mL de dioxano/agua (7/3, v/v) y se agrega 2 mL de NaOH 2 M en agua. La mezcla de reacción se agita durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se acidifica con HCl 2 M en agua a pH 2 y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina saturada, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan para dar el compuesto del título.

20

Rendimiento: 0.35 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 599/601$.

c) 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenoximetil]-N-tiofen-2-ilmetilbenzamida

25

A una solución del producto de la etapa b (20 mg) en 2 mL de diclorometano se agregan EDCI (7.0 mg), DiPEA (7 μ L) y 2-tiofenometilamina (4.1 μ L) y la mezcla

97 43

de reacción se agita durante 3 h. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el compuesto del título se obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), $R_f = 0.78$).

5 Rendimiento: 11 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 694/696$.

Ejemplo 14

10 Éster de 2-morfolin-4-iletano de ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenoximetil]-benzoico

A una solución del producto del ejemplo 13b (20 mg) en 2 mL de diclorometano se agregan TBTU (12 mg), DiPEA (7 μ L) y 2-morfolin-4-iletanol (4.8 μ L) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el compuesto del título se obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), $R_f = 0.48$).

Rendimiento: 11 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 694/696$.

20 Ejemplo 15

4-[3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(piperidina-1-carbonil)-benciloxi]-fenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

25 a) Éster de metilo de ácido 3-(2-Bromo-6-etoxi-4-formilfenoximetil)-benzoico

79

Se agregan éster de metilo de ácido 3-Bromometilbenzoico (0.77 g), K_2CO_3 (1.0 g) y una cantidad catalítica de $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ a una solución de 5-bromo-3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (0.75 g) en 10 mL DMF y la mezcla de reacción se agita a 70° C durante 1 h. Se agrega una solución de 3% de ácido cítrico en agua y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. El compuesto del título se obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), R_f = 0.25).

10 Rendimiento: 1.08 g. $^1\text{HRMN}$ ($CDCl_3$): δ = 9.84 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.02 (bd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.51 (t, 3H).

b) Éster de metilo de ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinoloin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo del producto de la etapa a (0.26 g).

20 Rendimiento: 0.27 g. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0.34. MS-ESI: $[M+H]^+ = 613/615$.

c) ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

25

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 13b, partiendo del producto de la etapa b (0.27 g).

76 26

Éster de metilo de ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-7-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-etilciclohexano-1,3-diona (0.25 g) y el producto de 15a (0.64 g).

Rendimiento: 0.45 g. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.25. MS-ESI: $[M+H]^+ = 579/581$.

10 **Ejemplo 18**

Ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-7-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)6-etoxifenoximetil]-benzoico

15 El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 13b, partiendo del producto del ejemplo 17 (0.43 g).

Rendimiento: 0.38 g. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.17. MS-ESI: $[M+H]^+ = 563/565$.

20

Ejemplo 19

3-[2-Bromo-4-(3-ciano-7-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-N-terc-butilbenzamida

25

A una solución del producto del ejemplo 18 (0.35 g) en 10 mL de diclorometano se agregan terc-butilamina (0.12 mL), DiPEA (0.39 mL) y HATU (0.30 g) y la mezcla

de reacción se agita a 35° C durante 3 h. Se agrega una solución de 3% de ácido cítrico en agua y la mezcla obtenida se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre MgSO₄ y se concentran.

5

El compuesto del título se obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), R_f = 0.34).

Rendimiento: 0.28 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 620/622.

10

Ejemplo 20

3-[2-Bromo-4-(3-ciano-7-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-N-ciclohexilbenzamida

15

El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 13c, partiendo del producto del ejemplo 18 (20 mg) y ciclohexilamina (4.9 µL).

Rendimiento: 7.9 mg. R_f (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.43.

20 MS-ESI: [M+H]⁺ = 646/648.

Ejemplo 21

3-[2-Bromo-4-(3-ciano-7-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida

25

78 43

El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 13c, partiendo del producto del ejemplo 18 (20 mg) y 4-(2-aminoetil)-morfolina (5.5 µL).

Rendimiento: 15 mg. R_f (diclorometano/metanol (95/5, v/v)) = 0.22. MS-ESI:

5 $[M+H]^+ = 677/679$.

Ejemplo 22

4-[3-yodo-5-metoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-

10 hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

a) 3-yodo-5-metoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-benzaldehído

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 15a, partiendo de 4-
15 hidrox-3-yodo-5-metoxibenzaldehído (0.70 g) y 1-bromometil-3-metoxibenceno (0.39 mL).

Rendimiento: 0.56 g. R_f (heptano/acetato de etilo (4/6, v/v)) = 0.42. 1H RMN (CDCl₃): δ = 9.83 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.16 (bs, 1H),
20 7.09 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

b) 4-[3-yodo-5-metoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

25 El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 1a, partiendo del producto de la etapa a (24 mg).

Rendimiento: 17 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0.59. MS-ESI: $[M-H]^-$ = 631.

Ejemplo 23

5

4-[3-Bromo-4-(2-cloro-3-metoxibenciloxi)-5-etoxifenil]-2-metil-5-oxo-7-propi-
1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

El material de partida se obtiene de acuerdo con el método descrito por McCarthy
10 et al. (J. Org. Chera 1986 (29) 1586):

a) 2-Cloro-3-metoxibenzaldehído

Se agrega a -40°C *n*-butil litio (6.25 mL, 1.6 M en hexano) a una solución de
15 *N,N,N'*-trimetiletilenodiamina (1.27 mL) en 10 mL de tetrahidrofurano. Después de
15 min. La mezcla de reacción se enfría a -70°C y se agrega una solución de 3-
metoxibenzaldehído (1.22 mL) en 5 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción
se le permite calentar a 0°C y luego se enfría a -70°C y se agrega *n*-butil litio
(6.25 mL, 1.6 M en hexano). La mezcla de reacción se le permite calentar a 10°C
20 y luego se enfría a -30°C antes se agrega a una solución de hexacloroetano (7.10
g) en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 2 h. a
temperatura ambiente, se vierte en 20 mL 10% de HCl en agua y se extrae varias
veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución
salina saturada, se seca en MgSO_4 y se concentra. El producto del título se
25 obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato
de etilo (75/25, v/v), R_f = 0.38), seguido por la cristalización de heptano.

Rendimiento: 1.06 g. ^1H RMN (CDCl_3): δ = 10.46 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.96 (s, 3H).

b) 2-Cloro-1-clorometil-3-metoxibenceno

5

Se agrega a 0° C una solución del producto de la etapa a (1.00 g) en 5 mL de tetrahidrofurano a una suspensión de hidruro de aluminio litio (0.34 g) en 5 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se agrega agua (0.35 mL) en 5 mL de tetrahidrofurano a 0° C, seguido por hidróxido de sodio 2 M en agua (0.70 mL) y agua (0.70 mL). La suspensión blanca obtenida se agita durante 0.5 h. y se filtra. El aceite incoloro se obtiene después de la concentración del filtrado se disuelve en 10 mL de 1,2-dicloropropano y se agrega cloruro de tionilo (1.5 mL). La mezcla de reacción se refluxe durante la noche y se concentra. El compuesto del título se obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (75/25, v/v), R_f = 0.43) como un aceite amarillo, que se cristaliza en reposo.

10

15

Rendimiento: 0.80 g. ^1H RMN (CDCl_3): δ = 7.24 (t, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

20

c) 3-Bromo-4-(2-cloro-3-metoxibenciloxi)-5-etoxibenzaldehído

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 15a, partiendo del producto de la etapa b (0.42 g) y 5-bromo-3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (0.49 g).

25

85-8

Rendimiento: 0.56 g. ^1H RMN (CDCl_3): δ = 9.85 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.15 (cuar., 2H), 3.93 (s, 3H), 1.44 (t, 3H).

5 d) 4-[3-Bromo-4-(2-cloro-3-metoxibenciloxi)-5-etoxifenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-propilciclohexano-1,3-diona (21 mg) y el producto de la etapa c (53 mg).

10

Rendimiento: 60 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (4/6, v/v)) = 0.19. MS-ESI: $[\text{M-H}]^-$ = 597/599/601.

Ejemplo 24

15

Glicina, N-3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]benzoilo, éster de metilo

20 a) Éster de metilo de ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-propilciclohexano-1,3-diona (0.95 g) y el producto del ejemplo 15a (2.4 g).

Rendimiento: 3.0 g. R_f (heptano/acetato de etilo (1/1, v/v)) = 0.20. MS-ESI: $[\text{M-H}]^-$ = 591/593.

25

228

b) Ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 13b, partiendo del
5 producto de la etapa a (3.0 g).

Rendimiento: 3.0 g. MS-ESI: [M-H]⁻ = 577/579.

c) Glicina, N-3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]benzoilo, éster de metilo
10

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 14, partiendo del
producto de la etapa b (90 mg) y clorhidrato de éster de metilo de glicina (64 mg).
La purificación se alcanza por vía de HPLC preparativo (Luna C18 [5 µm], flujo: 20
15 ml min⁻¹, 0- >90% de CH₃CN, 1% de TFA).

Rendimiento: 59 mg. R_t (CH₂Cl₂/MeOH (95/5, v/v)) = 0.54. MS-ESI: [M+H]⁺ = 650/652.

20 Ejemplo 25

4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-7-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

25 a) 3-Bromo-5-etoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-benzaldehído

83/13

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 15a, partiendo de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (0.75 g) y 1-bromometil-3-metoxibenceno (0.48 mL).

- 5 Rendimiento: 0.91 g. R_f (heptano/acetato de etilo (2/1, v/v)) = 0.43. 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 9.83 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.16 (cuar., 2H), 3.83 (s, 3H), 1.56 (t, 3H).

- b) 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-7-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxo-
10 1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-(4-clorofenil)-ciclohexano-1,3-diona (22 mg) y el producto de la etapa a (37 mg).

- 15 Rendimiento: 32 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0.19. MS-ESI: $[M+H]^+ = 633/635/637$.

Ejemplo 26

- 20 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-7-furan-2-il-2-metil-5-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-furano-2-ilciclohexano-1,3-diona (18 mg) y el producto del ejemplo 25a (37 mg).

25

Rendimiento: 37 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0.24. MS-ESI: $[M+H]^+ = 589/591$.

29/28

Ejemplo 27

4-[3,5-Dimetoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-

5 hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

a) 3,5-Dimetoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-benzaldehído

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 15a, partiendo de 4-

10 hidroxibenzaldehído (0.91 g) y 1-bromometil-3-metoxibenceno (0.75 mL).

Rendimiento: 1.42 g de aceite amarillo claro. R_f (heptano/acetato de etilo (1/1, v/v)) = 0.40. 1H RMN ($CDCl_3$): δ = 9.86 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.09 (bs,

15 1H), 7.04 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.82 (s, 3H).

b) 4-[3,5-Dimetoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

20 El producto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-propilciclohexano-1,3-diona (11 mg) y el producto de la etapa a (21 mg).

Rendimiento: 22 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0.21. MS-ESI:

$[M+H]^+ = 503$; $[M+Na]^+ = 525$.

25

Ejemplo 28

25

Ácido 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(3-piridinilmetoxi)fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo trifluoroacético

a) 3-Bromo-5-etoxi-4-(3-piridinilmetoxi)-benzaldehído

5

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 15a, partiendo de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (0.25 g) y clorhidrato de cloruro de 3-picolilo (0.16 g).

10 b) ácido 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(3-piridinilmetoxi)fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo trifluoroacético

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-propilciclohexano-1,3-diona (0.15 g) y el producto crudo de la etapa a. El
15 compuesto se purifica por HPLC semi-preparativo (Luna C18 [5 µm], flujo: 20 ml min⁻¹, 10→ 90% de CH₃CN₃ 0.1 % de TFA) y se seca por congelamiento a partir de una mezcla de agua y dioxano.

Rendimiento: 0.25 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 536/538.

20

Ejemplo 29

4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-N-tiofen-2-ilmetilbenzamida

25

a) éster de metilo de ácido 4-(2-Bromo-6-etoxi-4-formilfenoximetil)-benzoico

26

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 15a, partiendo de éster de metilo de ácido 4-bromometilbenzoico (3.7 g).

Rendimiento: 6.4 g. ^1H RMN (CDCl_3): δ = 9.84 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.65 (d, 1H),
5 7.61 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.93 (s_3 3H)₃ 1.48 (t, 3H).

b) éster de metilo de ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

10 El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-propilciclohexano-1,3-diona (2.5 g) y el producto de la etapa a (6.4 g).

Rendimiento: 6.7 g. R_f (heptano/acetato de etilo (3/2, v/v)) = 0.20. MS-ESI: $[\text{M-H}]^-$ = 591/593.

15

c) ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 13b, partiendo del
20 producto de la etapa b (6.7 g). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 50° C.

Rendimiento: 6.4 g. MS-ESI: $[\text{M-H}]^-$ = 577/579.

25 d) 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-N-tiofen-2-ilmetilbenzamida

87

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 14, partiendo del producto de la etapa c (0.10 g) y 2-tiofenometilamina (52 μ L). La purificación se alcanza por vía de HPLC preparativo (Luna C18 [5 μ m], flujo: 20 ml min⁻¹, 10→90% de CH₃CN, 1% de TFA).

5

Rendimiento: 54 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 674/676.

Ejemplo 30

10 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(4-nitrofenoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

a) 4-(3-Bromo-4-hidroxi-5-etoxifenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

15

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (2.0 g) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1.3 g).

20 Rendimiento: 3.6 g. MS-ESI: [M-H]⁻ = 443/445.

b) 4-(3-Bromo-4-mesiloxi-5-etoxifenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

25 Una mezcla del producto crudo de la etapa a (0.99 g), cloruro de mesilo (0.46 mL) e hidróxido de sodio 0.32 g) en 4 mL de THF/agua (1/1, v/v) se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se agrega agua y la mezcla de reacción se extrae con

8838

diclorometano. Se obtiene el compuesto del título crudo después de concentración de las fases orgánicas.

Rendimiento: 1.0 g. MS-ESI: [M-H]⁻ = 521/523.

5

c) 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(4-nitrofenoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

10

Una mezcla del producto de la etapa b (0.20 g), 1-fluoro-4-nitrobenceno (53 µL) y carbonato de cesio (0.22 g) se disuelve en sulfóxido de dimetilo (1 mL) y se agita a 80° C durante 16 h. Se agrega diclorometano y la mezcla de reacción se lava con una solución de 1% de ácido clorhídrico en agua y con solución salina saturada. La fase orgánica se concentra y el compuesto del título se obtiene después de cromatografía de columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo).

15

Rendimiento: 0.19 g. MS-ESI: [M-H]⁺ = 564/566. ¹H RMN (CDCl₃): δ = 8.17 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.91 (m, 3H), 5.95 (bs, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.04 (dq, 2H), 2.52 (dd, 1H), 2.42 (d, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (dd, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.20 (t, 3H), 0.92 (t, 3H).

20

Ejemplo 31

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

25

a) (5-Fluoro-2-nitro-fenil)-metanol

87 89

A una solución de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (4.58 g) en THF (50 ml) se agrega una solución 1 M de BH₃-THF en THF (62 ml) mientras que se enfría con un baño de hielo. El baño frío se remueve y se continúa agitando durante 1 h a temperatura ambiente, seguido por reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría y se agrega MeOH para destruir el exceso de borano. La mezcla se concentra y se agregan agua y acetato de etilo al residuo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca y se concentra.

Rendimiento: 4.3 g.

10

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

Una mezcla del producto crudo de la etapa a (1.5 g), cloruro de tionilo (1.94 ml) y l
unas pocas gotas de DMF en diclorometano (30 ml) se agita durante 72 h. La
mezcla se concentra en vacío y el residuo se disuelve en DMF (20 ml). Se agrega
a la solución restante el compuesto descrito en el ejemplo 30a (3.9 g), K₂CO₃ (6.1
g) y una pequeña cantidad de bromuro de tetra-n-butilamonio (ca 50 mg). La
mezcla se agita a 60° C durante 5h. Se agregan agua y acetato de etilo, y la capa
acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se
lavan con solución salina, se secan y se concentran. El residuo se recrystaliza a
partir de tolueno.

Rendimiento: 3.8 g

25

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

90/00

A una solución del producto de la etapa b (3.8 g) en THF (110 ml) se agregan ácido acético (3.6 ml) y polvo de zinc (8.2 g). La suspensión se calienta durante 1 h a 50° C. La mezcla de reacción se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con NaHCO₃ sat. y solución salina. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El sólido restante se agita con una pequeña cantidad de acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido después de filtración.

10 Rendimiento: 2.8 g

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

15 Una solución del compuesto descrita en la etapa c (200 mg) y propionaldehído (25 µl) en diclorometano (5 ml) se agita durante 2 h. Luego, se agregan ácido acético (81 µl) y triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg) y la mezcla se agita durante 20 h adicionales. Se agrega una solución de NaOH acuosa 2 M y se continúa agitando durante 15 min. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca y se concentra en vacío. El compuesto del título se obtiene por purificación del residuo por HPLC preparativo (Luna C18 [5 µm], flujo: 20 ml min⁻¹, 10→90% de CH₃CN, 0.1% de TFA) y se seca por congelamiento a partir de una mezcla de agua y dioxano. También se podrían aislar algunos productos di-alquilados (ver ejemplo 32).

25

Rendimiento: 109 mg. MS-ESI: [MH-H]⁺ = 610/612.

Ejemplo 32

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

5

Obtenido a partir de la mezcla del ejemplo 3 Id después de HPLC preparativo (Luna C18 [5 µm], flujo: 20 ml min⁻¹, 10→90% de CH₃CN, 0.1% de TFA) y se seca por congelamiento a partir de una mezcla de agua y dioxano.

10 Rendimiento: 12 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 652/654.

Ejemplo 33Bioactividad CHO-FSH in vitro

15

Se ensaya la actividad FSH en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) establemente transfectadas con el receptor FSH humano y cotransfectadas con elemento (CRE)/promotor sensible cAMP que dirige la expresión de un gen reportero de luciferasa de luciérnaga. La unión del ligando al receptor FSH acoplado a Gs resultará en un incremento de cAMP, que a su vez inducirá una transactivación incrementada de la construcción indicadora de luciferasa. La señal de lusiferasa se cuantifica utilizando un contador de luminiscencia. Para los compuestos de ensayo, se calculan los valores EC₅₀(concentración de compuestos de ensayo que originan estimulación de mitad-máxima (50%)) .para ese propósito se utiliza el software GraphPad PRISM, versión 3.0 (GraphPad software Inc., San Diego).

20

25

seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), (di)alquilamino (C1-4), y si R^4 es fenilo en adición con alquiltio (C1-4), alquilsulfonilo (C1-4),

5

R^5 -oxicarbonilo, R^5 -carbonilo o

R^5, R^6 -aminocarbonilo;

10

X es SO_2 , CH_2 , $C(O)$ o X está ausente, en donde si X es CH_2 , R^4 puede ser adicionalmente R^5 -oxicarbonilo o R^5 -carbonilo;

15

R^5 , R^6 es independientemente H, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquilo (C3-6)alquilo (C1-4), heterocicloalquilo (C2-6), heterocicloalquilo (C2-6)alquilo (C1-4), alcóxicarbonil (C1-4)alquilo (C1-4), (di)alquilaminocarbonilo (C1-4)alquilo (C1-4) o arilaminocarbonilo (C6-10)alquilo (C1-4), heteroarilo aminocarbonilo (C1-9)alquilo (C1-4), arilo (C6-10), heteroarilo (C1-9), arilo (C6-10)alquilo (C1-4), heteroarilo (C1-9)alquilo (C1-4), el grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), (di)alquilamino (C1-4) o

20

25

R^5 , R^6 en R^5, R^6 -aminocarbonilo se pueden unir en un anillo heterocicloalquilo (C2-6); con la condición que el compuesto no es 2-metil-5-oxo-7-fenil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), (di)alquilamino (C1-4), alquiltio (C1-4), alquilsulfonilo (C1-4), R^5 -oxicarbonilo, R^5 -carbonilo o R^5, R^6 -aminocarbonilo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el sustituyente de fenilo en R^4 es R^5, R^6 -aminocarbonilo, alcoxi (C1-4) y/o halógeno.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^5, R^6 en R^5, R^6 -aminocarbonilo es (di)alquilamino (C1-4).
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^5 en R^5, R^6 -aminocarbonilo es alcóxicarbonilo (C1-4)alquilo (C1-4) y R^6 es H.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^5 en R^5, R^6 -aminocarbonilo es heteroarilo (C1-9)alquilo (C1-4), el grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alquenilo (C2-4), alquinilo (C2-4), alcoxi (C1-4), (di)alquilamino (C1-4) o alcóxicarbonilo (C1-4)alquilo (C1-4) y R^6 es H.
7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 en donde X es CH_2 .
8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 -7 en donde R^1 es alquilo (C1-6), fenilo o heteroarilo (C1-5).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/052042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D215/54 A61K31/47 A61P5/06		
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, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE REGISTRY [Online] 10 Apr11 2001 (2001-04-10), XP002369583 retrieved from STN Database accession no. RN:330674-72-1 abstract	1-12
A	WO 2004/056779 A (AKZO NOBEL N.V; TIMMERS, CORNELIS, MARIUS; KARSTENS, WILLEM, FREDERIK,) 8 July 2004 (2004-07-08) claim 1	1-12
A	EP 0 755 931 A (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A) 29 January 1997 (1997-01-29) claim 1	1-12
A	WO 94/08966 A (ZENECA LIMITED) 28 Apr11 1994 (1994-04-28)	1-12
☐ 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 "Y" 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 24 February 2006		Date of mailing of the international search report 12/05/2006
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 Steendijk, M



No. 07-116568- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 17:06:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102**Industria y Comercio**
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 []

Firma Responsable _____

Fecha _____

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

284
103

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

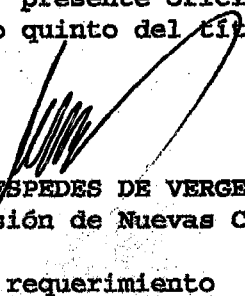
REFERENCIA	Radicación No.	7 116568
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/052042
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	16499

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 21 DIC. 2007
adpall