



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 321 830**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/38 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 5/08 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03796105 .9**

(96) Fecha de presentación : **16.12.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1578726**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

(54) Título: **Derivados de tetrahidroquinoleina.**

(30) Prioridad: **20.12.2002 US 435040 P**
20.12.2002 EP 02102866

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.06.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.06.2009

(73) Titular/es: **N.V. Organon**
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL

(72) Inventor/es: **Timmers, Cornelis Marius y**
Karstens, Willem Frederik Johan

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahydroquinoleína.

La invención se refiere a un compuesto que tiene actividad moduladora de receptor de FSH, en particular a un derivado de tetrahydroquinoleína, a una composición farmacéutica que lo contiene, así como al uso del citado compuesto en terapia médica.

Las gonadotropinas juegan un importante papel en una diversidad de funciones del organismo, que incluyen metabolismo, regulación de la temperatura y proceso reproductor. Las gonadotropinas actúan sobre tipos de células gonadales específicas para iniciar la diferenciación ovárica y testicular y la esteroidogénesis. La gonadotropina hipofiseal FHS (hormona estimulante de folículos), por ejemplo, juega un papel fundamental en la estimulación del desarrollo y maduración de folículos, mientras que la LH (hormona luteinizante) induce la ovulación (Sharp, R M, *Clin. Endocrinol.* 33: 787-807, 1990; Domington y Amstrong, *Recent Prog. Horm. Res.* 35: 301-342, 1979). Actualmente, la FSH se aplica clínicamente, en combinación con LH o CGh, para estimulación ovárica, es decir hiperestimulación ovárica para fertilización *in vitro* (IVF) e inducción de la ovulación en mujeres no fértiles anovuladoras (Insler, V. *Int. J. Fertility* 33:85-97, 1988. Navot y Rosenwaks, *J. Vitro Fert. Transfer.* 5:3-13 (1988) así como para hipogonadismo masculino e infertilidad masculina.

La gonadotropina FSH se libera desde la pituitaria anterior bajo la influencia de la hormona de liberación de gonadotropina y estrógenos y desde la placenta durante el embarazo. En la mujer, la FSH actúa sobre los ovarios promoviendo el desarrollo de folículos y es la principal hormona que regula la secreción de estrógenos. En el hombre, la FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa sobre las células de Sertoli para soporte de la gametogénesis. La FSH purificada se utiliza clínicamente para tratar la infertilidad en mujeres y para algunos tipos de fallos de espermatogénesis en hombres. Las gonadotropinas destinadas a propósitos terapéuticos se pueden aislar de fuentes de orina humana y son de baja pureza (Morse y col. *Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology* 17:143 (1988). Alternativamente, se pueden preparar como gonadotropinas recombinantes. La FSH recombinante humana está comercialmente disponible y se está utilizando en reproducción asistida (Olijve y col. *Mol. Hum. reprod.* 2:371m 1996; Devroey y col. *Lancet* 339.1170, 1992)

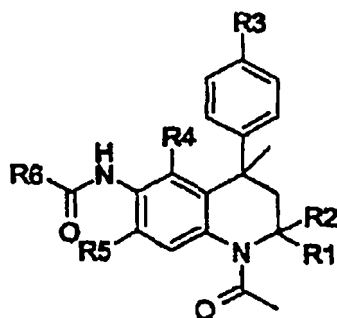
Las acciones de la hormona FSH están mediadas por un receptor de membrana de plasma específico que es un miembro de la gran familia de receptores copulados a proteína G. Estos receptores consisten en un polipéptido simple con siete dominios de transmembrana y son capaces de interactuar con las proteínas G, conduciendo, por ejemplo, a la activación de adenilato ciclasa.

El receptor de FSH es una diana muy específica en el proceso de crecimiento de folículos ováricos y se expresa exclusivamente en el ovario. El bloqueo de este receptor o la inhibición de las señales que se induce normalmente después de la activación del receptor mediada por FSH perturbará el desarrollo de los folículos y por tanto la ovulación y la fertilidad. Antagonistas de FSH de bajo peso molecular podrían por tanto formar la base de nuevos contraceptivos. Tales antagonistas de FSH podrían dar lugar a un menor desarrollo de folículos (no hay ovulación) dejando suficiente producción de estrógeno aún para evitar efectos adversos, por ejemplo, la masa ósea. Por otra parte, los compuestos que estimulan la actividad de receptor de FSH puede servir para mimetizar el efecto gonadotrópico del ligando natural.

La patente internacional WO2003/004028 describe compuestos derivados de tetrahydroquinoleína de bajo peso molecular con actividad moduladora de receptor de FHS.

La presente invención describe la preparación de análogos de hormona de bajo peso molecular que tienen actividad moduladora selectiva sobre receptor de FSH. Los compuestos de la invención pueden utilizarse como agonistas o antagonistas (parciales) del receptor de FSH.

Se ha encontrado ahora, que la siguiente clase de compuestos de tetrahydroquinoleína de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tienen actividad moduladora de FHS:



Formula I

donde

R¹ y R² son H ó Me;

R³ es H, hidroxilo alcoxi(1-4C), (di)alquil(C1-4)aminoalcoxi(2-4C) o heterocicloalquil(2-6C)alcoxi(2-4C)

R⁴ es H, OH, alcoxi (1-4C) o R⁷

R⁵ es H, OH, alcoxi(1-4C) o R⁷

con la condición de que si R⁴ es H, R⁵ no es H, OH o alcoxi (1-4C) y que si R⁵ es H, R⁴ no es H, OH o alcoxi(1-4C)

R⁶ es heteroarilo(2-5C), arilo(6C), cicloalquilo (3-8C), heterocicloalquilo(2-8C) ó alquilo (1-6C)

R⁷ es amino, (di)alquilamino(1-4C), aril(C6)carbonilamino, aril(6C)-carboniloxi, heteroaril(2-5C)carbonilamino, heteroaril(2-5C)carboniloxi, R⁸-alquil(2-4C)amino, R⁸-alcoxi(2-4C), R⁹-metilamino o R⁹-metiloxi,

R⁸ es hidroxilo, amino, alcoxi(1-4C), (di)alquil(1-4C)amino, heterocicloalquilo(2-6C), heterocicloalquil(2-6C)carbonilamino, (di)alquil(1-4C)carbonilamino ó alcoxi(1-4C)carbonilamino, y

R⁹ es aminocarbonilo, (di)alquil(1-4C)aminocarbonilo, heteroarilo(2-5C) o arilo(6C)

R⁴ y R⁵ se pueden seleccionar, independientemente, entre los grupos mencionados y no necesitan ser iguales.

Los compuestos de la presente invención modulan la función del receptor de FSH y se pueden emplear para los mismos propósitos clínicos que la FSH natural si actúan como agonistas con la ventaja que presentan otras propiedades de estabilidad y se pueden administrar de manera diferente. Si bloquean el receptor de FSH, se pueden utilizar, por ejemplo, como agente contraceptivo.

Según esto, los moduladores de receptor de FSH de la presente invención se pueden utilizar para tratar la infertilidad, para la contracepción y para tratar los trastornos dependientes de hormonas tales como cáncer de mama, cáncer de próstata y endometriosis.

Los siguientes términos tienen el significado dado a continuación para la presente memoria descriptiva y reivindicaciones.

El término alquilo(1-4C), tal como aquí se emplea, significa un grupo alquilo, lineal o ramificado, que tiene 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo.

El término alquilo(1-6C), tal como aquí se emplea, significa grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo y hexilo. Se prefieren los grupos alquilo(1-5C) y de ellos los grupos alquilo (1-4C) son los preferidos.

El término cicloalquilo (3-8C) significa grupo cicloalcoxilo que tiene 3-8 átomos de carbono, siendo los preferidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo(3-6C) son los preferidos.

El término heterocicloalquilo(2-6C) significa un grupo hetero-cicloalquilo que tiene 2-6 átomos de carbono, preferiblemente 3-5 átomos de carbono, y que incluye al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y/o S, que puede estar unido a través del heteroátomo, si es factible, o por uno de los átomos de carbono. Los heteroátomos preferidos son N u O. Los grupos más preferidos son piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

El término alcoxi(1-4C) significa un grupo alcoxilo que tiene 1-4 átomos de carbono, cuya la fracción alquilo tiene el mismo significado que se ha definido antes. Se prefieren los grupos alcoxilo con 1-2C.

El término alcoxi(2-4C) significa un grupo alcoxi que tiene 2-4 átomos de carbono, teniendo la fracción alquilo el mismo significado que se ha definido antes.

El término (di)alquil(1-4C)amino tal como aquí se emplea significa grupo amino, monosustituido o disustituido con grupos alquilo que contienen cada uno de ellos 1-4 átomos de carbono y tienen el mismo significado que se ha definido antes.

El término arilo(6C), tal como aquí se emplea significa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, yodo, bromo, cloro, fluoro, nitro, trifluorometilo, ciano, fenilo, alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, (di)alquil(1-4C)amino, teniendo las fracciones alquilo, alcoxi y (di)alquilamino el mismo significado que se ha definido antes, por ejemplo fenilo, 3,5-dibromofenilo, 4-bifenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-bromo-6-metilaminofenilo, 3-cloro-2,6-dimetoxifenilo y 3,5-dimetilfenilo.

ES 2 321 830 T3

El término heteroarilo(2-5C) significa un grupo aromático sustituido o sin sustituir que tiene 2-5 átomos de carbono, que incluye al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y/o S, tal como imidazolilo, piridilo, pirimidilo, tienilo o furilo. Los sustituyentes sobre el grupo heteroarilo pueden seleccionarse del grupo de sustituyentes enumerados antes para el grupo arilo(6C). El grupo heteroarilo puede ir unido a través de un átomo de carbono o a través del heteroátomo cuando es factible. Los grupos heteroarilo preferidos son tienilo, furilo y piridilo.

El término dialquil(1-4C)aminoalcoxi(2-4C), tal como aquí se emplea, significa grupo (di)alquilamino cuya fracción o fracciones alquilo contienen 1-4 átomos de carbono y está conectado a través del grupo amino a la fracción alquilo de un grupo alcoxi que tiene 2-4 átomos de carbono, en que el grupo (di)alquilamino y el grupo alcoxi tienen los mismos significados dados antes.

El término heterocicloalquil(2-6C)alcoxi(2-4C) tal como aquí se emplea significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono, conectado a la fracción alquilo de un grupo alcoxi que tiene 2-4 átomos de carbono, en el que el grupo alcoxi y el grupo heterocicloalquilo tienen el mismo significado que se ha definido antes.

El término aril(6C)carbonilamino, tal como aquí se utiliza, significa grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes enumerados para los grupos arilo(6C), conectados con la fracción carbonilo de un grupo carbonilamino, teniendo la fracción arilo (6C) el mismo significado previamente definido.

El término aril(6C)carboniloxi, tal como aquí se emplea, significa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes enumerados para grupo arilo(6C), conectado a la fracción carbonilo de un grupo carboniloxi, teniendo la fracción arilo(6C) el mismo significado que el definido previamente.

El término heteroaril(2-5)carbonilamino, tal como aquí se emplea, significa grupo heteroarilo que contiene 2-5 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes enumerados para el grupo arilo (6C), conectado a la fracción carbonilo de un grupo carbonilamino. La fracción heteroarilo del grupo heteroarilcarbonilamino tiene el mismo significado definido previamente.

El término heteroaril(2-5C)carboniloxi, tal como aquí se utiliza, significa un grupo heteroarilo que contiene 2-5 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes enumerados para el grupo arilo(6C), conectado a la fracción carbonilo de un grupo carboniloxi. La fracción heteroarilo en el grupo heteroarilcarboniloxi tiene el mismo significado que el definido previamente.

El término heterocicloalquil((2-6C)carbonilamino, tal como aquí se emplea, significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 2-6 átomos de carbono, conectado a la fracción carbonilo de un grupo carbonilamino, teniendo el grupo heterocicloalquilo el mismo significado previamente definido.

El término (di)alquil(1-4C)aminocarbonilo tal como aquí se emplea significa grupo (di)alquilamino, cuyo(s) grupo(s) alquilo tienen 1-4 átomos de carbono y está conectado a través de un grupo amino a un grupo carbonilo, teniendo el grupo (di)alquilamino el mismo significado que el definido previamente.

El término (di)alquil(1-4C)aminocarbonilamino, tal como aquí se emplea, significa grupo (di)alquilamino, cuyo(s) grupo(s) alquilo que tiene(n) 1-4 átomos de carbono están conectados a través del grupo amino a la fracción carbonilo de un grupo carbonilamino, proporcionando así una función urea, teniendo el grupo (di)alquilamino el mismo significado antes definido.

El término alcoxi(1-4C)carbonilamino, tal como aquí se utiliza, significa grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono unido a la fracción carbonilo de un grupo carbonilamino, proporcionando así una función carbamato, teniendo el grupo alcoxi el mismo significado que se ha definido antes.

El término R⁸-alquil(2-4C)amino, tal como aquí se utiliza, significa un grupo R⁸ unido a la fracción alquilo de un grupo alquil(2-4C)amino, que tiene el mismo significado previamente definido.

El término R⁸-alcoxi(2-4C) tal como aquí se usa significa grupo R⁸ unido a la fracción alquilo de un grupo alcoxi (2-4C) que tiene el mismo significado definido antes.

El término R⁹-metilamino tal como aquí se emplea significa grupo R⁹ unido a la fracción metilo de un grupo metilamino.

El término R⁹-metoxi tal como aquí se emplea significa un grupo R⁹ unido a la fracción metilo de un grupo metoxi.

El término sal farmacéuticamente aceptable representa las sales que, dentro del marco del juicio médico, son adecuadas para ponerlas en contacto con los tejidos de personas y de animales sin que tengan toxicidad o produzcan irritación o respuesta alérgica y similar y se estima que tienen una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la especialidad. Se pueden obtener durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o separadamente por reacción de una función de base libre, si está

presente, con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, o ácido sulfúrico o con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico y similares. Si está presente, la función ácido se puede hacer reaccionar con una base orgánica o mineral, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

La invención se refiere, según esto, a compuestos de Fórmula I, como se han definido en lo anterior

En otro modo de realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, donde R^3 es H, hidroxilo, o alcoxi (1-4C).

La invención se refiere también a compuestos de Fórmula I en los que R^4 es H, OH o alcoxi de 1-4C.

En otro modo de realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I donde R^5 es OH, alcoxi de 1-4C ó R^7 .

En otro modo de realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I donde R^6 es heteroarilo(2-5C), arilo(6C), cicloalquilo(3-8C) o alquilo(1-6C).

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos según la Fórmula I donde R^6 es heteroarilo o arilo(6C).

En otro aspecto, el grupo heteroarilo en R^6 consiste en 4 ó 5 átomos de carbono.

La invención se refiere también a compuestos según la Fórmula I donde R^7 es (di)alquil(1-4C)amino, heteroaril(2-5C)carbonilamino, heteroaril(2-5C)carboniloxi, R^8 -alcoxi(2-4C), R^9 -metilamino ó R^9 -metoxi.

Otro aspecto de la invención son los compuestos según la Fórmula I donde R^7 es (di)alquil(1-4C)alquilamino, heteroaril(2-5C)carboniloxi, R^8 -alcoxi(2-4C), R^8 -metilamino o R^9 -metoxi.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos según la Fórmula I donde R^7 es (di)alquil(1-4C)amino, R^8 -alcoxi(2-4C), R^9 -metilamino o R^9 -metoxi.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I donde R^8 -alcoxi(2-4C) en R^7 es R^8 -etoxi.

En otro aspecto aún, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I donde R^8 -alquil(2-4C)amino en R^7 es R^8 -etilamino.

En otro modo de realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I donde R^8 es amino, (di)-alquil(1-4C)amino, heterocicloalquilo(2-6C), heterocicloalquilo(2-6C)carbonilamino o alcoxi(1-4C)carbonilamino.

En otro modo de realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, donde R^8 es amino, (di)alquil(1-4C)amino, heterocicloalquilo(2-6C) o alcoxi(1-4C)carbonilamino.

Aún en otro modo de realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I donde R^8 es amino. (di)alquil(1-4C)amino, heterocicloalquilo(2-6C) o heterocicloalquilo(2-6C)carbonilamino.

La invención se refiere también a compuestos según la Fórmula I donde R^8 es amino, (di)alquil(1-4C)amino ó heterocicloalquilo(2-6C).

Aún en otro aspecto de la invención, R^8 , en los compuestos de Fórmula I, es (di)alquil(1-4C)amino o heterocicloalquilo(2-6C)

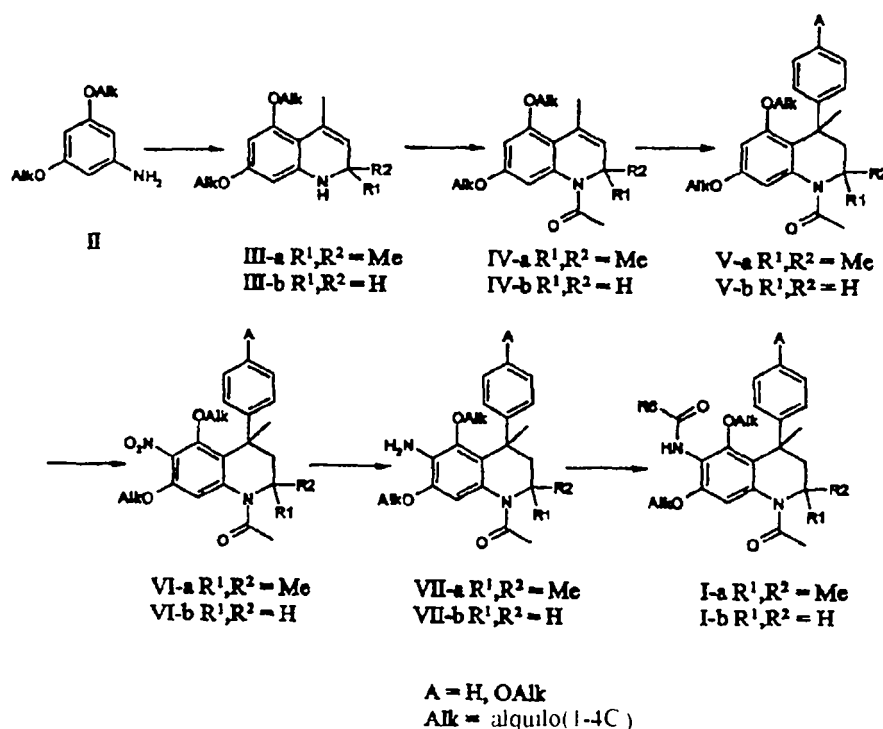
En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos según la Fórmula I donde el grupo heterocicloalquilo en R^8 consta de 4 ó 5 átomos de carbono.

Según otro modo de realización de la invención, R^9 de la Fórmula I, es aminocarbonilo, heteroarilo(2-5C) o arilo (6C)

Aún según otro modo de realización de la invención, el grupo heteroarilo en R^9 según la Fórmula I consta de 3, 4 ó 5 átomos de carbono.

Aún en otro aspecto, la invención se refiere a compuestos en los que todas las definiciones de los grupos R^1 a R^9 , como se han definido antes, están combinadas en el compuesto de Fórmula 1.

Métodos adecuados para la preparación de los compuestos de la invención son los señalados a continuación:



Los compuestos de la presente invención en que R^4 y R^5 son alcoxi de 1-4C, R^1 y R^2 son metilo y R^6 es tal como se ha definido antes, se pueden preparar partiendo de anilinas apropiadamente sustituidas de la Fórmula general II, mediante la bien documentada reacción de Skraup, que conduce a derivados de 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleína de Fórmula IIIa.

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

La reacción antes mencionada se lleva a cabo, típicamente a alta temperatura en acetona o en óxido de mesitilo, en presencia de yodo o ácido prótico, tal como ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico o yoduro de hidrógeno acuoso. Alternativamente, las 1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinoleínas de Fórmula III-a se pueden preparar por reacción de la correspondiente anilina de Fórmula II con acetona en la presencia de MgSO_4 , 4-terc-butilcatequina y yodo (L.G. Hamann, R.L. Higuchi, L. Zhi, J.P. Edwards y X. N. Wang, *J. Med. Chem.* 41; 623, 1998). En aún otro procedimiento, se puede llevar a cabo la reacción en acetona utilizando triflato de lantánidos (por ejemplo triflato de escandio) como catalizadores. En este caso, la reacción se puede realizar a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas empleando calentamiento convencional o irradiación con microondas (M.E. Theoditou y L. A. Robinson, *Tetrahedron Letters* 43; 3907, 2002).

Los materiales de partida se pueden obtener directamente de fuentes comerciales o pueden ser preparados fácilmente por cualquier especialista en la técnica.

Los compuestos de Fórmula III-b se pueden preparar a partir de anilinas de la Fórmula general II por reacción con metil vinil cetona. Las ciclaciones relacionadas están descritas en la Patente estadounidense 2.686.182 (Badische Anilin & Soda Fabrik Aktiengesellschaft).

La subsiguiente 1-N-acetilación de compuestos de Fórmula III-a-b, en los que R^1 y R^2 son como se han definido antes, se puede llevar a cabo utilizando las condiciones convencionales. En un experimento típico, los compuestos de Fórmula III se calientan a reflujo en anhídrido acético o se hacen reaccionar en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno o piridina con cloruro de acetilo en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina o hidruro de sodio para dar derivados de 4-metil-1,2-dihidroquinoleína N-acetilados de Fórmula IV-a-b.

Las N-acetilaciones relacionadas de una estructura de di-hidroquinoleína se encuentran en la bibliografía: G. Reddelien y A. Thurm, *Chem. Ber.*: 65:1511, 1932, Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikaliev y E.B. Shpanig, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 31:45, 1988; Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikaliev, L.P. Zalukaev, Y.A. Ivanov, Y.S. Ryabokobylko y L E Pokrovskaya, *Zh. Obshch. Khim.* 59:1391, 1989.

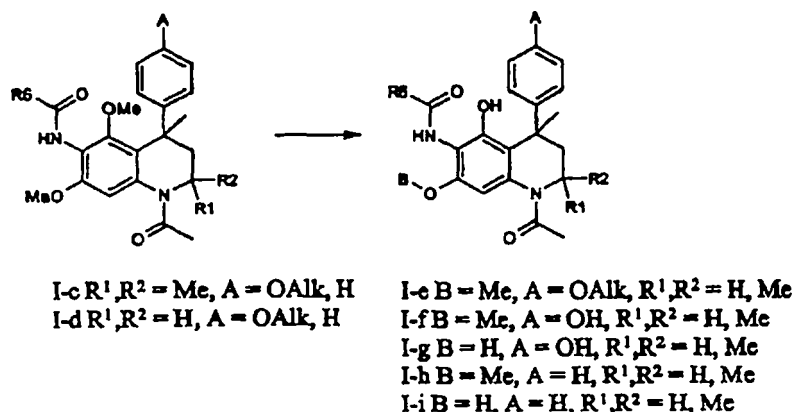
La introducción del requerido grupo fenilo (sustituido) en posición 4 de la estructura de dihidroquinoleína se puede llevar a cabo por alquilación de Friedel-Crafts de benceno, o benceno apropiadamente sustituido, con los compuestos de estructura general IV-a b. Esta reacción se lleva a cabo típicamente a elevada temperatura ya sea en benceno o en benceno apropiadamente sustituido o en un disolvente inerte apropiado tal como heptano o hexano con el benceno o benceno apropiadamente sustituido como reactivo, bajo catálisis con ácido de Lewis (por ejemplo AlCl_3 , AlBr_3 , FeCl_3 o SnCl_4). En la bibliografía están descritas alquilaciones de Friedel-Crafts con 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleínas, por B.A. Lugovik, L.G. Yudin y A.N. Kost, *Dokl. Akad. Nauk URSS* 170-340, 1966 B.A. Lugovik, L.G. Yudin, S.M. Vinogradov y A.N. Kost, *Khim. Geterosikl Soedin. (Compuestos químicos heterocíclicos)* 7; 795, 1971).

Alternativamente, se pueden hacer reaccionar anilinas de estructura general II con un derivado de 1-metilestireno apropiadamente sustituido y formaldehído en acetonitrilo a temperatura ambiente o temperatura elevada para dar compuestos de estructura general V-b. Ciclaciones relacionadas están descritas en la bibliografía., J.M. Mellor y G.D. Merriman, *Tetrahedron* 51, 6115, 1995.

Los compuestos de estructura general V-a-b se pueden nitrar entonces regio-selectivamente en posición 6 de la estructura de tetrahidroquinoleína para dar compuestos de la estructura general VI-a-b. Esta reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas en el intervalo de -10°C hasta temperatura ambiente en diclorometano utilizando una mezcla de ácido nítrico y anhídrido acético como reactivo de nitración. Alternativamente, el ácido nítrico se puede añadir a una solución de los compuestos de estructura general V-a-b en ácido acético glacial o en una mezcla de ácido acético y diclorometano. Las nitraciones regioselectivas relacionadas de tetrahidro-quinoleínas están descritas en la bibliografía: B. Golankiewicz, *Pol. J. Chem.*, 54-355, 1980; Zh. V. Smyreva, K. S. Shikaliev, L.P. Zalukaiev, Y. A. Ivanov, Y.S. Ryabokobylko e I.E. Pokrovskaya, *Zh. Obsich. Khim.* 59: 1391, 1989.

La reducción del grupo nitro de los compuestos de estructura general VI-a-b se puede llevar a cabo por una gran variedad de métodos bien conocidos en la técnica para la reducción de nitro-compuestos aromáticos tales como la hidrogenación catalizada por metales de transición, tratamiento con sulfuros, tratamiento con hierro u otros metales y ácido (débil), tratamiento con dicloruro de estaño bajo medio ácido y similar. Más específicamente, la reducción del grupo nitro de los compuestos de fórmula general VI-a-b se puede llevar a cabo por tratamiento con polvo de zinc y ácido acético en THF o 1,4-dioxano en un intervalo de temperatura de 0°C a 100°C .

La subsiguiente N-acilación de compuestos de Fórmula VII-a-b, se puede llevar a cabo utilizando condiciones convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica para dar compuestos de estructura general I-a-b. Por ejemplo, se hacen reaccionar compuestos de fórmula VII, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno o piridina, con haluro de acilo ($\text{R}^6\text{-C(O)-Cl}$) o anhídrido de ácido ($\text{R}^6\text{-C(O)-O-C(O)-R}^6$) en la presencia de una base.



Alk = alquilo(1-4C)

tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, o hidruro de sodio para dar derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinoleína 6-N-acilados de la fórmula I-a-b. Alternativamente, la acilación de los compuestos de Fórmula general VII-a-b para dar compuestos de la fórmula general I-a-b se puede llevar a cabo también por reacción con un ácido carboxílico apropiado ($\text{R}^6\text{-CO}_2\text{H}$) en presencia de un reactivo de copulación tal como tetrafluoroborato de O-benzotriazol-

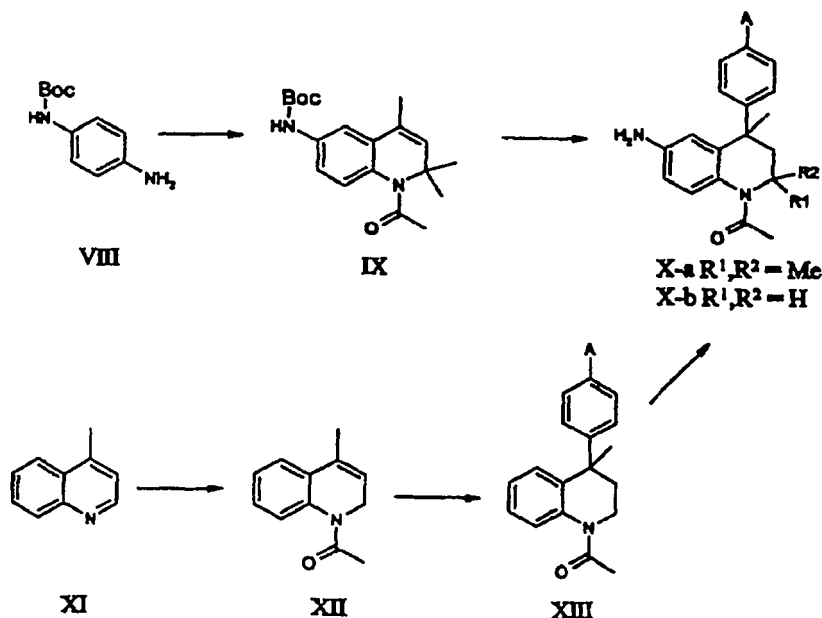
1-il)-N,N,N'-tetrametilhialuronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP) y una base terciaria, por ejemplo N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano, a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

Los compuestos de la presente invención, en los que $R^3 = H$, OH o alcoxi de 1-4C, R^4 es igual a OH, R^5 es igual a OH o a alcoxi de 1-4C y R^1 , R^2 y R^6 son tales como se han descrito antes, se pueden preparar por reacciones de desmetilación de los compuestos de fórmula general 1-c-d. Las reacciones de desmetilación de éteres aromático metílicos son muy conocidas por los especialistas en la técnica. En un experimento típico, la desmetilación se consigue con la reacción de un compuesto de Fórmula I-c-d con BBr_3 en un disolvente inerte tal como diclorometano a temperatura baja - temperatura ambiente para dar compuestos desmetilados de la Fórmula general I-e-i. Alternativamente, la desmetilación se puede llevar a cabo por reacción de compuestos de la fórmula I-c-d con complejo $BF_3 \cdot Me_2S$ a temperatura ambiente. El grado de desmetilación se puede controlar en alguna medida por control cuidadoso de la temperatura de reacción y la cantidad del reactivo de desmetilación. Por lo general, se obtienen mezclas de compuestos mono-, di-, y, si corresponde, trihidroxílicos de Fórmula general I-e-I, que pueden separarse por cromatografía. La reacción de desmetilación transcurre por lo general con un moderado grado de selectividad, con desmetilación preferente en la posición 5 de la estructura de tetrahydroquinoleína. La velocidad de reacción para la desmetilación (desalquilación) de compuestos de Fórmula general I-c-d es de 5-OMe > 4-(p-OAlk-fenil) > 7-OMe.

Los compuestos de la presente invención, donde R^3 es H o un grupo alcoxi (funcionalizado) y R^4 y y/o R^5 son grupos alcoxi (funcionalizados) o grupos aciloxi, se pueden preparar por reacciones de re-alquilación o acilación de los grupos hidroxilo de compuestos de la Fórmula general I-e-I con haluros de alquilo (funcionalizados) (por ejemplo cloroetilpirrolidina) o haluro de acilo (por ejemplo cloruro de 2-furoilo o cloroformiato de metilo) respectivamente, bajo condiciones convencionales.

Los compuestos de la presente invención en los que R^4 es H y R^5 está conectado a la estructura de tetrahydroquinoleína a través de un átomo de nitrógeno y R^1 y R^2 son tales como se han definido antes se pueden preparar partiendo de N-Boc-1,4-fenilendiamina (VIII). La secuencia de reacciones (a) reacción de Skraup, (b) acetilación y (c) alquilación de Friedel-Crafts de benceno o benceno sustituido como se ha descrito antes conduce a la formación de compuestos de fórmula general X-a. Deberá señalarse que el grupo protector Boc se separa en las condiciones de reacción de la reacción de Friedel-Crafts.

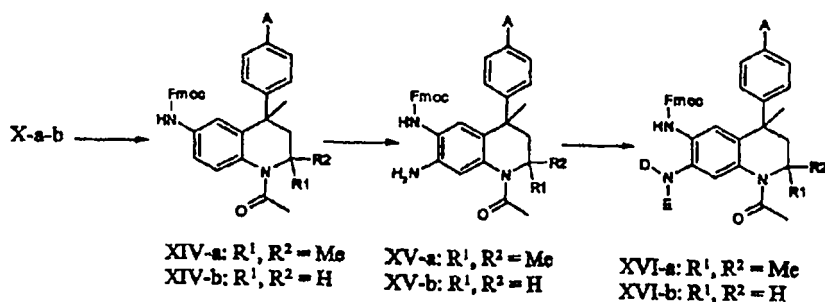
Alternativamente, la N-Boc-1,4-fenilendiamina se puede tratar con metil vinyl cetona, seguido de acetilación y reacción de Friedel-Crafts como se describe antes para dar compuestos de la fórmula general X-b.



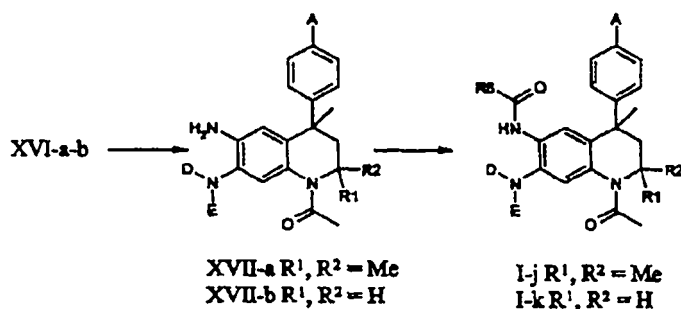
En otro procedimiento aún, los compuestos de Fórmula general X-b se pueden obtener comenzando por la reducción parcial de 4-metilquinoleína (XI) con complejo $BH_3 \cdot THF$ y dihidruro de sodio bis(2-metoxi-etoxi)aluminio para dar 4-metil-1,2-dihidroquinoleína, seguido de acetilación como se ha descrito antes para dar compuesto XII. Las reducciones de quinoleínas relacionadas a 1,2-dihidroquinoleínas están descritas en la bibliografía: véase, por ejemplo D- Roberts y J. A. Joule, *J. Org. Chem.* 62:568, 1997; R.F-Heier; I.A. Dolak, J.N. Duncan, D.K. Hyslop, M.F.

Lipton, I.J. Martin, M.A. Mauragis, M.F. Piercey, N.F. Nichols, P. J. K. D. Schreur, M.W. Smith y M.W. Moon, *J. Med. Chem.* 40:639, 1997. La reacción de Friedel-Crafts de XII con benceno o con benceno apropiadamente sustituido da compuestos de Fórmula general XIII, que pueden convertirse en compuestos de Fórmula X-b por la nitración regioselectiva en 6 y la reducción al correspondiente derivado 6-amino utilizando las condiciones antes descritas. Las reacciones de nitración regioselectiva sobre estructuras similares están descritas en la bibliografía, véase por ejemplo Zh. V. Shmyreva y col. *J. Gen. Chem. URSS* (traducción al inglés) 59; 1234, 1989.

Los compuestos de Fórmula general X-a-b se pueden proteger entonces con el grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo conocido en la técnica (grupo Fmoc), véase por ejemplo T.W. Greene y P.M. Wuts, "Grupos protectores en síntesis orgánica" (3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999, véase especialmente la página 506). La protección antes mencionada se lleva a cabo convenientemente utilizando FmocCl en THF con piridina como una base.



La nitración regioselectiva en posición 7 de la estructura de tetrahydroquinoleína de los compuestos de Fórmula general XIV-a-b seguido de la reducción del grupo nitro (véase lo anterior) da derivado de 7-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína de la Fórmula general XV-a-b. En la bibliografía se pueden encontrar nitraciones regioselectivas en estructuras relacionadas con un modelo similar de sustitución; véase por ejemplo, S. H. Reich, M.A.M. Fuhry, D. Nguyen, M. J. Pino y col., *J. Med. Chem.* 35:847, 1992 A, Ibove, M. Uchida, K. Kamata, Y. Hotei, H. Kusama, H. Harada, *Chem. Pharm. Bull.* 49:822, 2001. Las condiciones de nitración son similares a las descritas antes.

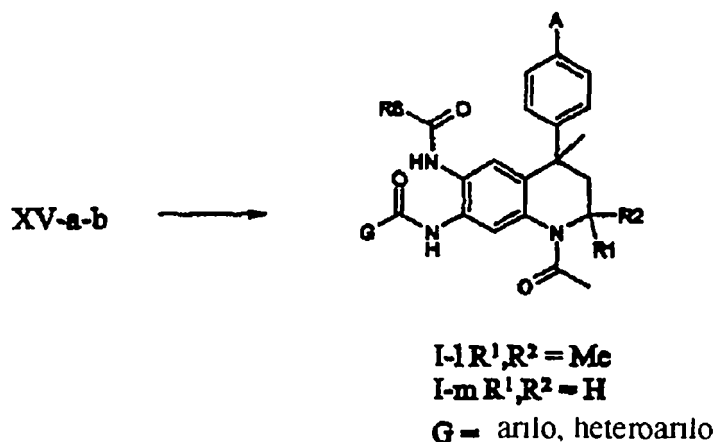


La alquilación reductora del grupo amino en posición 7 de derivados de tetrahydroquinoleína de Fórmula general XV-a-b, utilizando aldehídos apropiadamente sustituidos y un agente reductor adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio o triacetoxi borohidruro de sodio) en un disolvente adecuado tal como metanol o N,N-dimetilformamida, conduce a la formación de compuestos de Fórmula general XVI a-b. Por lo general, el formaldehído conduce a la formación predominante de derivados de 7-dimetilamino- tetrahydro-quinoleína (D = E = Me), mientras que otros aldehídos dan lugar a la formación predominante de compuestos monoalquilados de Fórmula general XVIa-b (D = H, E = alquilo (funcionalizado)). Las alquilaciones reductoras de aminas aromáticas son muy conocidas por los especialistas en la técnica.

La escisión convencional del grupo protector Fmoc utilizando piperidina en diclorometano conduce a derivados de la Fórmula general XVII-a-b que pueden acilarse selectivamente en posición 6 como se ha descrito antes para dar compuestos de la presente invención de la Fórmula general I-j-k.

En otro procedimiento, el grupo amino en posición 7 de derivados de tetrahydroquinoleína de Fórmula general XV-a-b se pueden acilar con ácidos (hetero)aril carboxílicos (G-CO₂H) o cloruros de acilo (G-C(O)-Cl) como se ha descrito previamente. En las etapas subsiguientes, la misma estrategia de desprotección-acilación (desprotección de

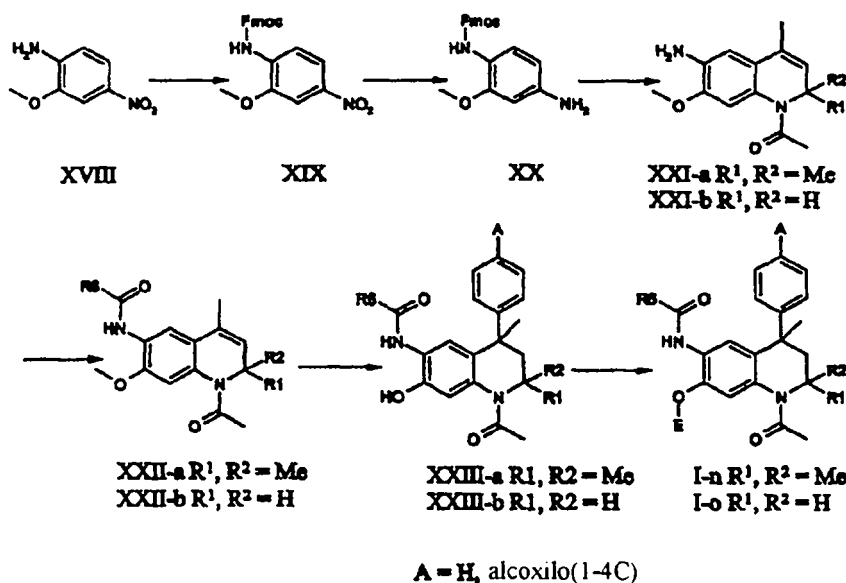
6-N-Fmoc y acilación del 6-NH₂ resultante) que se ha descrito antes conduce entonces a compuestos de la presente invención de Fórmula general I-1-m



Los compuestos de la presente invención, en los que R^4 es igual a H y R^5 está conectado a la estructura de tetrahydroquinoleína a través de un átomo de oxígeno y R^1 , R^2 y R^6 son tales como se han definido antes, se pueden preparar partiendo de 2-metoxi-4-nitroanilina (XVII). La secuencia de reacciones, (a) protección con Fmoc para dar XIX, (b) reducción del grupo nitro para dar XX, seguido de (c) reacción de Skraup regioselectiva, (d) acetilación y (e) desprotección del Fmoc como se ha descrito antes, conduce a la formación de compuestos de fórmula general XXI-a.

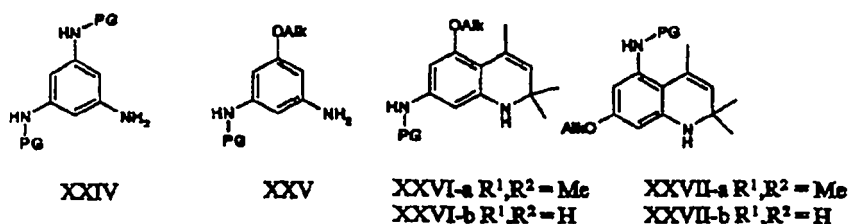
Los compuestos de la fórmula general XXI-b se pueden obtener por tratamiento del compuesto XX con metil vinil cetona utilizando las condiciones previamente descritas para la conversión de compuestos de Fórmula II a III-b, seguido de acetilación en 1-N y desprotección del Fmoc como se ha descrito antes.

La subsiguiente conversión de los compuestos de la Fórmula general XXI a XXIII se puede efectuar por acilación del grupo 6-mino utilizando un agente acilante apropiado, por ejemplo cloruro de acilo $R^6-C(O)-Cl$ seguido de reacción de Friedel-Crafts con benceno o un derivado de benceno apropiado en las condiciones antes descritas. Bajo medio ácido de Lewis de la reacción de Friedel-Crafts tiene lugar desmetilación concomitante de la función 7-OMe en compuestos de Fórmula general XXII. El grupo 7-OH libre así obtenido en compuestos de Fórmula general XXIII se puede volver a alquilar o acilar con haluros de alquilo (funcionalizados) (por ejemplo cloroetilpirrolidina) o haluros de acilo (por ejemplo cloruro de 2-furoilo o cloroformiato de metilo) respectivamente en condiciones convencionales para proporcionar compuestos de fórmula general I-n-o ($B =$ alquilo funcionalizado, acilo o carbamato)



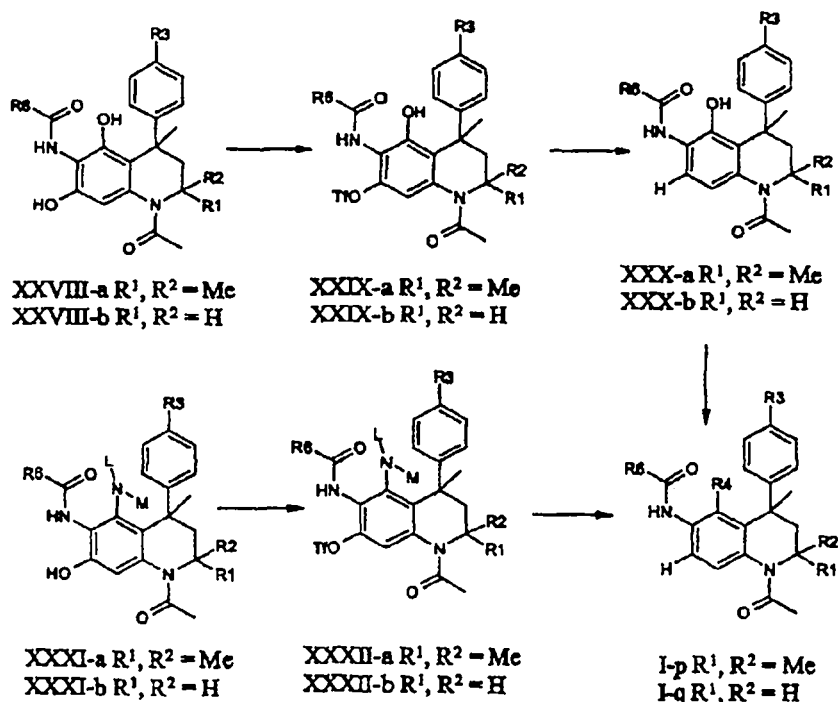
Los compuestos de la presente invención en los que R^4 y R^5 están conectados a través de átomo de nitrógeno a la estructura de tetrahydroquinoleína se pueden preparar a partir de compuestos de la Fórmula general XXIV, donde PG es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, acetilo, metilcarbamato de Fmoc, a través de las reacciones

descritas antes, por ejemplo, reacción de Skraup o ciclocondensación con metil vinil cetona, acetilación en 1-N, escisión del grupo protector, N-alquilación, reacción de Friedel. Crafts, nitración, nitro-reducción y acilación (véase lo anterior)



Las reacciones de Skraup con acetona u óxido de mesitilo sobre compuestos de Fórmula general XXV pueden conducir a dos productos regioisómeros diferentes de la Fórmula general XXVI-a y XXVII-a, respectivamente.

La conversión de compuestos de la Fórmula general XXV utilizando metil vinil cetona bajo las condiciones antes descritas puede conducir a productos regioisómeros con la Fórmula general XXVI-b o XXVII-b, respectivamente. Generalmente, estas dihidroquinoleínas regioisoméricas se pueden separar utilizando técnicas cromatográficas (gel de sílice, HPLC) o cristalización y pueden convertirse subsiguientemente en los compuestos de la presente invención:



por las vías antes descritas.

Los compuestos de la presente invención en los que R⁵ = H se pueden preparar por 7-desoxigenación reductora de los compuestos de la Fórmula general XXVIII ó XXXI (L y/o M es alquilo (sustituido) apropiado, acil alcoxi-carbonilo o alquilaminocarbonilo) a través de 7-O-triflación selectiva y subsiguiente reacción del grupo 7-OTf (Tf = trifluorometilsulfonilo). Los compuestos requeridos de la Fórmula general XXXI son accesibles desde los derivados de la Fórmula general XXVII utilizando las condiciones antes descritas. La reacción de triflación (regioselectiva) se puede efectuar en condiciones controladas utilizando Tf₂N-fenilo y N,N-diisopropiletilamina en DMF a temperatura ambiente. Generalmente, tiene lugar la triflación preferente del grupo 7-OH. La subsiguiente reducción se puede llevar a cabo utilizando una mezcla de trifenilfosfina, trietilamina, ácido fórmico y acetato de paladio(II) como se describe en la bibliografía. Véase, por ejemplo, K. A. Parker, Q. Ding, *Tetrahedron* 56:10249, 2000. La conversión de los compuestos así obtenidos de Fórmula general XXX ó XXXII utilizando las condiciones antes descritas conduce entonces a compuestos de la Fórmula general I-p-q en que R⁵ es H.

Algunos de los compuestos de la invención, que pueden estar en la forma de base libre, se pueden aislar desde la mezcla de reacción en la forma de sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden

obtener también por tratamiento de la base libre de Fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, y ácido ascórbico.

Los compuestos de la presente invención poseen al menos un átomo de carbono quiral y pueden, por tanto, obtenerse como enantiómeros puros, o como una mezcla de anantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. Los métodos de obtención de los enantiómeros puros son muy conocidos en la técnica, por ejemplo cristalización de las sales que se obtienen a partir de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, o cromatografía utilizando columnas quirales. Para los diastereómeros se pueden emplear columnas de fase directa o de fase inversa.

Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Los especialistas saben bien que los compuestos con cargas forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando están en solución concentrada con un disolvente orgánico apropiado. Los compuestos de esta invención incluyen los hidratos y solvatos de los compuestos enumerados.

Para seleccionar compuestos activos, el ensayo a 10^{-5} M dará por resultado una actividad de más de 20% de la actividad máxima cuando se utiliza FSH como referencia. Otro criterio puede ser el valor EC_{50} que debe ser $< 10^{-5}$ M preferiblemente $< 10^{-7}$ M.

El práctico experto se dará cuenta de que los valores EC_{50} deseables dependen del compuesto ensayado. Por ejemplo, un compuesto con una EC_{50} que es inferior a 10^{-5} M se considera generalmente un candidato para selección como fármaco. Preferiblemente este valor está por debajo de 10^{-7} M. Sin embargo, un compuesto que tenga un valor más alto de EC_{50} , pero que es selectivo para el receptor particular, puede ser mejor candidato aún.

Los métodos para determinar la unión a receptor, así como ensayos *in vivo* e *in vitro* para determinar la actividad biológica de las gonadotropinas son muy conocidos. En general, el receptor expresado se pone en contacto con el compuesto que se va a ensayar y se mide la unión o estimulación o inhibición de la respuesta funcional.

Para medir una respuesta funcional, se expresa ADN aislado que codifica el gen receptor de FSH, preferiblemente receptor humano, en células huésped adecuadas. Tales células pueden ser células de ovario de hamster chino, pero también son adecuadas otras células. Las células son, preferiblemente de origen mamífero (Jia y col. *Mol. Endocrin.*, 5:759-776, 1991)

Los métodos para construir líneas celulares que expresan FSH recombinante son bien conocidas en la especialidad (Sambrook y col. *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edición). La expresión del receptor se consigue por la expresión de ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas para mutagénesis dirigida a sede, ligado de secuencias adicionales, reacción PCR, y construcción de sistemas de expresión adecuados son todas ellas muy conocidas hoy día en la especialidad. Se pueden construir por métodos sintéticos porciones o todo el ADN que codifica la proteína deseada utilizando técnicas convencionales de fase sólida, que incluyen preferiblemente sedes de restricción para facilidad del ligado. Al ADN que codifica las secuencias se pueden proporcionar elementos de control adecuados para transcripción y traducción de la secuencia de codificación incluida. Como es sabido, se dispone ahora de sistemas de expresión que son compatibles con una amplia variedad de huéspedes, incluyendo huéspedes procarióticos tales como bacterias y huéspedes eucarióticos tales como levadura, células vegetales, células de insectos, células de mamíferos, células de aves y similares.

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

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

Para la medida de la unión, se pueden utilizar compuestos marcados radiactivamente o marcados por fluorescencia. También se pueden efectuar ensayos de unión competitiva.

Otro ensayo supone el análisis de selección de compuestos agonistas de receptor de FSH por determinación de la estimulación de la acumulación de AMPc mediada por receptor. Un método tal supone la expresión de receptor sobre la superficie celular de una célula huésped y la exposición de la célula al compuesto de ensayo. Se mide entonces la cantidad de AMPc. El nivel de AMPc puede estar reducido o incrementado dependiendo del efecto inhibitorio o estimulante del compuesto de ensayo al unirse al receptor.

El análisis de selección para antagonistas de receptor de FSH comprende la incubación de células que expresan receptor de FSH con un intervalo de concentración del compuesto de ensayo en la presencia de una concentración de FSH fijada, eficaz por debajo del máximo, (es decir una concentración de FSH que induce aproximadamente el 80% de la estimulación máxima de acumulación de AMPc en la ausencia de compuesto de ensayo). Mediante las curvas concentración-efecto, se puede determinar el valor de IC_{50} y el porcentaje de inhibición de acumulación de AMPc inducida por FSH para cada uno de los compuestos de ensayo.

Además de la medida directa de, por ejemplo, los niveles de AMPc en la célula expuesta, se pueden utilizar las líneas celulares, que, en adición a la transfección con ADN que codifica receptor, se transfectan también con un segundo ADN que codifica un gen informador cuya expresión responde al nivel de AMPc. Tales genes informadores pueden ser inducibles por AMPc o pueden ser contruidos de tal manera que queden conectados a nuevos elementos de respuesta a AMPc. En general la expresión de gen informador puede ser controlada por cualquier elemento de respuesta que reaccione a niveles cambiantes de AMPc. Genes informadores adecuados son, por ejemplo, los genes que codifican β -galactosidasa, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína de fluorescencia verde. Los principios de tales ensayos de trans-activación son muy conocidos en la especialidad y están descritos, por ejemplo, por Stratowa, Ch. Himmler, A. y Czernilofsky A.P. (1995) en *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:574. Como compuesto de referencia se puede utilizar FSH recombinante humana. También se pueden realizar, como alternativa, ensayos competitivos.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un derivado de tetrahydroquinoleína, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene la Fórmula general I, en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para quien los recibe.

Las composiciones incluyen, por ejemplo, las adecuadas para administración por vía oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, local, o rectal, y similares, todas en forma de dosificación unidad para su administración.

Para la administración oral, el ingrediente activo puede presentarse en forma de unidades discretas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones y similares.

Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención puede presentarse en recipientes de una sola dosis o de multi-dosis, por ejemplo líquidos inyectables en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales y ampollas sellados, y pueden almacenarse también en forma desecada por congelación (liofilizada) que requiere únicamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de su uso.

El agente activo se mezcla con estos auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describe en la referencia universal Gennaro A. R. y col. Remington. "La ciencia y la práctica de la Farmacia" (20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins 2000, véase especialmente la Parte 5: "Manufactura farmacéutica") puede comprimirse en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras, tabletas, o elaborarse como cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables, el agente activo se puede aplicar como composición fluida, por ejemplo como una preparación inyectable en forma de solución, suspensión, emulsión o como una pulverización, por ejemplo una pulverización nasal.

Para obtener unidades de dosificación sólida, se contempla el empleo de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes polímeros y similares. En general, se puede utilizar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Entre los vehículos adecuados con los que se puede administrar el agente activo de la invención como composición sólida se incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares o mezclas de ellos, utilizados en cantidades adecuadas. Para administración parenteral se pueden utilizar suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes de dispersión farmacéuticamente aceptables y/o agentes humectantes tales como propileno glicol o butileno glicol.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se ha descrito aquí antes, introducida en un material de envasado adecuado para la citada composición, incluyendo el citado material de envasado instrucciones para el uso de una composición como la descrita antes.

Los derivados de tetrahydroquinoleína de la invención se pueden administrar también en forma de dispositivos farmacéuticos implantables, que consisten en un núcleo de material activo envuelto en una membrana que regula el ritmo de la liberación. Tales implantes se aplican subcutáneamente o localmente y liberarán el ingrediente activo a un ritmo aproximadamente constante a lo largo de períodos de tiempo relativamente prolongados, por ejemplo de semanas a años. Los métodos para la preparación de estos dispositivos farmacéuticos implantables son conocidos en la técnica, se describen por ejemplo en la Patente europea 0.303.306 (AKZO Nobel N.V.)

La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o composición farmacéutica del mismo, serán necesariamente dependientes de del efecto terapéutico que se quiere alcanzar (tratamiento de infertilidad, contracepción) y pueden variar con el compuesto particular, la vía de administración y la edad y estado del sujeto individual a quien se administra el medicamento.

En general, la administración parenteral requiere dosis más bajas que otros métodos de administración que son más dependientes de la absorción. Sin embargo, una dosis para seres humanos contiene preferiblemente 0,0001 - 25 mg por Kg de peso corporal. La dosis deseada se puede presentar como una dosis o subdosis múltiple administrada a intervalos apropiados en el día, a lo largo del ciclo menstrual. La dosis, así como el régimen de administración, puede diferir entre un receptor femenino o masculino.

Según esto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizaren terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto derivado de tetrahydroquinoleína que tiene la fórmula general I para la manufactura de un medicamento utilizado para el tratamiento de trastornos de respuesta a caminos mediados por receptor de FSH. Según esto, a los pacientes que lo necesitan, se les puede administrar cantidades adecuadas de los compuestos según la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a la utilización de un compuesto derivado de tetrahydroquinoleína que tiene la Fórmula general I para la manufactura del medicamento que se va a utilizar en el control de la fertilidad.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a la utilización de un compuesto derivado de tetrahydroquinoleína que tiene la Fórmula general I para la manufactura del medicamento que se va a utilizar para tratamiento de la infertilidad.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a la utilización de un compuesto derivado de tetrahydroquinoleína que tiene la Fórmula general I para la manufactura del medicamento que se va a utilizar para prevenir la fertilidad.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar también para el tratamiento de trastornos dependientes de hormonas tales como cáncer de mama, cáncer de próstata y endometriosis.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Comentarios generales

En los ejemplos se utilizan las abreviaturas siguientes; DMA = N,N-dimetilanilina, DIPEA = N,N-diisopropil-etilamina, TFA = ácido trifluoroacético, DIBAD = azodicarboxilato de di-terc-butilo, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurinio, Fmoc = 9-fluorenilmetoxi-carbonilo, FmocCl = cloruro de 9-fluorenilmetoxycarbonilo, DMF = N,N-dimetil-formamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, THF = tetrahydrofurano.

A menos que se establezca de otra forma, todos los productos finales de los ejemplos dados a continuación se liofilizan desde mezclas de agua/1,4-dioxano o mezclas de agua/acetonitrilo. Si el compuesto se ha preparado como una sal de HCl o de TFA, los respectivos ácidos se añaden en cantidades apropiadas a la mezcla disolvente antes de la liofilización.

Los nombres de los productos finales descritos en los Ejemplos están tomados del programa Autonom de Beilstein (versión: 2.02.119).

Para determinación de los tiempos de retención se utilizan los siguientes métodos de HPLC analítica.

Método 1: Columna: Luna C-18(2) de 5 μ m 15x4,6 mm; flujo 1ml/minuto, detección: 210 nm; temperatura de columna: 40°C; disolvente A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v), disolvente B: CH₃CN; disolvente C: ácido trifluoro-acético acuoso 0,1M; gradiente; disolvente A/B/C = 65/30/5 a 10/85/5 (volumen/volumen/volumen) en 30,00 minutos, y constante luego durante un tiempo adicional de 10,00 minutos a A/B/C=10/85/5 (volumen/volumen/volumen).

Método 2: Idéntico al método 1 excepto en el gradiente utilizado. Gradiente: disolvente A/B/C = 75/20/5 a 15/80/5 (v/v/v) en 39,00 minutos, constante entonces durante 10.00 minutos adicionales a A/B/C = 1/80/5 (v/v/v).

Método 3: Idéntico al método 1 excepto en el gradiente utilizado: Gradiente: disolvente A/B/C = 35/60/5 (v/v/v) a 10/85/5 (v/v/v) en 30,00 minutos, constante entonces durante 10.00 minutos adicionales a A/B/C = 10/85/5 (v/v/v).

Método 4: Columna: Luna 3 μ m C-18(2) 100 x 2 mm; flujo: 0,25 ml/minuto; detección: 210 nm; temperatura de columna: 40°C; disolvente A: H₂O; disolvente B: CH₃CN; gradiente: disolvente A/B = 75/25 a 0/100 en 20,00 minutos, constante luego durante 10,00 minutos adicionales a A/B = 0/100 (v/v).

Método 5 Columna: Luna 3 μ m C-18(2) 100 x 2 mm; flujo: 0,25 ml/minuto; detección: 210 nm; temperatura de columna: 40°C; disolvente A: H₂O; disolvente B: CH₃CN; disolvente C: tampón fosfato 50 mM, pH 2,1; gradiente: disolvente A/B/C = 70/20/10 a 10/80/10 (v/v/v) en 20,00 minutos, constante luego durante 10,00 minutos adicionales a A/B/C = 10/80/10 (v/v).

Método 6: Idéntico al método 5, excepto en el gradiente utilizado; Gradiente: disolvente A/B/C = 65/30/5 a 10/85/5 (v/v/v) en 20,00 minutos; luego constante durante 10,00 minutos adicionales a A/B/C = 10/85/5 (v/v/v).

Se utilizan los métodos siguientes para purificaciones con HPLC preparativa.

Método A: Columna = Luna C-18; Gradiente: ácido trifluoroacético al 0,1% en H₂O/CH₃CN (9/1, v/v)/CH₃CN = 80/20 a 0/100 (v/v) en 30-45 minutos, dependiendo de la facilidad de separación. Detección: 210 nm.

ES 2 321 830 T3

Método B: Luna C-18; Gradiente: H₂O/CH₃CN (9/1, v/v)/CH₃CN = 80/20 a 0/100 (v/v) en 30-45 minutos, dependiendo de la facilidad de separación. Detección: 210 nm.

5 Ejemplo 1

N-[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-metoxifenil)-2,2,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]-3-cloro-2,6-dimetiloxibenzamida

10 (a) 5,7-Dimetoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleína

Se añadió, gota a gota, una solución de 3,5-dimetoxianilina (50 g) en acetona (800 ml) a una mezcla de MgSO₄ (100 g) y Sc(OTf)₃ (8,0 g) en 1 l de acetona a temperatura ambiente. Al cabo de 5 horas se añadió otra porción de Sc(OTf)₃ (3,2 g) y la mezcla de reacción se agitó hasta que no quedaba material de partida. Después de filtración, se evaporó parcialmente la acetona al vacío dando lugar a la cristalización del compuesto del título que se recogió por filtración para dar 22 g después de secar al vacío. Se concentraron las aguas madres al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo = 1/10 a > 0/1 (v/v) como eluyente para dar 19,4 g adicionales del compuesto del título.

20 Rendimiento: 42 g.

(b) 1-Acetil-5,7-dimetoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleína

25 Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 1a (42 g) y anhídrido acético (100 ml) a 100°C durante 20 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 500 ml de agua con hielo agitando al mismo tiempo. Se recogieron por filtración los sólidos precipitados y se secaron al vacío a 40°C durante 2 días. El sólido pardo remanente se podía utilizar, bruto, para posteriores transformaciones sintéticas.

30 Rendimiento 45 g.

(c) 1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleína

35 Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 1b (30 g) y AlCl₃ (44 g) en anisol (500 ml) a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió (0°C) y se apagó con agua y se añadió acetato de etilo. Se dejó agitando la mezcla durante toda la noche. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de heptanoetilo en 8/2 (volumen/volumen) como eluyente.

40 Rendimiento: 15 g.

(d) 1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleína

45 Se añadió, gota a gota, una solución de anhídrido acético (450 µl) en ácido nítrico fumante (22,5 ml) a una solución del compuesto descrito en Ejemplo 1c (15 g) en CH₂Cl₂ (500 ml) a 0°C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título como un sólido cristalino.

50 Rendimiento: 10 g.

55 (e) 1-Acetil-6-amino-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetra-hidroquinoleína

Se enfriaron a 0°C una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 1d (11,75 g) y ácido acético (15,5 ml) en THF (600 ml). Se añadió polvo de zinc (36 g) en porciones y se retiró el baño de hielo. La temperatura se elevó rápidamente a 30°C después de lo cual se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. El exceso de zinc se separó por filtración y al filtrado se añadió CH₂Cl₂ y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, El producto se utilizó, bruto, en la siguiente etapa.

60 Rendimiento 10,9 g.

65

ES 2 321 830 T3

(f) *N*-[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxi-fenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-3-cloro-2,6-dimetoxibenzamida

Procedimiento general A: A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 1e (100 mg), ácido 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoico (60 mg) y DIPEA (132 μ l) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió HATU (143 mg) a temperatura ambiente. Si la reacción no se completaba al cabo de 18 horas, se añadía más HATU y más DIPEA. Después de completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento 87 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}] = 597,4$.

HPLC: $R_f = 17,98$ min. (método 1).

Ejemplo 2

[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]amida del ácido 4,5-dimetilfuran-2-carboxílico

Procedimiento general B: A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 1e (800 mg), ácido 4,5-dimetilfuran-2-carboxílico (308 mg) y DMA (768 μ l) en DMF (10 ml) se añadió HATU (1,1 g) a temperatura ambiente. Si la reacción no alcanzaba a completarse al cabo de 18 horas, la mezcla de reacción se calentaba a 50°C . Después de completada la reacción, se añadieron agua y acetato de etilo, se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a $> 0/1$ (volumen/volumen) como eluyente.

Rendimiento 444 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,4$.

HPLC: $R_t = 16,96$ minutos (método 1).

Ejemplo 3

[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]amida del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general B, el compuesto descrito en el Ejemplo 1e (800 mg) se aciló con ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (456 mg), DMA (768 μ l) y HATU (1,1 g) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a $> 0/1$ (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1,0 g MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 589,2$; HPLC: $R_t = 18,90$ min. (método 2).

Ejemplo 4

[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]amida del ácido bifenil-4-carboxílico

Procedimiento general C: A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 1e (800 mg) y cloruro de 4-bifenilcarbonilo (475 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió DMA (768 μ l) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción hasta que no quedaba material de partida. añadiéndose agua en ese momento. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a $> 0/1$ (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 678 mg. MS-ESI; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 579,4$, $R_t = 26,19$ minutos (método 2).

Ejemplo 5

[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]amida del ácido furano-2-carboxílico

(a) *[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]amida del ácido furano-2-carboxílico*

Según el procedimiento general C, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 1e (800 mg) con cloruro de 2-furoilo (217 μ l) y DMA (768 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se purificó el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a $> 0/1$ (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 896 mg.

ES 2 321 830 T3

(b) *[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il] amida del ácido furano-2-carboxílico*

Procedimiento general D: Se enfrió a -78°C una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 5 a (50 mg) en CH₂Cl₂ (4 ml), bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de boro (28 µl), gota a gota, y después de completada la adición se dejó que la reacción alcanzase, lentamente, la temperatura ambiente. Se apagó con agua la reacción y se añadió CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa (método A). Bajo las mismas condiciones descritas antes, se forman generalmente mezclas de compuestos con un grado variable de desmetilación que pueden separarse por métodos de HPLC preparativa.

Rendimiento: 9,1 mg; MS-ESI [M+H]⁺ = 479,4; HPLC: R_t = 23,40 minutos (método 2).

Ejemplo 6

N-[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-diclorobenzamida

(a) *N-[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-3,5-diclorobenzamida*

Siguiendo el procedimiento general C, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 1e (800 mg) con cloruro de 3,5-diclorobenzilo (460 mg) y DMA (768 µl) en CH₂Cl₂ (10 ml). El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a > 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1,03 g.

(b) *N-[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-diclorobenzamida*

Siguiendo el procedimiento general D, el compuesto descrito en el Ejemplo 6 a (50 mg) se trató con tribromuro de boro (24 µl) en CH₂Cl₂ (4 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento. 9,6 mg; MS-ESI [M+H]⁺ 557,2; HPLC: R_t= 23,40 minutos (método 2).

Ejemplo 7

[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

(a) *[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

Siguiendo el procedimiento general B, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 1e (800 mg) con ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (456 mg), DMA (768 µl) y HATU (1,1 g) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se purificó el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a > 0/1 como eluyente.

Rendimiento: 1,0 g.

(b) *[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-diclorobenzamida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

Siguiendo el procedimiento general D, el compuesto descrito en el ejemplo 7a (200 mg) se trató con tribromuro de boro (350 µl) en CH₂Cl₂ (25 ml), pero en este caso la temperatura no se dejó sobrepasar los -30°C. El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a > 0/1 (v/v) como eluyente seguido de HPLC preparativa (método A).

Rendimiento. 35 mg; MS-ESI [M+H]⁺ 529,2; HPLC: R_t= 28,24 minutos (método 2).

ES 2 321 830 T3

Ejemplo 8

[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Seguendo el procedimiento general D, el compuesto descrito en el Ejemplo 4 (50 mg) se trató con tribromuro de boro (100 μ l) en CH_2Cl_2 (4 ml), pero en este caso la temperatura no se dejó sobrepasar los 0°C. La mezcla de reacción también contenía el producto descrito en el Ejemplo 10. El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a >0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento. 43 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565,4; HPLC: R_t = 32,53 minutos (método 2).

Ejemplo 9

[1-Acetil-5,7-dihidroxi-4-(4-hidroxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Seguendo el procedimiento general D, el compuesto descrito en el Ejemplo 4 (50 mg) se trató con tribromuro de boro (100 μ l) en CH_2Cl_2 (4 ml), pero en este caso la temperatura no se dejó alcanzar los 15°C. El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a >0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento. 33 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 537,4; HPLC: R_t = 24,16 minutos (método 2).

Ejemplo 10

[1-Acetil-5-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Seguendo el procedimiento general D, el compuesto descrito en el Ejemplo 4 (400 mg) se trató con tribromuro de boro (800 μ l) en CH_2Cl_2 (25 ml), pero en este caso la temperatura no se dejó sobrepasar los 0°C. El compuesto del título (igual al subproducto descrito en el Ejemplo 8) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a >0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 50 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 551,4; HPLC: R_t = 27,58 minutos (método 2).

Ejemplo 11

[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-amida de ácido 4,5-dimetil-furan-2-carboxílico

Seguendo el procedimiento general D, el compuesto descrito en el Ejemplo 2 (200 mg) se trató con tribromuro de boro (336 μ l) en CH_2Cl_2 (25 ml), pero en este caso la temperatura se mantuvo a -78°C. El compuesto del título se purificó por cromatografía HPLC preparativa (método A).

Rendimiento. 51 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507,4; HPLC: R_t = 24,32 minutos (método 1).

Ejemplo 12

N-[1-Acetil-5-hidroxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-3,5-diclorobenzamida

Seguendo el procedimiento general D, el compuesto descrito en el ejemplo 6 a (75 mg) se trató con tribromuro de boro (38 μ l) en CH_2Cl_2 (5 ml). El compuesto del título se purificó por cromatografía HPLC preparativa (método A).

Rendimiento. 11 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 543,4; HPLC: R_t = 25,66 minutos (método 2).

ES 2 321 830 T3

Ejemplo 13

N-[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]benzamida

- 5 (a) *N-[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-3,5-dimetilbenzamida*

10 Siguiendo el procedimiento general B, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 1e (800 mg) con ácido dimetilbenzoico (336 mg), DMA (768 μ l) y HATU (1,1 g) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se purificó el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a > 0/1 como eluyente.

Rendimiento: 1,18 g.

- 15 (b) *N-[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolenil]-3,5-dimetilbenzamida*

20 Siguiendo el procedimiento general D, se trató el compuesto descrito en el Ejemplo 13a (300 mg) con tribromuro de boro (513 μ l) en CH_2Cl_2 (25 ml), pero en este caso, la temperatura no se dejó sobrepasar los -40°C . Se purificó el compuesto del título por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 41 mg MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517,4; HPLC: R_t = 13,89 minutos (método 3).

25 Ejemplo 14

N-[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-3,5-dibromobenzamida

- 30 (a) *N-[1-Acetil-5,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-3,5-dibromobenzamida*

35 Siguiendo el procedimiento general B, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 1e (800 mg) con ácido 3,5-dibromobenzoico (616 mg), DMA (768 μ l) y HATU (1,1 g) en DMF (10 ml). Se purificó el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a > 0/1 como eluyente.

Rendimiento: 900 mg.

- 40 (b) *N-[1-Acetil-5-hidroxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-3,5-dibromobenzamida*

45 Siguiendo el procedimiento general D, se trató el compuesto descrito en el Ejemplo 14a (300 mg) con tribromuro de boro (639 μ l) en CH_2Cl_2 (25 ml), pero en este caso, la temperatura no se dejó sobrepasar los -60°C . Se purificó el compuesto del título por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 28 mg MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 647,2; HPLC: R_t = 16,29 minutos (método 3).

50 Ejemplo 15

[1-Acetil-2,2,4-trimetil-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

- 55 (a) *1-Fmoc-2-metoxi-4-nitroanilina*

60 Se enfrió a 0°C una solución de 2-metoxi-4-anilina (3,0 g) y piridina (1,6 ml) en THF (30 ml.). Se añadió FmocCl (5,07 g) en porciones y una vez completada la adición se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se eliminó el THF al vacío y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (175 ml). Se añadió metanol (unos 100 ml) y se eliminó parcialmente el CH_2Cl_2 al vacío hasta que se formó un precipitado. La mezcla se dejó reposar durante 1 hora, después de lo cual se recogieron los cristales por filtración y se secaron al vacío para dar el compuesto del título.

Rendimiento. 6,32 g; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,2.

65

ES 2 321 830 T3

(b) *N*-(2-metoxi-4-aminofenil)carbamato de 9-fluorenillmetilo

Procedimiento general E: Se enfrió a 0°C una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 15 a (6.07 g), ácido acético (8,9 ml) y THF (150 ml). Se añadió polvo de zinc (20,4 g) en porciones y se retiró el baño de hielo. Después de que la temperatura alcanzara lentamente 10°C, ésta se elevó rápidamente a 45°C. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se separó el exceso de zinc por filtración y se añadió una gran cantidad de CH₂Cl₂ (cerca de 500 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) se filtró y concentró al vacío hasta que se formó un precipitado. La mezcla se dejó reposando toda la noche a 0°C, después de lo cual se recogieron los cristales por filtración se secaron al vacío para dar el compuesto del título.

Rendimiento 4,45 g.

15 (c) *Ester 9-H-fluorenil-9-ilmetílico de ácido (7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolein-6-il)carbámico*

Se calentó a reflujo una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 15b (4,45 g), I₂ (157 mg), MgSO₄ (7,4 g), 4-terc-butylcatequina (61 mg) y acetona (unos 350 ml) durante 5 horas. Se separó el MgSO₄ por filtración y se concentró al vacío el filtrado. Se obtuvo el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 9/1 a > 7/3 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 4,24 g.

25 (d) *Ester 9-H-fluoren-9-il-metílico de ácido (1-acetil-7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolein-6-il-carbámico*

A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 15 c (4,24 g) en piridina (25 ml) y CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió una pequeña cantidad de DMAP (unos 20 mg). Se añadió lentamente cloruro de acetilo (2,0 ml) en CH₂Cl₂ (20 ml). Después de completada la adición, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (unos 100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml), HCl acuoso 0,1M (3 x 100 ml), HCl acuoso 0,5 M (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 9/1 a >7/3 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 3,91 g.

35

(e) *1-Acetil-6-amino-7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleína*

Se añadió piperidina (8,0 ml) lentamente a una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 15d (3,91 g) en CH₂Cl₂ (80 ml). Al cabo de 1,5 horas, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se obtuvo el compuesto del título por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 9/1 a > 7/3 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 2,2 g.

45

(f) *(1-Acetil-7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinoleína-6-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico*

Procedimiento general F: A una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 15e (2,2 g), tolueno (45 ml) y piridina (5 ml) se añadió cloruro de 4-bifenilcarbonilo (2,21 g). Si la reacción no se ha completado al cabo de 3 horas a temperatura ambiente, se añade una porción adicional de cloruro de 4-bifenilcarbonilo. (2,0 g). Se continuó la agitación durante 30 minutos, después de lo cual se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se recogió el residuo en acetato de etilo (unos 100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), solución acuosa 1M de HCl (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró al vacío. Al residuo se añadió CH₂Cl₂ (unos 50 ml) y los sólidos se separaron por filtración y se descartaron. El filtrado se concentró al vacío y el compuesto del título se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a >1/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 3,1 g.

60

(g) *[1-Acetil-7-hidroxi-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-amida de ácido biofenil-4-carboxílico*

Procedimiento general G: A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 15f (3,1 g) en benceno (100 ml) se añadió tricloruro de aluminio (5,6 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con H₂O (unos 100 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a pH 8 con solución acuosa de NaOH 2M, mientras se agitaba vigorosamente. Se añadió acetato de etilo (unos 300 ml) y la capa orgánica se lavó con H₂O (2 x

ES 2 321 830 T3

150 ml) y salmuera (1 x 150 ml) se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar para dar el producto, que se utilizó sin posterior purificación.

Rendimiento 3,5 g.

(h) *[1-Acetil-2,2,4-trimetil-7-(2-morfolin-4-il-etoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)]amida de ácido bifenil-4-carboxílico*

Procedimiento general H: Se agitó a 50°C una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 15g (70 mg), hidrocloreto de N-(2-cloroetil)morfolina (31 mg), Cs₂CO₃ y DMF (3 ml) hasta que no quedaba material de partida. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (15 ml) y se añadió agua (unos 15 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 15 ml), se separó, se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto del título como la correspondiente sal HCl por liofilización de una mezcla de 1,4-dioxano y agua que contenía HCl.

Rendimiento: 63 mg (sal de HCl). MS-ESI: [M+H]⁺ = 618,6, HPLC; R_t = 19,9 minutos (método 4).

Ejemplo 16

(1-Acetil-7-dimetilcarbamoilmetoxi-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)]amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 g (79 mg) con 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (23 mg) y Cs₂CO₃ (255 mg) en DMF (2 ml). Se purificó el compuesto del título por cristalización en CH₃CN.

Rendimiento: 15 mg; MS-ESI: [M+H]⁺ = 590,6, HPLC; R_t = 23,58 min. (método 5).

Ejemplo 17

[1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-(3-piperidin-1-il-propoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 g (79 mg) con hidrocloreto de N-(3-cloropropil)piperidina (37,4 mg) y Cs₂CO₃ (255 mg) en DMF (2 ml). Se purificó el compuesto del título por cristalización en CH₃CN.

Rendimiento: 83 mg; (sal de HCl) MS-ESI: [M+H]⁺ = 630,8 HPLC; R_t = 15,49 min. (método 5).

Ejemplo 18

[1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-(piridin-2-il-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 g (79 mg) con hidrocloreto de cloruro de 2-picolilo (31 mg) y Cs₂CO₃ (255 mg) en DMF (2 ml). Se purificó el compuesto del título por cristalización en CH₃CN.

Rendimiento: 32 mg; MS-ESI: [M+H]⁺ = 596,6 HPLC; R_t = 23,41 min. (método 6).

Ejemplo 19

[1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-(piridin-3-il-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 g (79 mg) con hidrocloreto de cloruro de 3-picolilo (31 mg) y Cs₂CO₃ (255 mg) en DMF (2 ml). Se purificó el compuesto del título por cristalización en CH₃CN.

Rendimiento: 36 mg (sal de HCl); MS-ESI: [M+H]⁺ = 596,6; HPLC; R_t = 19,70 min. (método 6).

ES 2 321 830 T3

Ejemplo 20

[1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-(piridin-4-il-metoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Seguendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 g (79 mg) con hidrocloreuro de cloruro de 4-picolilo (31 mg) y Cs_2CO_3 (255 mg) en DMF (2 ml). Se purificó el compuesto del título por cristalización en CH_3CN .

Rendimiento: 31 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596,4$; HPLC; $R_t = 17,09$ min. (método 6).

Ejemplo 21

[1-Acetil-7-(2-dimetilamino-etoxi)-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Seguendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 g (79 mg) con hidrocloreuro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo (27 mg) y Cs_2CO_3 (255 mg) en DMF (2 ml). Se purificó el compuesto del título por cristalización en CH_3CN .

Rendimiento: 55 mg; (sal HCl) MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 576,6$ HPLC; $R_t = 14,94$ min. (método 5).

Ejemplo 22

[1-Acetil-7-carbamoilmetoxi)-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Seguendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 g (79 mg) con 2-cloroacetamida (18 mg) y Cs_2CO_3 (255 mg) en DMF (2 ml). Se purificó el compuesto del título por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 60,2 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,4$; HPLC; $R_t = 20,47$ minutos (método A).

Ejemplo 23

(3-[1-Acetil-6-[bifenil-4-carbonil)-amino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-7-iloxi]propil-amida de ácido amorfolin-4-carboxílico

Seguendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 g (79 mg) con (3-cloropropil)amida (de ácido amorfolin-4-carboxílico 40 mg) y Cs_2CO_3 (255 mg) en DMF (2 ml). Se purificó el compuesto del título por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 52,4 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 675,6$; HPLC; $R_t = 22,31$ minutos (método 5).

Ejemplo 24

Ester 1-acetil-6-(3,5-dibromo-benzoilamino)-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolein-7-ilico de ácido furan-2-carboxílico

(a) *N-(1-Acetil-7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolein-6-il)-3,5-dibromo-benzamida*

Seguendo el procedimiento general F, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 g (1,0 g) con cloruro de 3,5-dibromobenzoilo (1,72 g) en tolueno (9 ml) y piridina (1 ml). El compuesto del título se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando etano/acetato de etilo = 8/2 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1,3 g.

(b) *N-(1-Acetil-7-hidroxi-2,2,4-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-3,5-dibromobenzamida*

Seguendo el procedimiento general G, se agitó el compuesto descrito en el Ejemplo 24 a (1,3 g) con AlCl_3 (1,0 g) en benceno (50 ml). El producto obtenido se utilizó sin posterior purificación.

Rendimiento: 1,39 g.

ES 2 321 830 T3

(c) *Ester 1-Acetil-6-(3,5-dibromo-benzoilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-7-ilico de ácido furan-2-carboxílico*

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 24b (100 mg), cloruro de furoilo (16 μ l) y DIPEA (60 μ l) y CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente hasta que no quedaba material de partida. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 47 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 681,2$; HPLC; $R_t = 31,6$ minutos (método 2).

Ejemplo 25

N-(1-Acetil)-7-(2-aminoetoxi)-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]-3,5-dibromobenzamida

Procedimiento general I: Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 24b (100 mg), N-(2-hidroxietil)carbamato de butilo (29 mg), DIBAD (79 mg), DIPEA (60 μ l) y un exceso de polímero unido a trifenilfosfina en CH_2Cl_2 (5 ml) hasta que no quedaba material de partida. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con agua y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se recogió en CH_2CN (aproximadamente 1 ml) y se añadieron unas cuantas gotas de TFA para facilitar la escisión del terc-butilcarbamato. Se purificó el compuesto del título por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 17 mg (sal de TFA); MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 630,2$; HPLC; $R_t = 15,6$ minutos (método 2).

Ejemplo 26

Ester terc-butílico de ácido (2-[1-acetil-6-(3,5-dimetil-benzoilamino)-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolein-7-iloxi]etil)carbámico

(a) *N-(1-Acetil-7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolein-6-il)-3,5-dimetil-benzamida*

Siguiendo el procedimiento general F, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 15 e (1,0 mg) con cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo (0,97 g) en tolueno (9 ml) y piridina (1 ml). El compuesto del título se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo = 8/2 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 1,1 g.

(b) *N-(1-Acetil-7-hidroxi-2,2,4-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-3,5-dimetilbenzamida*

Siguiendo el procedimiento general G, se agitó el compuesto descrito en el Ejemplo 26 a (1,1 g) con AlCl_3 (1,0 g) en benceno (50 ml). El producto obtenido se utilizó sin posterior purificación.

Rendimiento: 1,3 g.

(c) *Ester terc-butílico de ácido 1-acetil-6-(3,5-dimetil-benzoilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-7-iloxi)-etilcarbámico*

Siguiendo el procedimiento general I, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 26 b (100 mg) con N-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (37 mg), DIBAD (77 μ l), DIPEA (77 μ l) y un exceso trifenilfosfina unida a polímero en CH_2Cl_2 (5 ml). En este caso no se escindió el terc-butilcarbamato llegándose al producto después de HPLC preparativa (método A) y liofilización.

Rendimiento: 38 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 600,4$; HPLC; $R_t = 33,1$ minutos (método 2).

Ejemplo 27

N-(1-Acetil)-7-(2-fenilmetoxi)-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]-3,5-dimetilbenzamida

Siguiendo el procedimiento general I, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 26 b (100 mg) con 2-hidroximetilfurano (21 μ l), DIBAD (101 mg), DIPEA (77 μ l) y un exceso de trifenilfosfina unida a polímero en CH_2Cl_2 (5 ml). Se purificó el producto del título por HPLC preparativa (método A), seguido de liofilización.

Rendimiento: 16 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 537,4$; HPLC; $R_t = 32,8$ minutos (método 2).

ES 2 321 830 T3

Ejemplo 28

N-[1-acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-(piridin-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]3,5-diclorobenzamida

(a) *N-(1-Acetil-7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolein-6-il)-3,5-dicloro-benzamida*

Siguiendo el procedimiento general F, se aciló el compuesto descrito en el ejemplo 15 e (1,0 g) con cloruro de 3,5-diclorobenzoilo (1,2 g) en tolueno (9 ml) y piridina (1 ml). El compuesto del título se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 8/2 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 1,47 g.

(b) *N-(1-Acetil-7-hidrox-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-3,5-dimetilbenzamida*

Siguiendo el procedimiento general G, se agitó el compuesto descrito en el Ejemplo 28 a (1,47 g) con AlCl_3 (1,5 g) en benceno (75 ml). El producto obtenido se utilizó sin posterior purificación.

Rendimiento: 1,51 g.

(c) *N-[1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-(piridin-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-3,5-diclorobenzamida*

Siguiendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 28 b (100 mg) con hidrocloreuro de cloruro de 4-picolilo (36 mg) y Cs_2CO_3 (255 mg) en una mezcla de DMF (1 ml) y CH_2Cl_2 (4 ml). Se obtuvo el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA después de HPLC preparativa (método A) seguido de liofilización.

Rendimiento: 35 mg (sal de TFA) MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 588,4$; HPLC; $R_t = 18,0$ minutos (método 2).

Ejemplo 29

N-(1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-3,5-dimetilbenzamida

Procedimiento general J: Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 26 b (100 mg), hidrocloreuro de 2-cloroetilpirrolidina (41 mg) y DIPEA (77 μl) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente hasta que no quedaba más del material de partida. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa, seguido de liofilización dio el compuesto del título en forma de la correspondiente sal de TFA.

Rendimiento: 104 mg (sal de TFA); MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554,4$; HPLC; $R_t = 15,2$ minutos (método 2).

Ejemplo 30

N-[1-acetil-2,2,4-trimetil-7-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]3,5-dimetilbenzamida

Siguiendo el procedimiento general J, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 26b (100 mg) con (clorometil)-5-metil-isoxazol (32 mg) y DIPEA (77 μl) en CH_2Cl_2 (5 ml). La purificación mediante HPLC preparativa (método A) seguido de liofilización dio el compuesto del título.

Rendimiento 41 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552,4$; HPLC; $R_t = 31,3$ minutos (método 2).

Ejemplo 31

N-(1-Acetil-7-(2-dimetilaminoetoxi)-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-3,5-dimetilbenzamida; compuesto con ácido trifluoroacético

Siguiendo el procedimiento general J, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 26 b (100 mg) con hidrocloreuro de N,N-dietilaminoetil-cloruro (42 mg) y DIPEA (77 μl) en CH_2Cl_2 (5 ml). La purificación mediante HPLC preparativa (método A) seguido de liofilización dio el compuesto del título como su correspondiente sal de TFA.

Rendimiento: 43 mg (sal de TFA); MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556,4$; HPLC; $R_t = 15,2$ minutos (método 2).

Ejemplo 32

N-[1-acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-(piridin-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il]-bromo-2-metilaminobenzamida

(a) *N-(1-Acetil-7-metoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolein-6-il)-5-bromo-2-metilamino-benzamida*

Seguendo el procedimiento general F, se aciló el compuesto descrito en el ejemplo 15 e (1,0 g) con cloruro de 5-bromo-2-metilamino-benzoilo (1,43 g) en tolueno (9 ml) y piridina (1 ml). El compuesto del título se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 8/2 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 595 mg.

(b) *N-(1-Acetil-7-hidroxi-2,2,4-trimetilfenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-5-bromo-2-metilaminobenzamida*

Seguendo el procedimiento general G, se agitó el compuesto descrito en el Ejemplo 32 a (595 mg) con AlCl_3 (0,75 g) en benceno (50 ml). El producto obtenido se utilizó sin posterior purificación.

Rendimiento: 437 mg.

(c) *N-[1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-(piridin-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il]-5-bromo-2-metil-amino-benzamida*

Seguendo el procedimiento general H, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 32 b (44 mg) con hidroclo-
ruro de cloruro de 4-picolilo (15 mg) y Cs_2CO_3 (unos 100 mg) en una mezcla de DMF (1 ml) y CH_2Cl_2 (4 ml). Se
obtuvo el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA después de HPLC preparativa (método B).

Rendimiento 18 mg (sal de TFA); MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 629,4$; HPLC; $R_t = 18,1$ minutos (método 2).

Ejemplo 33

(1-Acetil-7-dimetilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-amida de ácido furan-2-carboxílico

(a) *Ester terc-butílico de ácido (2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolein-6-il)carbámico*

Se reflujo durante 20 horas una mezcla de N-Boc-1,4-fenilendiamina (75 g), MgSO_4 (216 g), 4-terc-butylcatequina
(1,8 g) y yodo (4,7 g) en acetona anhidra (600 ml) durante 20 horas. Se retiró el MgSO_4 por filtración y el filtrado se
concentró al vacío. Se cromatografió el residuo sobre un pequeño tapón de gel de sílice utilizando heptano/acetato de
etilo = 8/2 (v/v) como eluyente para dar el producto como un aceite pardo.

Rendimiento 41 g.

(b) *Ester terc-butílico de ácido (1-acetil-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolein-6-il)-carbámico*

Se enfrió a 0°C una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 33a (41 g) en piridina (200 ml) y CH_2Cl_2 (200
ml) Se añadió, gota a gota, cloruro de acetilo (21 ml) en CH_2Cl_2 (50 ml). Después de completarse la adición, se agitó
la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (2 l) y H_2O (2 l) y la capa orgánica
se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto del título por cristalización en acetato de
etilo.

Rendimiento: 23 g.

(c) *1-Acetil-6-amino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoleina*

Seguendo el procedimiento general G se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 33b (33,3g) con AlCl_3 (40,4
g) en benceno (700 ml). El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo
8/2 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 22,4 g.

ES 2 321 830 T3

(d) Ester 9-fluorenilmetílico de ácido (1-acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-carbámico

Se añadió piridina (6,4 ml) a una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 33c (22,4 g) en THF (300 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió, gota a gota, una solución de FmocCl (20,7 g) en THF (100 ml) y después de completada la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadieron acetato de etilo (800 ml) y solución acuosa de HCl 0,3 M (500 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con HCl 0,3 M (2 x 500 ml), H₂O (500 ml) y salmuera (500 ml) seguido de secado (MgSO₄) y concentración al vacío. El producto se empleó sin posterior purificación en la etapa siguiente.

Rendimiento: 43 mg.

(e) Ester 9-fluorenilmetílico del ácido (1-Acetil-2,2,4-trimetil-7-nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il)-carbámico

Se añadió, gota a gota, ácido nítrico fumante (3,07 ml), a lo largo de un período de 10 minutos, a una mezcla del compuesto descrito en el Ejemplo 33 d (43 g) y ácido acético (230 ml) en CH₂Cl₂ (230 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta una conversión completa del material de partida, después de lo cual se añadió H₂O (150 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml) seguido de secado sobre MgSO₄, y filtración. Se añadió metanol (unos 200 ml) y el CH₂Cl₂ se separó cuidadosamente al vacío, después se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recogieron, por filtración, cristales amarillos brillantes y se secaron (MgSO₄) al vacío.

Rendimiento 29,3 g.

(f) Ester 9-fluorenilmetílico del ácido (1-acetil-7-amino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il)-carbámico

Siguiendo el procedimiento general E, el compuesto descrito en el Ejemplo 33e (20 g) se redujo utilizando polvo de zinc (45 g) y ácido acético (20 ml) en THF (unos 600 ml), para dar el producto que se utilizó bruto en la siguiente etapa.

Rendimiento 21 g.

(g) Ester 9-fluorenilmetílico del ácido (1-acetil-7-dimetilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetraquinolein-6-il)-carbámico

Se añadió una solución acuosa de formaldehído (37%, 3,8 ml) a una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 33f (12 g), ácido acético (15,7 ml) y cianoborohidruro de sodio (2,9 g) en metanol (200 ml), lo que dio lugar a una reacción exotérmica y la formación de un precipitado blanco. Se añadió una cantidad adicional de MeOH para facilitar la agitación. Después de agitar durante 15 minutos, se recogió el precipitado por filtración y se lavó con MeOH/H₂O 1/1 (v/v). El filtrado se concentró parcialmente para dar un material sólido que también se recogió. Los sólidos combinados se recrystalizaron en CH₂Cl₂/MeOH para dar el compuesto dimetilado.

Rendimiento 9,7 g.

(h) 1-Acetil-6-amino-7-dimetilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleina

Se añadió piperidina (7,7 ml) a una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 33g (4,5 g) en CH₂Cl₂ (70 ml). Al cabo de 24 horas, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con solución acuosa de HCl 0,5M (2 x 150 ml), agua (100 ml) y salmuera (1 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se diluyó hasta un volumen total de 200 ml. La solución del compuesto del título, material de reserva, (de unos 13,8 mg/ml) se utilizó en posteriores reacciones.

(i) 1-Acetil-7-dimetilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)amida de ácido furan-2-carboxílico

Se añadieron trietilamina (38 µl) y cloruro de 2-furoilo (27 µl) a una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 33h (96,6 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla resultante se agitó hasta alcanzar la conversión completa del material de partida. El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a >0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 5,5 mg; MS-ESI: [M+H]⁺ = 446,2; HPLC; R_t = 19,02 minutos (método 2).

ES 2 321 830 T3

Ejemplo 34

1-Acetil-7-dimetilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico

Seguendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 33h (96,6 mg) con ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico (39,1 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento 35,5 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,2$; HPLC; $R_t = 21,26$ minutos (método 2).

Ejemplo 35

(1-Acetil-7-dimetilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico

Seguendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 33h (96,6 mg) con ácido 4-bifenilcarboxílico (54,4 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento 31,5 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532,4$; HPLC; $R_t = 24,92$ minutos (método 2).

Ejemplo 36

N(1-Acetil-7-dimetilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-3,5-dibromo-benzamida

Seguendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 33h (96,6 mg) con ácido 3,5-dibromobenzoico (77 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$.

Rendimiento 24,3 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 614,2$; HPLC; $R_t = 27,71$ minutos (método 2).

Ejemplo 37

(1-Acetil-7-dimetilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-amida de ácido ciclopentanocarboxílico

Seguendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 33h (137 mg) con ácido cloropentanocarboxílico (128 μ l), HATU (224 mg) y DIPEA (400 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 148 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448,4$; HPLC; $R_t = 12,93$ minutos (método 1).

Ejemplo 38

N(1-Acetil-7-dimetilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-isobutilamida

Seguendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 33h (137 mg) con ácido isobutírico (110 μ l), HATU (224 mg) y DIPEA (400 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a >0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 43 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422,4$; HPLC; $R_t = 9,99$ minutos (método 1).

Ejemplo 39

(1-Acetil-6-amino-7-furan-2-ilcarbonililamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)amida de ácido furan-2-carboxílico

A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 33f (150 mg) y trietilamina (43 μ l) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió cloruro de 2-furoilo (30 μ l). Después de consumido todo el material de partida, se añadió solución acuosa 1M de HCl, se separó la capa orgánica seguido de la adición de piperidina (1 ml) y la mezcla resultante se dejó agitando durante toda la noche. Se lavó la mezcla de reacción con solución acuosa de HCl 1M, se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía so-

ES 2 321 830 T3

bre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1/0 a >0/1 (v/v) como eluyente, seguido de HPLC preparativa (método A).

Rendimiento 18 mg; MS-ESI: $[M+H]^+ = 512,4$; HPLC; $R_t = 19,92$ minutos (método 2).

Ejemplo 40

(1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-propilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il)-amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico

(a) *1-Acetil-6-amino-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-propilamino-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleína*

Procedimiento general K: A una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 33f (750 mg), ácido acético (953 μ l), cianoborohidruro de sodio (135 mg) y MeOH (10 ml) se añadió propionaldehído (94,2 μ l). La mezcla se agitó durante 18 horas, se añadió agua y el precipitado se recogió por filtración. Se tomó el precipitado en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió piperidina (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. Se lavó la mezcla de reacción con solución acuosa de HCl 1M, se separó la capa orgánica y se diluyó hasta un volumen total de 50 ml. La solución se utilizó en las siguientes reacciones.

(b) *(1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-propilamino-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico*

Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 40 a (100 mg) con ácido 3-metiltiofenicarboxílico (39,1 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

Rendimiento: 18,3 mg MS-ESI: $[M+H]^+ = 490,4$; HPLC; $R_t = 23,96$ minutos (método 2).

Ejemplo 41

(1-Acetil-7-etilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il)-amida de ácido bifeníl-4-carboxílico

(a) *1-Acetil-6-amino-7-etilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleína*

Siguiendo el procedimiento general K, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 33f (750 mg) utilizando acetaldehído (73,3 μ l) y se desprotegió con piperidina (1 ml) para dar después de tratamiento y dilución una solución del compuesto del título en CH_2Cl_2 .

(b) *(1-Acetil-7-etilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-amida de ácido bifeníl-4-carboxílico*

Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 41a (100 mg) con ácido 4-biofenilcarboxílico (54,4 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

Rendimiento: 9,8 mg; MS-ESI: $[M+H]^+ = 532,4$; HPLC; $R_t = 25,55$ minutos (método 2).

Ejemplo 42

(1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-[(7-piridin-4-ilmetil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-amida de ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico

(a) *1-Acetil-6-amino-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleína*

Siguiendo el procedimiento general K, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 33f (750 mg) utilizando 4-piridincarboxaldehído (125 μ l) y se desprotegió con piperidina (1 ml) para dar después de tratamiento y dilución una solución del compuesto del título en CH_2Cl_2 .

ES 2 321 830 T3

(b) *(1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico*

5 Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 42a (114 mg) con ácido 4-metiltiofen-2-carboxílico (39,1 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

Rendimiento: 51 mg MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 539,4$; HPLC; $R_t = 13,19$ minutos (método 2).

10 Ejemplo 43

(1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-[(7-piridin-3-ilmetil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico

15 (a) *1-Acetil-6-amino-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroquinoleina*

20 Siguiendo el procedimiento general K, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 33f (750 mg) utilizando 3-piridincarboxaldehído (125 μ l) y se desprotegió con piperidina (1 ml) para dar después de tratamiento y dilución una solución del compuesto del título en CH_2Cl_2 .

(b) *(1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico*

25 Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 43a (114 mg) con ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico (39,1 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

30 Rendimiento: 44 mg; MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 539,4$; HPLC; $R_t = 13,45$ minutos (método 2).

Ejemplo 44

35 *N(1-Acetil-7-isobutilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-3,5 dibromobenzamida*

(a) *1-Acetil-6-amino-7-isobutilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleina*

40 Siguiendo el procedimiento general K, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 33f (750 mg) utilizando isobutiraldehído (119 μ l) y se desprotegió con piperidina (1 ml) para dar, después de tratamiento y dilución, una solución del compuesto del título en CH_2Cl_2 .

(b) *N(1-Acetil-7-isobutilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-3,5-dibromobenzamida*

45 Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 44a (114 mg) con ácido 3,5-dibromobenzoico (77 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

50 Rendimiento: 54 mg MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 642,4$; HPLC; $R_t = 29,47$ minutos (método 2).

Ejemplo 45

55 *(1-Acetil-7-bencilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-amida de ácido bifenil-4-carboxílico*

(a) *1-Acetil-6-amino-7-bencilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleina*

60 Siguiendo el procedimiento general K, se alquiló el compuesto descrito en el Ejemplo 33f (750 mg) utilizando bencilaldehído (133 μ l) y se desprotegió con piperidina (1 ml) para dar después de tratamiento y dilución una solución del compuesto del título en CH_2Cl_2 .

ES 2 321 830 T3

(b) *(1-Acetil-7-bencilamino-2,2,4-trimetil-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico*

5 Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 45a (113 mg) con ácido 4-bifenilcarboxílico (54,4 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

Rendimiento: 114 mg MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 594,4$; HPLC; $R_t = 26,46$ minutos (método 2).

10 Ejemplo 46

(1-Acetil-7-bencilamino-2,2,4-trimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 45a (113 mg) con ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico (39,1 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

20 Rendimiento: 107 mg MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538,4$; HPLC; $R_t = 18,59$ minutos (método 2).

Ejemplo 47

25 *N-(1-Acetil-2,2,4-trimetil-4-fenil-7[(piridin-3-ilmetil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolein-6-il)-3,5-dibromo benzamida*

30 Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 43a (114 mg) con ácido 3,5-dibromobenzoico (77 mg), HATU (157 mg) y DIPEA (239 μ l) en CH_2Cl_2 (10 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

Rendimiento: 41 mg MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 677,2$; HPLC; $R_t = 14,88$ minutos (método 2).

35 Ejemplo 48

N-(1-Acetil-7-dimetilamino-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il)-3,5-dibromo benzamida

(a) *4-Metil-1,2-dihidroquinoleína*

40 Se enfrió una solución de lepidina (10,0 g) en THF a -78°C , después de lo cual se añadió una solución de BH_3 -THF en THF (1M, 70 ml). Al cabo de 2 horas, se añadió una solución de dihidruro de bis(2-metoxi-etoxi)aluminio sodio en tolueno (3,5 M, 40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadió agua y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) y se concentró parcialmente al vacío causando la cristalización del compuesto del título. Se recogieron los cristales por filtración para dar 3,5 g después de secar al vacío. Las aguas madres que quedaban se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 0/1 a $>1/0$ (v/v) como eluyente para dar 4,4 g adicionales del compuesto del título.

50 Rendimiento 7,9 g.

(b) *1-Acetil- 4-metil-1,2-dihidroquinoleína*

55 Siguiendo el procedimiento general C, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 48 a (7,9 g) con cloruro de acetilo 11,8 ml) y DMA (34 ml) en CH_2Cl_2 (50 ml a 0°C). El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 6/4 como eluyente.

Rendimiento 8,8 g.

60

(c) *1-Acetil-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoleína*

65 Siguiendo el procedimiento general G, se agitó el compuesto descrito en el Ejemplo 48b (8,8 g) con AlCl_3 (18,8 g) en benceno (250 ml). El producto obtenido se utilizó sin posterior purificación.

Rendimiento: 12,0 g.

ES 2 321 830 T3

(d) *1-Acetil-4-metil-6-nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoleína*

A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 48c (5,0 g) y anhídrido acético (189 μ l) en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió, gota a gota, HNO_3 fumante (9,4 ml). Después de completada la reacción, se añadió agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 6/4 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 3,86 g.

(e) *1-Acetil-6-amino-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoleína*

Siguiendo el procedimiento general E, se redujo el compuesto del Ejemplo 48d (3,86 g) utilizando polvo de zinc (16 g) y ácido acético (7 ml) en THF (unos 50 ml) para dar el producto que se utilizó bruto en la siguiente etapa.

Rendimiento 2,2 g.

(f) *Ester 9-fluorenilmetílico de ácido 1-Acetil-4-metil-6-nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolein-6-il)carbámico*

Se añadió piridina (314 μ l) a una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 48 e (1,0 g) en THF (10 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió FmocCl (1,01 g) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se purificó el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 6/4 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 950 mg.

(g) *Ester 9-fluorenilmetílico de ácido 1-Acetil-4-metil-7-nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolein-6-il)carbámico*

A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 48f (850 mg) y anhídrido acético (17 μ l) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió, gota a gota, HNO_3 fumante (842 μ l). Después de completada la reacción se añadió agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 9/1 a >0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 714 mg.

(h) *Ester 9-fluorenilmetílico de ácido (1-Acetil-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolein-6-il)carbámico*

Siguiendo el procedimiento general E, se redujo el compuesto del Ejemplo 48g (2,37 g) utilizando polvo de zinc (5,6 g) y ácido acético (2,4 ml) en THF (unos 50 ml) para dar el producto que se utilizó bruto en la siguiente etapa.

Rendimiento 2,66 g.

(i) *Ester 9-fluorofenilmetílico del ácido (1-Acetil-7-dimetilamino-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolein-6-il)carbámico*

Se añadió una solución acuosa de formaldehído 37%, (650 μ l) a una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 48h (2,66 g), ácido acético (3,1 ml) y cianoborohidruro de sodio (232 mg) en metanol (50 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto del título por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 9/1 a >0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento 1,0 g.

(j) *1-Acetil-6-amino-7-dimetilamino-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoleína*

Se añadió piperidina (1,8 ml) a una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 48f (1g) en CH_2Cl_2 (20 ml) y la mezcla se agitó hasta que no quedaba más material de partida. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y el compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 9/1 a >0/1 (v/v) como eluyente (v/v).

Rendimiento 370 mg.

ES 2 321 830 T3

(k) *N*(1-Acetil-7-dimetilamino-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleín-6-il-3,5-dibromobenzamida

5 Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 48j (74 mg) con ácido 3,5-dibromobenzoico (70 mg), HATU (131 mg) y DIPEA (120 μ l) en CH_2Cl_2 (3 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

Rendimiento 82 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 586,2$, HPLC: $R_t = 22,40$ minutos (método 2).

10 Ejemplo 49

(1-Acetil-7-dimetilamino-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleín-6-il)amida de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 48j (74 mg) con ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico (52 mg), HATU (131 mg) y DIPEA (120 μ l) en CH_2Cl_2 (3 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

Rendimiento 69 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,2$, HPLC: $R_t = 17,01$ minutos (método 2).

20

Ejemplo 50

(1-Acetil-7-dimetilamino-4-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleín-6-il)amida de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico

25

Siguiendo el procedimiento general A, se aciló el compuesto descrito en el Ejemplo 48j (74 mg) con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (52 mg), HATU (131 mg) y DIPEA (120 μ l) en CH_2Cl_2 (3 ml). El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó.

Rendimiento 81 mg; MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468,2$, HPLC: $R_t = 17,49$ minutos (método 2).

30

Ejemplo 51

35 *Bioactividad de CHO-FSH in vitro*

Se ensayó la actividad FSH de compuestos en células de ovario de Hamster chino (CHO) transfectadas establemente con receptor de FSH humano y se contranfectaron con un elemento de respuesta de AMPc (CRE)/promotor que dirige la expresión de un gen informador de luciferasa de luciérnaga. La unión de ligando al receptor de FSH copulado a Gs dará por resultado un incremento de AMPc, que a su vez inducirá una transactivación incrementada de la construcción del informador de luciferasa. Para ensayar las propiedades antagonistas, se añadió FSH recombinante en una concentración que induce aproximadamente el 80% de la estimulación máxima de acumulación de AMPc en la ausencia de compuesto de ensayo (FSHh recombinante, 10 mU/ml). Se determinó cuantitativamente la señal de luciferasa utilizando un contador de luminiscencia. Se calcularon, para los compuestos de ensayo, los valores EC_{50} (concentración de compuesto de ensayo que da lugar a estimulación o reducción mitad de la máxima (50%)). Para este propósito se utilizó el programa de software GraphPadPRISM, versión 3,0 (Graph-Pad software Inc. San Diego).

45

Los compuestos de todos los ejemplos presentaban un valor de EC_{50} (IC_{50}) que se fijó en menos de 10^{-5}M en ensayo de agonista o de antagonista o de ambos. Los compuestos de los Ejemplos 5-8, 1014, 16, 18-20, 33-35, 37, 38, 41 y 45-50 mostraban una EC_{50} de menos de 10^{-7}M en al menos uno de los ensayos.

50

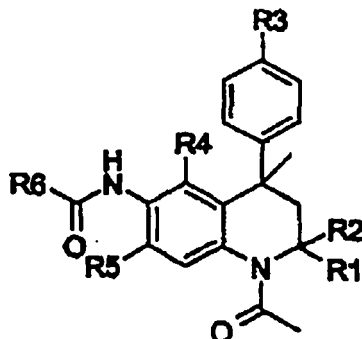
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tetrahidroquinoleína según la Fórmula 1



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

R¹ y R² son H ó Me;

R³ es H, hidroxilo alcoxi(1-4C), (d)alquil(C1-4)aminoalcoxi(C1-4) o heterocicloalquil(2-6), alcoxi(2-4C)

R⁴ es H, OH, alcoxi (1-4C) o R⁷

R⁵ es H, OH, alcoxi(1-4C) o R⁷

con la condición de que si R⁴ es H, R⁵ no es H, OH o alcoxi (1-4C) y de que si R⁵ es H, R⁴ no es H, OH o alcoxi de 1-4C

R⁶ es heteroarilo(2-5C), arilo (6C), cicloalquilo (3-8C), heterocicloalquilo (2-6C) ó alquilo(1-6C)

R⁷ es amino, (di)alquil(1-4C)amino, aril(C6)carbonilamino, aril(6C)-carboniloxi, heteroaril(2-5C)carbonilamino, heteroaril(2-5C)carboniloxi, R⁸-alquil(2-4C)amino, aril(6C), R⁸-alcoxi(2-4C), R⁹-metilamino o R⁹-metiloxi

R⁸ es hidroxilo, amino, alcoxi (1-4C), (di)alquil(1-4C)amino, heterocicloalquilo(2-6C), heterocicloalquil(2-6C)carbonilamino, (di)alquil(1-4C)amino-carbonilamino alcoxi(1-4C)carbonilamino, y

R⁹ es aminocarbonilo, (di)alquil(1-4C)amino-carbonilo, heteroarilo(2-5C) o arilo(6C).

2. El derivado de tetrahidroquinoleína según la reivindicación 1 donde R⁶ es heteroarilo(2-8C), arilo (6C), cicloalquilo(3-8C) o alquilo(1-6C).

3. El derivado de tetrahidroquinoleína según las reivindicaciones 1 ó 2 donde R⁷ es (di)alquilamino(1-4C), heteroaril(2-5C)carboniloxi, R⁸-alcoxi(2-4C), R⁹-metilamino o R⁹-metoxi.

4. El derivado de tetrahidroquinoleína según las reivindicaciones 1-3 donde R⁸ es amino, (di)alquil(1-4C)amino, heterocicloalquilo(2-6C) o heterocicloalquil(2-6C)carbonilamino.

5. El derivado de tetrahidroquinoleína según las reivindicaciones 1-4 donde R⁷ es (di)alquil(1-4C)amino. R⁸-alcoxi(2-4C), R⁹-metilamino ó R⁹-metoxi.

6. El derivado de tetrahidroquinoleína según las reivindicaciones 1-5 donde R⁸ es amino, (di)alquil(1-4C)amino ó heterocicloalquilo(2-6C).

7. El derivado de tetrahidroquinoleína según las reivindicaciones 1-6 donde R⁸ es (di)alquil(1-4C)amino ó heterocicloalquilo(2-6C).

8. El derivado de tetrahidroquinoleína según las reivindicaciones 1-7 donde R⁷ es (di)alquil(1-4C)amino, R⁸-alcoxi(2-4C), R⁹-metilo ó R⁹-metoxi.

ES 2 321 830 T3

9. El derivado de tetrahydroquinoleína según las reivindicaciones 1-8 donde R⁶ es heteroarilo(2-5C) o arilo(6C).

10. El derivado de tetrahydroquinoleína según las reivindicaciones 1-9 donde R⁶ es heteroarilo(4-5C) o arilo(6C) y R⁹ es aminocarbonilo, (di)alquil(1-4C)aminocarbonilo, heteroarilo(3-5C) o arilo(6C).

11. El derivado de tetrahydroquinoleína según las reivindicaciones 1-10 donde R⁷ es (di)alquil(1-4C)amino, R⁸-etoxi, R⁸-metilamino o R⁹-metoxi y R⁹ es aminocarbonilo, (di)alquil(1-4)aminocarbonilo, heteroarilo(3-5C) o arilo(6C).

12. El derivado de tetrahydroquinoleína según las reivindicaciones 1 a 11 donde R⁸ es (di)alquil(1-4C)amino, heterocicloalquilo((4-5C) y R⁹ es aminocarbonilo, (di)alquil(1-4C)aminocarbonilo, heteroarilo((3-5C) o arilo (6C).

13. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de tetrahydroquinoleína según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y auxiliares farmacéuticamente adecuados.

14. El derivado de tetrahydroquinoleína según las reivindicaciones 1-12 para utilización en terapia.

15. Utilización del derivado de tetrahydroquinoleína según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la manufactura de un medicamento para regulación de la fertilidad.