



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 295**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 215/20 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754952 .7**

96 Fecha de presentación : **02.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1879580**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2008**

54

Título: **Derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina, como medicamentos para el tratamiento de trastornos de la fertilidad.**

30

Prioridad: **04.05.2005 EP 05103738**

73

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

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2009

72

Inventor/es: **Timmers, Cornelis, Marius;**
Karstens, Willem, Frederik, Johan y
Grima Poveda, Pedro, Manuel

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2009

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 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina, como medicamentos para el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

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

Las gonadotropinas cumplen importantes funciones en una serie de funciones del organismo entre las que se incluyen el metabolismo, la regulación de la temperatura y procesos de reproducción. Las gonadotropinas actúan en tipos de células gonadales específicas para iniciar la diferenciación ovárica y testicular y la esteroidogénesis. La hormona FSH (hormona estimulante de folículos) de gonadotropina pituitaria, por ejemplo, desempeña un papel central en la estimulación del desarrollo de folículos y la maduración, mientras que la hormona LH (hormona luteinizante) induce la ovulación (Sharp, R.M. Clin. Endocrinol. 33: 787-807, 1990, Dorrington and Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35: 301-342, 1979). Actualmente, FSH se aplica clínicamente para la estimulación ovárica, es decir la hiperestimulación ovárica para fertilización *in vitro* (IVF) y la inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias infértiles (Insler, V., Int. J. Fertility 33: 85-97, 1988, Navot and Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3-13, 1988) así como hipogonadismo masculino e infertilidad masculina.

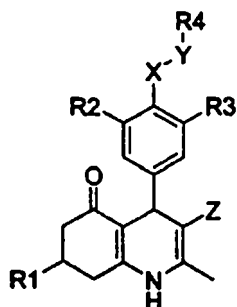
La FSH de gonadotropina se libera desde la pituitaria anterior bajo la influencia de la hormona de liberación de gonadotropina y estrógenos, y desde la placenta durante el embarazo. En las mujeres, FSH actúa en los ovarios promoviendo el desarrollo de folículos y es la hormona principal que regula la secreción de estrógenos. En los hombres, FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa en las células de Sertoli para soportar la gametogénesis. FSH purificada se utiliza clínicamente para tratar la infertilidad en mujeres y para ciertos tipos de deficiencias en la espermatogénesis en los hombres. Se pueden aislar las gonadotropinas destinadas a propósitos terapéuticos a partir de la orina humana y tienen una escasa pureza (Morse y cols., Amer., J. Reproduct. Immunol and Microbiology 17:143, 1988). Alternativamente, se pueden preparar como gonadotropinas recombinantes. La FSH humana recombinante está disponible en el comercio y se está utilizando en reproducción asistida (Olijve y cols., Mol. Hum. Reprod. 2:37, 1996; Devroey y cols. 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 una gran familia de receptores acoplados a proteína G. Dichos receptores consiste en un único polipéptido con siete dominios de transmembrana y son capaces de interactuar con las proteínas G, llevando a una activación de adenilato ciclasa.

El receptor de FSH es una diana altamente específica en el proceso de crecimiento de folículo ovárico y se expresa exclusivamente en el ovario. El bloqueo del receptor o la inhibición de la señalización que es inducida normalmente tras la activación del receptor mediado por FSH perturbará el desarrollo del folículo y, de este modo, la ovulación y la fertilidad. Los antagonistas de FSH de bajo peso molecular podrían formar la base para nuevos anticonceptivos, mientras que los agonistas de FSH de bajo peso molecular se podrían utilizar para los mismos propósitos clínicos que FSH nativa, es decir, para el tratamiento de infertilidad y para hiperestimulación ovárica con miras a la fertilización *in vitro*.

Los sucedáneos de FSH de bajo peso molecular con propiedades agonistas han sido descritos en la solicitud internacional WO 2000/08015 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.) y en WO 2002/09706 (Affymax Research Institute). Recientemente, se han descrito determinados derivados de tetrahydroquinolina en la solicitud internacional WO 2003/004028 (AKZO NOBEL N.V) como sustancias moduladoras de FSH, que tienen propiedades agonistas o antagonistas. Sigue existiendo la necesidad de contar con sucedáneos de hormona de bajo peso molecular que activen selectivamente el receptor de FSH.

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



Formula I

en la que

R¹ es alquilo de (C₁-C₆), alquenilo de (C₂-C₆) o alquinilo de (C₂-C₆);

5 R² es halógeno, alcoxi de (C₁-C₄), alcoxi de (C₁-C₄) fluorado, alquilo de (C₁-C₄), o alquilo de (C₁-C₄) fluorado; o R² puede ser H cuando R³ es R⁹, R¹⁰-aminosulfonilo;

10 R³ es OH, NO₂, CN, alcoxi de (C₁-C₄) fluorado, alcoxi(C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄), hidroxialcoxi(C₂-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquenilo(C₃-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquenilo(C₃-C₄)carbonilo, R⁷, R⁸-amino, R⁹, R¹⁰-amino, R⁹, R¹⁰-aminocarbonilo, R⁹, R¹⁰-aminosulfonilo o fenilalcoxi(C₁-C₄), estando sustituido opcionalmente el anillo de fenilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo(C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), alcoxi(C₁-C₄), (di)alquil(C₁-C₄)amino;

15 R⁴ es R¹¹ -fenilo o R¹¹-heteroarilo(C₂-C₅), estando sustituido opcionalmente el grupo fenilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo(C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄);

R⁷ es H, alquilo de (C₁-C₄);

20 R⁸ es alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alquil(C₁-C₄)carbonilo, alquenil(C₂-C₄)carbonilo, cicloalquil(C₃-C₆)carbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, alquenilo(C₃-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)carbonilo, alquenilo(C₃-C₄)alquil(C₁-C₄) carbonilo, fenilcarbonilo, heteroaril(C₂-C₅)carbonilo, fenilalquil(C₁-C₄)carbonilo, heteroaril(C₂-C₅)arilalquil(C₁-C₄) carbonilo, estando sustituido opcionalmente el anillo de fenilo o el anillo heteroaromático con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo(C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), alcoxi(C₁-C₄), (di)alquil(C₁-C₄)amino;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₄) y alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₂-C₄), o

30 R⁹ y R¹⁰ se pueden unir en un anillo heterocicloalquenilo de (C₄-C₆) o un anillo heterocicloalquilo de (C₂-C₆) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes alquilo de (C₁-C₄);

35 R¹¹ es H, alcovicarbonilo de (C₁-C₆), R¹², R¹³-amino, alquil(C₁-C₆)carbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, R¹⁴-oxi, R¹⁴, R¹⁵-amino, R¹⁴, R¹⁵-aminocarbonilo, R¹⁴, R¹⁵-aminosulfonilo;

R¹² es H, alquilo de (C₁-C₄);

40 R¹³ es alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alquil(C₁-C₄)carbonilo, cicloalquil(C₃-C₆)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquenilo(C₃-C₄)carbonilo, (di)alquil(C₁-C₄)amino-alquil(C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquenil(C₄-C₆)alquil(C₁-C₄)carbonilo o alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)carbonilo;

45 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo de (C₁-C₆), alquenilo de (C₃-C₄); alquinilo de (C₃-C₄), cicloalquilo de (C₃-C₆); cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₄); hidroxialquilo de (C₂-C₄), aminoalquilo de (C₂-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo (C₂-C₄), (di)alquil(C₁-C₄)aminoalquilo(C₂-C₄), heterocicloalquil(C₂-C₆)alquilo(C₂-C₄), heterocicloalquenil(C₄-C₆)alquilo(C₂-C₄), fenilalquilo(C₁-C₄) y heteroaril(C₂-C₅)alquilo(C₁-C₄);

X es O o R¹⁶-N;

50 Y es CH₂, C(O) o SO₂;

Z es CN o NO₂;

R¹⁶ es H, alquilo de (C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)carbonilo;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 Los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según la presente invención son potentes activadores de receptor de FSH y pueden utilizarse para los mismos fines clínicos que la FSH nativa ya que se comportan como agonistas, con la ventaja de que se pueden preparar por síntesis, que presentan propiedades de estabilidad alteradas y que pueden administrarse de formas diferentes.

65 Por consiguiente, los agonistas de receptor de FSH de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos de la fertilidad, v.g., en procedimientos de hiperestimulación ovárica controlada y IVF.

Los términos alquilo de (C₁-C₄) y alquilo de (C₁-C₆) tal como se utilizan en la definición significan grupos alquilo ramificados y sin ramificar que tienen de 1 a 4 y de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente, y son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, etc.

ES 2 322 295 T3

El término alcoxi(C₂-C₄)alquilo(C₂-C₄) significa un grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo contiene de 2 a 4 átomos de carbono, unidos a un grupo alquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

Los términos alquilo de (C₁-C₄) fluorado y alcoxi de (C₁-C₄) fluorado significan grupos alquilo y alcoxi ramificados y sin ramificar que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente, y que están sustituidos con al menos un átomo de flúor.

Los términos alqueno de (C₂-C₄), alqueno de (C₃-C₄) y alqueno de (C₂-C₆) significan grupos alqueno ramificados y sin ramificar que tienen de 2 a 4, de 3 a 4 y de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente, como por ejemplo etenilo, 2-butenilo y n-pentenilo.

Los términos alquino de (C₂-C₄) significan grupos alquino ramificados y sin ramificar que tienen de 2 a 4 átomos de carbono como etinilo y propinilo.

El término cicloalquilo de (C₃-C₆) significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, que es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₄) significa un grupo alquilo de (C₁-C₄), tal como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo cicloalquilalquilo de (C₃-C₆), tal como se ha definido anteriormente.

El término heterocicloalquilo de (C₂-C₆) significa un grupo heterocicloalquilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 5 átomos de carbono, y que incluye al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y/o S, que puede estar unido a través de un heteroátomo, si es factible, o un átomo de carbono. Entre los heteroátomos preferibles se incluyen N o O. Se prefieren sobre todo piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperazin-1-ilo.

El término heterocicloalqueno de (C₄-C₆) significa un grupo heterocicloalqueno que tiene de 4 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono y que incluye al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y/o S, que puede estar unido a través de un heteroátomo, si es factible, o un átomo de carbono. Los heteroátomos preferibles son N u O.

El término heteroarilo de (C₂-C₅) significa un grupo heteroaromático que tiene de 2 a 5 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, como imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tienilo o furilo. Entre los grupos heteroarilo preferibles se incluyen tienilo, furilo y piridinilo.

El grupo heteroarilo de (C₂-C₅) puede estar unido a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, si es factible.

El término (di)alquil(C₁-C₄)amino tal como se utiliza aquí significa un grupo amino, mono sustituido o di-sustituido con grupos alquilo, que contienen cada uno de ellos de 1 a 4 átomos de carbono y tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose cloro, bromo y yodo.

El término sales farmacéuticamente aceptables se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores, sin que se produzca una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica o similares, y que son adecuadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Se pueden obtener durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido mineral adecuado como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico 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. Se puede hacer reaccionar la función ácido con una base orgánica o mineral, como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en los que R¹ es alquilo de (C₁-C₆). Más en particular, la invención se refiere a compuestos en los que R¹ es alquilo de (C₁-C₄).

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en los que R² es halógeno. Más en particular, R² es Br.

En otro aspecto de la presente invención, R³ en el compuesto de fórmula I es R⁹, R¹⁰-aminosulfonilo. En particular, R⁹ y R¹⁰ son independientemente alquilo de (C₁-C₆).

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en los que R⁴ es R¹¹-fenilo o R¹¹-heteroarilo(C₂-C₅), estando sustituido además opcionalmente el grupo fenilo o heteroarilo con un alcoxi de (C₁-C₄). En particular, la invención se refiere a compuestos en los que R¹¹ es H o R¹², R¹³-amino.

Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que X es O.

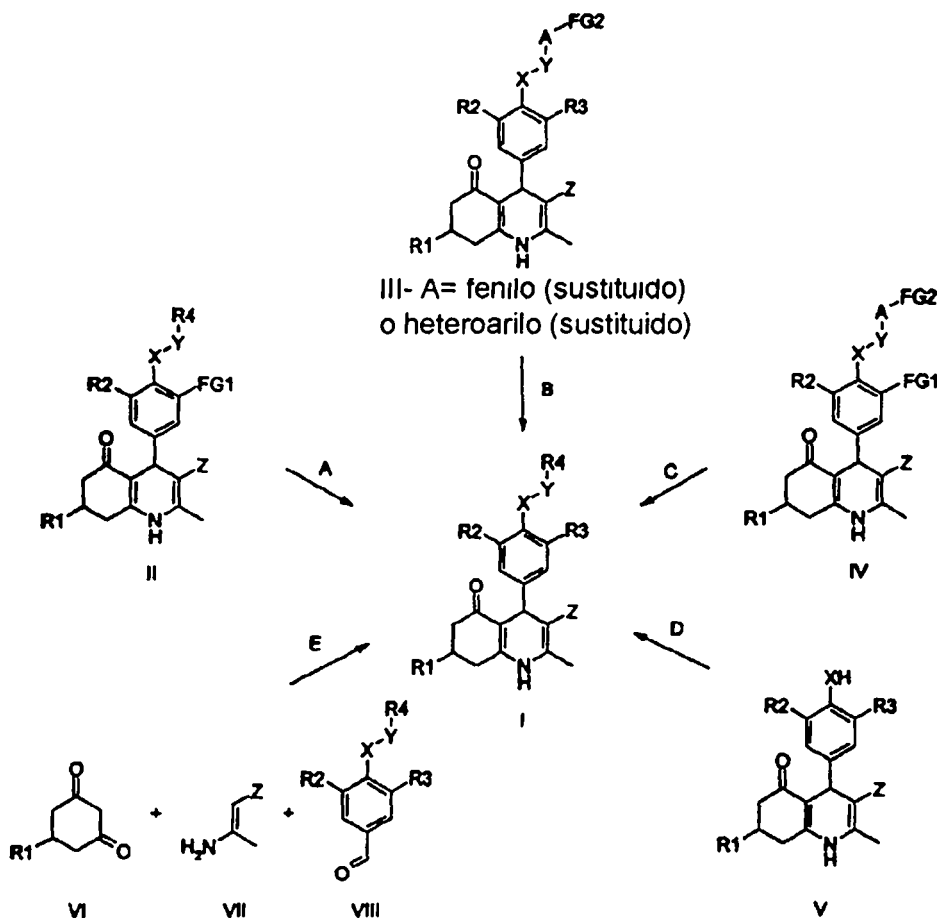
En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que Y es CH₂.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos en los que Z es CN.

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos en los que se combinan una o más de las definiciones específicas de los grupos R¹ a R¹⁶ y X, Y y Z tal como se han definido, en la definición del compuesto 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de fórmula I.

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos con arreglo a la fórmula I que tienen una EC₅₀ en el ensayo de unión de menos de 10⁻⁸ M (tal como se describe en el ejemplo 43).

A continuación, se describen métodos generales adecuados para la preparación de los compuestos.

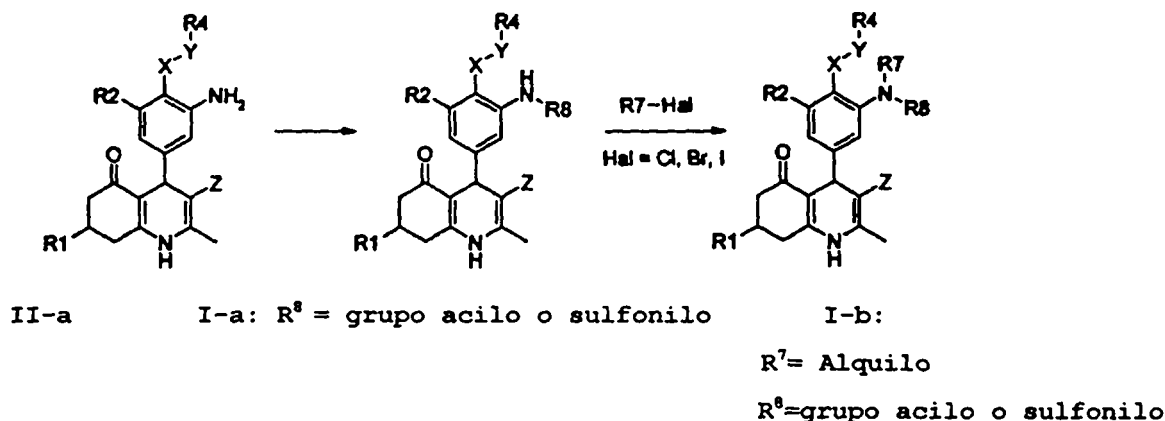


FG1 y FG2 son grupos funcionales

A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

En algunos casos, los grupos R^x que comprenden grupos funcionales pueden requerir una protección temporal adicional dependiendo del tipo de reacción que se vaya a realizar, algo que será fácilmente reconocible para las personas especializadas en la técnica (ver Protective groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc. Nueva York, 1999).

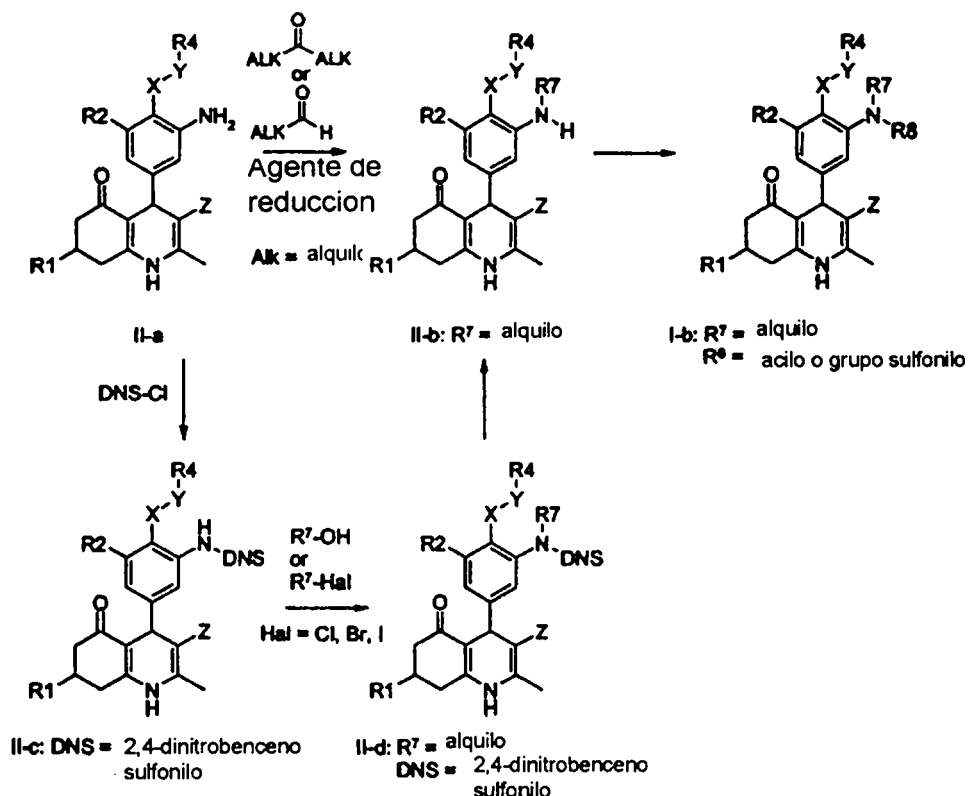
Los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de fórmula I, en los que R¹, R², R³, R⁴, X, Y y Z son como se han definido previamente, se pueden preparar siguiendo diversas estrategias. El método A parte de derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina apropiadamente funcionalizados de estructura general II, en los que R¹, R², R⁴, X, Y y Z son como se han definido anteriormente y FG1 es un grupo funcional, como nitro, azido, amino (protegido opcionalmente), hidroxilo (protegido opcionalmente), ácido carboxílico, cloruro de sulfonilo y similares, que se pueden convertir a los grupos definidos para R³.



Por ejemplo, la N-acilación o N-sulfonilación de los compuestos de fórmula general II-a produce el compuesto de fórmula general I-a, en el que R^1 , R^2 , R^4 , X , Y y Z son como se han definido anteriormente, R^7 es H y R^8 es un grupo acilo o sulfonilo.

En un experimento típico, se hacen reaccionar los compuestos II-a en un disolvente, como diclorometano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona o piridina con un haluro de acilo sustituido apropiadamente, anhídrido de ácido o haluro de sulfonilo en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DiPEA) o piridina, para dar derivados N-acilados o N-sulfonilados de fórmula I-a, respectivamente. Alternativamente, se pueden obtener los compuestos N-acilados de fórmula general I-a por reacción de los derivados II-a con ácidos carboxílicos apropiadamente sustituidos en presencia de un reactivo de copulación como diisopropil carbodiimida (DIC), (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y una base amina terciaria (v.g., DiPEA) en un disolvente como N,N-dimetilformamida o diclorometano a temperatura ambiente o temperatura elevada.

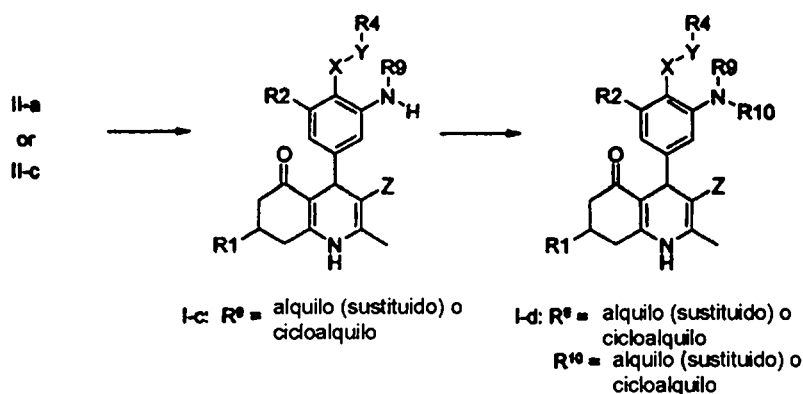
Los compuestos de fórmula general I-b, en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^8 , X , Y y Z son como se han definido anteriormente y R^7 es un grupo alquilo de (C_1 - C_4) pueden prepararse por N-alquilación de los derivados I-a con haluros de alquilo apropiadamente sustituidos de fórmula general R^7 -Hal. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de una base como carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico o hidruro sódico en disolventes adecuados como diclorometano, N,N-dimetilformamida, etanol, sulfóxido de dimetilo, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano.



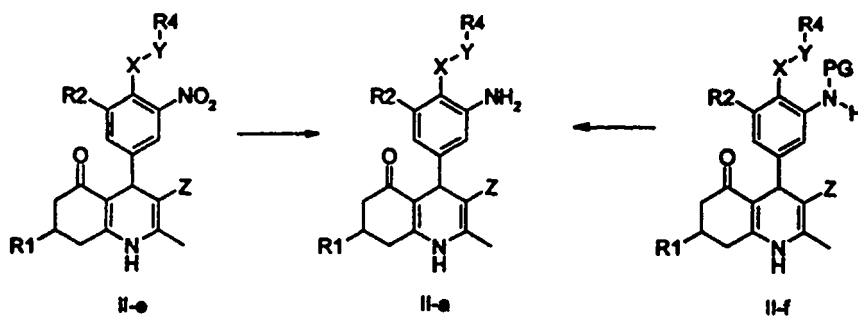
Alternativamente, se pueden obtener compuestos de fórmula I-b por alquilación reductora conocida dentro de la técnica con aldehídos de alquilo (v.g., alkenal, (iso)butiraldehído), acetona o butanona. Típicamente, se tratan los compuestos de fórmula general II-a con un compuesto carbonilo apropiado y un agente de reducción como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente adecuado como metanol, etanol, diclorometano, N,N-dimetilformamida o mezclas de ellos, opcionalmente en presencia de ácidos como ácido acético, para dar compuestos de fórmula general II-b. A continuación, se pueden N-acilar o N-sulfonilar los compuestos de fórmula general II-b para dar compuestos de fórmula general I-b a través de los mismos métodos que se han descrito para la preparación de los compuestos de fórmula general I-a a partir de II-a.

Los compuestos de fórmula II-b se pueden obtener también a través de una secuencia en tres etapas. En primer lugar, se pueden convertir los compuestos de fórmula II-a en derivados de 2,4-dinitrobenzenosulfonamida II-c por N-sulfonilación con cloruro de 2,4-dinitrobenzenosulfonilo (DNS-Cl).

Se puede alquilar la sulfonamida para dar compuestos de fórmula general II-d aplicando reacciones Mitsunobu conocidas con alcoholes primarios o secundarios apropiadamente sustituidos de fórmula R^7-OH (R^7 =alquilo), trifeníl-fosfina (unida opcionalmente a resina) y azodicarboxilato de dialquilo en disolventes apropiados como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura elevada o a temperatura ambiente. Alternativamente, se puede alquilar la sulfonamida de fórmula general II-c utilizando haluros de alquilo de fórmula R^7-Hal ($Hal = Cl, Br, I$) y una base adecuada como K_2CO_3 en un disolvente como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. La segmentación del enlace N-S sulfonamida con una amina primaria como, por ejemplo, propilamina en un disolvente adecuado como diclorometano da entonces los compuestos de fórmula II-b. Alternativamente, se puede segmentar la unión sulfonamida N-S utilizando ácido mercaptoacético y una base amina terciaria en un disolvente como diclorometano. La procedencia de estos tipos de reacciones se puede encontrar en la bibliografía. Por ejemplo, consultar: Tetrahedron Lett. 38 (1977) 5831-5834, Bloorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 835-838).



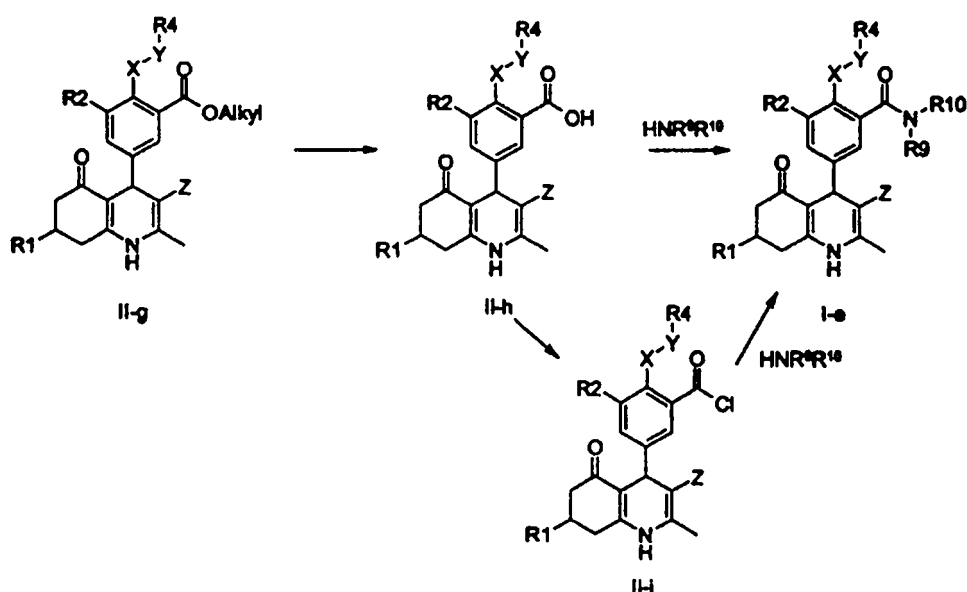
Aplicando los mismos métodos que los que se han descrito para la preparación de los derivados II-b, se preparan compuestos de fórmula general I-c, en los que R^1, R^2, R^4, R^9, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, haciendo reaccionar compuestos II-a con alquil aldehídos (sustituidos) o cetonas (cíclicas) (v.g., propionaldehído, ciclohexanona, acetona o acetaldehído) en condiciones de reducción o por alquilación de los derivados II-c con R^9-OH o R^9-Hal , seguido de la eliminación del grupo DNS. Los compuestos I-c se pueden alquilar por reducción de nuevo utilizando aldehídos o cetonas apropiadamente sustituidas para introducir R^{10} , dando lugar a compuestos de fórmula general I-d, en la que $R^1, R^2, R^4, R^9, R^{10}, X, Y$ y Z son como se han definido anteriormente. En algunos casos, la alquilación reductora de II-a puede tener lugar dos veces para producir compuestos de fórmula general I-d, en la que $R^9 = R^{10}$ (v.g., cuando se utiliza formaldehído, $R^9 = R^{10} =$ metilo).



Los compuestos de fórmula general II-a pueden obtenerse por reducción del grupo nitro en los compuestos de fórmula general II-e para dar el grupo amino correspondiente. Típicamente, se tratan los compuestos II-e con zinc

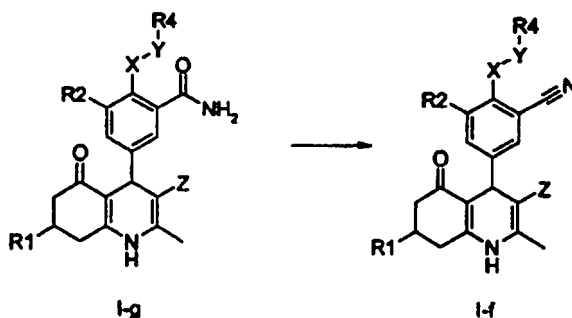
en polvo y ácido acético en un disolvente adecuado como THF o dioxano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo. Los métodos alternativos incluyen el tratamiento con hierro, SnCl₂, o hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición como paladio o platino sobre carbono, aplicando los métodos y los reactivos conocidos entre las personas especializadas en la técnica. Alternativamente, se pueden obtener compuestos de fórmula general II-a por segmentación de los grupos N-protectores conocidos (=PG en la fórmula II-f) como por ejemplo un grupo alquilocarbonilo (Alloc), fluoren-9-il-metoxycarbonilo (Fmoc) o terc-butoxicarbonilo (Boc) en los compuestos de fórmula general II-f para dar los derivados II-a correspondientes. Las manipulaciones del grupo protector relacionado pueden encontrarse en Protective groups in Organic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999.

Se pueden condensar los derivados de ácido carboxílico de fórmula general II-h, accesibles por saponificación de los ésteres de alquilo correspondientes II-g, con aminas de estructura general R⁹R¹⁰NH utilizando un reactivo de copulación tal como se ha descrito antes para la preparación de los derivados I-a a partir de II-a para dar compuestos de fórmula I-e, en los que R¹, R², R⁴, R⁹, R¹⁰, X, Y y Z son como se han definido anteriormente. Alternativamente, se pueden convertir los compuestos de fórmula general II-h a los cloruros ácidos correspondientes de fórmula general II-i a través de métodos conocidos dentro de la técnica: el tratamiento de ácidos carboxílicos de fórmula general II-h con

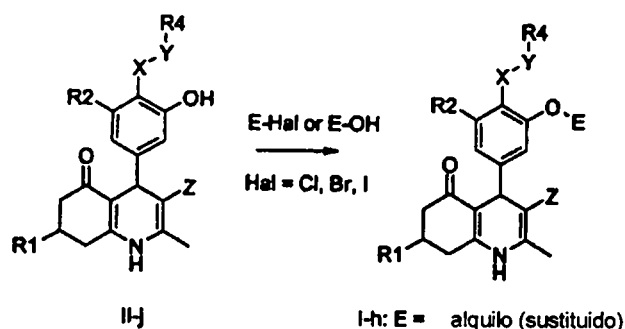


cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y DMF en un disolvente adecuado como diclorometano o tolueno da los cloruros ácidos correspondientes II-i. La posterior reacción con aminas de estructura general R⁹R¹⁰NH, opcionalmente, en presencia de una base de amina terciaria adecuada da lugar a los compuestos de fórmula general I-e.

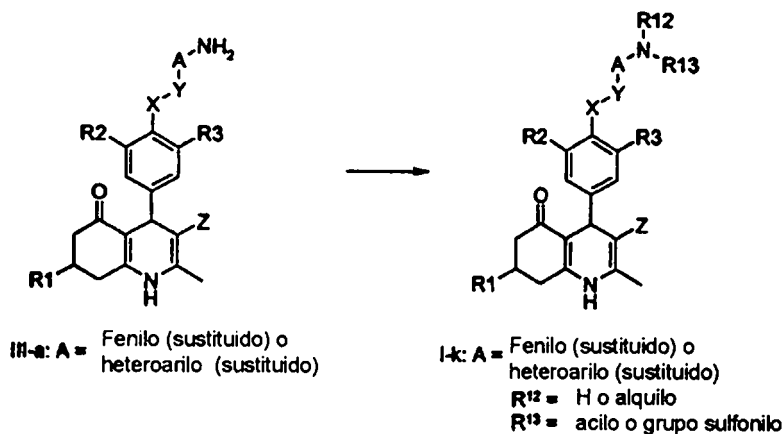
Los compuestos de fórmula general I-f, en la que R¹, R², R⁴, X, Y y Z son como se han definido anteriormente y R es ciano, pueden obtenerse por deshidratación de amidas de fórmula general I-g con anhídrido trifluoroacético y una base adecuada como trietilamina o piridina en un disolvente adecuado como diclorometano, 1,4-dioxano o tetrahydrofurano a 0°C o temperatura ambiente. Las deshidrataciones relacionadas de amidas para dar aril nitrilos pueden encontrarse en la bibliografía, por ejemplo, consultar: Org. Prep. Proced. Int. 26 (1994) 429-438, Acta Chem. Scand. 53 (1999) 714-720, J. Org. Chem. 57 (1992) 2700-2705. Los compuestos de fórmula I-g se preparan con arreglo a la síntesis descrita para los derivados I-e:



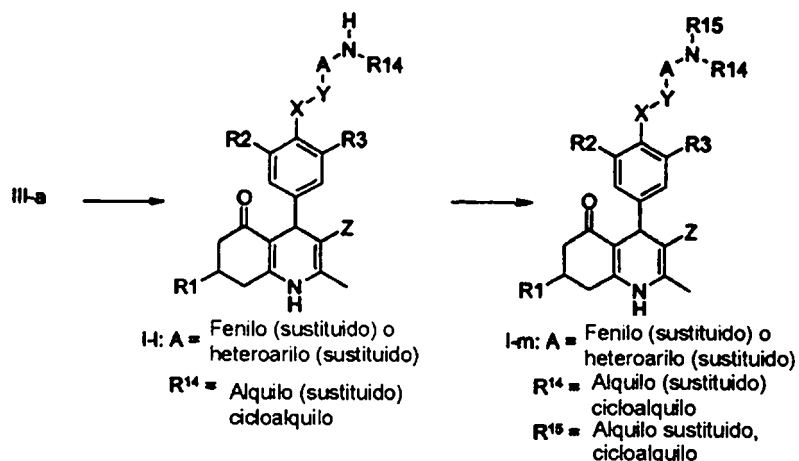
Los compuestos de fórmula general II-j en la que R^1 , R^2 , R^4 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente se pueden O-alquilar con haluros de alquilo (sustituídos) E-Hal (E = alquilo, alquilo fluorado, alcoxialquilo, hidroxialquilo, fenilalquilo (sustituído), o heteroarilalquilo (sustituído); Hal = Cl, Br, I) por tratamiento con una base como carbonato potásico o carbonato de cesio en disolventes adecuados como N,N-dimetilformamida, acetona, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o 1-metil-pirrolidin-2-ona para dar compuestos de fórmula general I-h, en la que R^1 , R^2 , R^4 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente y E es alquilo, alquilo fluorado, alcoxialquilo, hidroxialquilo, fenilalquilo (sustituído) o heteroarilalquilo (sustituído). Alternativamente, se pueden utilizar las condiciones de Mitsunobu tal como se describen para la conversión de derivados II-c en los compuestos II-d para llevar a efecto esta conversión.



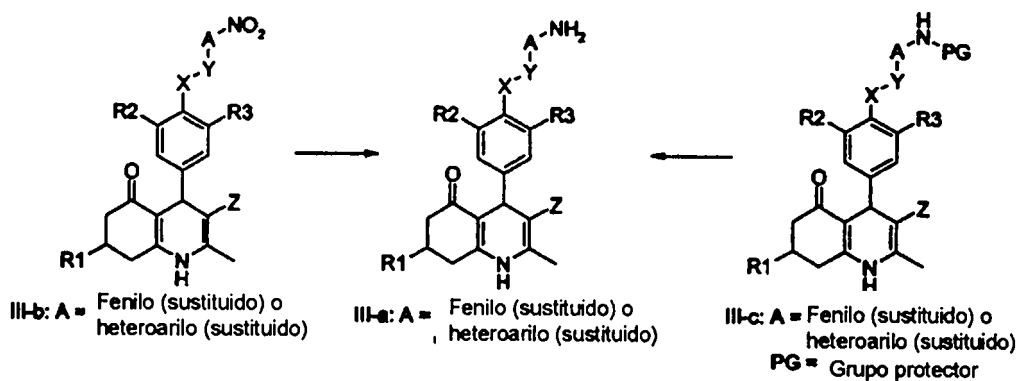
Los compuestos de fórmula general I se pueden obtener también por manipulación de los grupos funcionales FG2 para dar compuestos de fórmula general III (método B). Por ejemplo, la funcionalización del grupo amino de los compuestos de fórmula general III-a de la misma forma que se ha descrito para la conversión de los derivados II-a en I-b, da lugar a los compuestos de fórmula general I-k, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , X, Y y Z son tal como se han definido anteriormente, A es un fenilo (sustituído) o un anillo heteroarilo (sustituído).



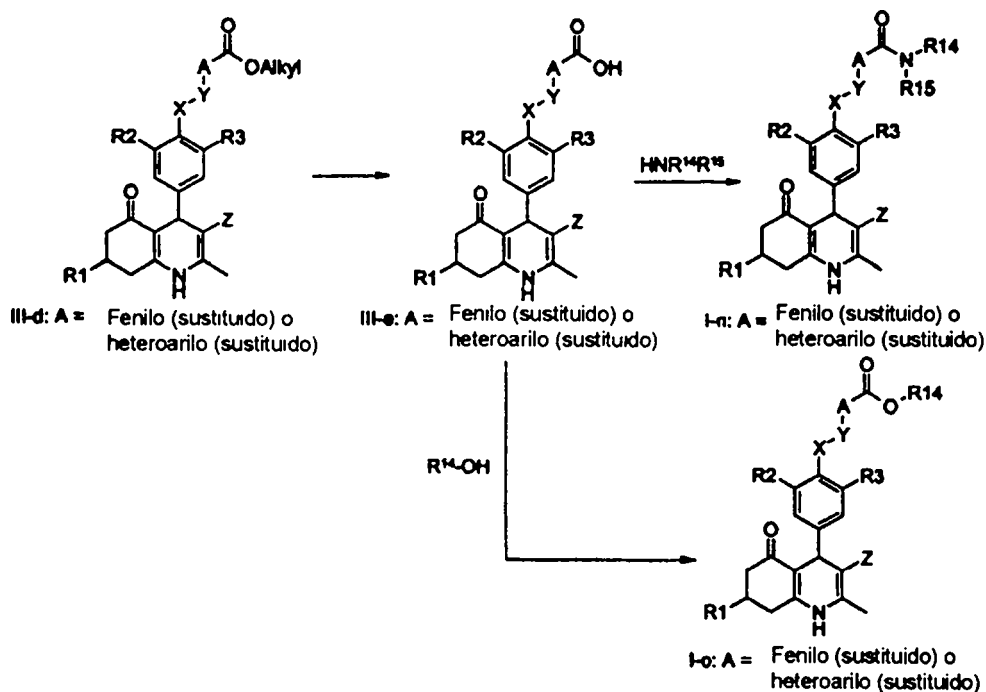
Los compuestos de fórmula general I-1, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , X, Y y Z son como se han definido antes, R^{15} es H y A es un fenilo (sustituído) o un anillo heteroarilo (sustituído) se pueden obtener por alquilación reductora de los compuestos de fórmula general III-a aplicando los mismos métodos que se han descrito para la preparación de los compuestos II-b a partir de II-a o a través de una secuencia en tres etapas descrita para la preparación de los derivados II-b a partir de II-a vía II-c y II-d. La alquilación reductora de los compuestos I-1 con aldehídos o cetonas en presencia de cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico puede dar lugar a compuestos de fórmula general I-m, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , X, Y y Z son como se han definido anteriormente y A es un fenilo (sustituído) o un anillo heteroarilo (sustituído).



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



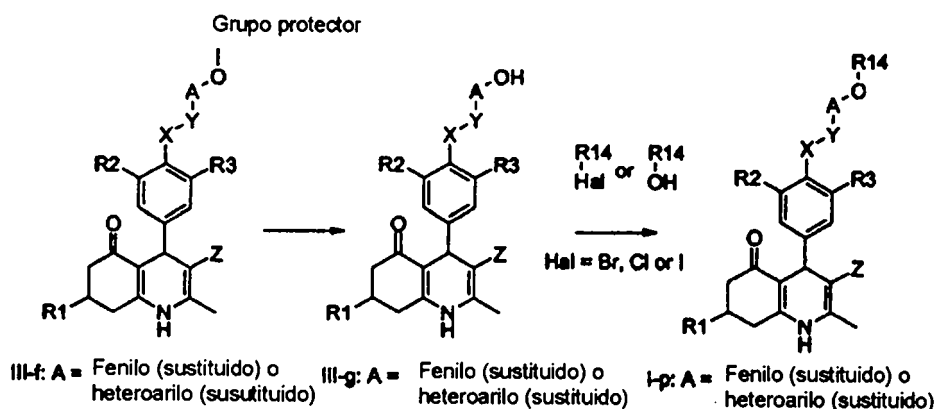
Se pueden preparar los derivados de amida I-n, en los que R¹, R², R³, R¹⁴, R¹⁵, X, Y y Z son como se han definido anteriormente y A es un fenilo (sustituido) o anillo heteroarilo (sustituido), a partir de ácidos carboxílicos III-e, a través de los mismos métodos (vía cloruro ácido o a través del uso de reactivos de copulación) que han sido descritos para la preparación de los compuestos I-e a partir de II-h.



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

Se pueden preparar los compuestos de fórmula general III-e a partir de los ésteres de alquilo correspondientes III-d a través de una segmentación de éster mediada por ácido o base, muy conocida entre las personas especializadas en la técnica.

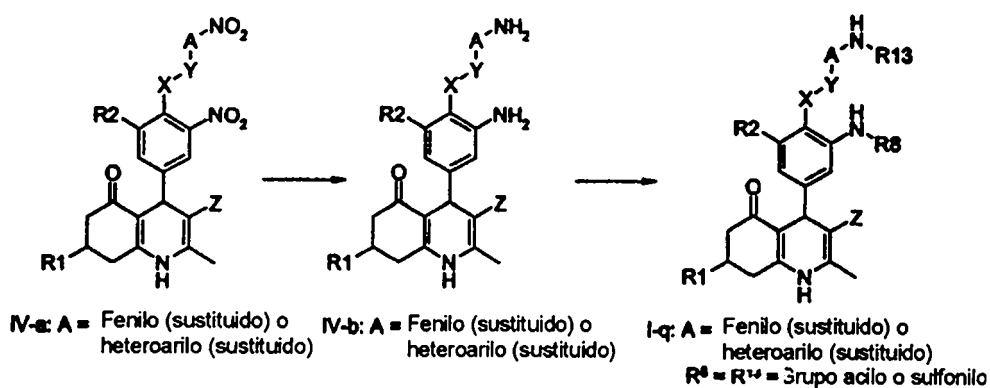
Se pueden preparar los derivados de fórmula general I-p, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , X, Y y Z son como se han definido antes y A es un fenilo (sustituido) o un anillo heteroarilo (sustituido), por alquilación del grupo hidroxilo en compuestos de fórmula general III-g con un haluro de alquilo de fórmula general R^{14} -Hal, en la que Hal puede ser Br, Cl o I. Típicamente, dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico como N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano en presencia de una base como hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio o trietil amina a temperatura ambiente o temperatura elevada. Alternativamente, la conversión de los compuestos de fórmula general III-g en éteres de arilo de fórmula general I-p puede llevarse a cabo en condiciones de alquilación de tipo Mitsunobu. En dicha transformación, se lleva a efecto la alquilación del grupo hidroxilo de los compuestos de fórmula III-g con alcoholes de fórmula general R^{14} -OH con la acción de trifenil fosfina (unida a resina) y azodicarboxilato de dietilo o sus derivados en un disolvente aprótico adecuado como tetrahidrofurano o diclorometano.



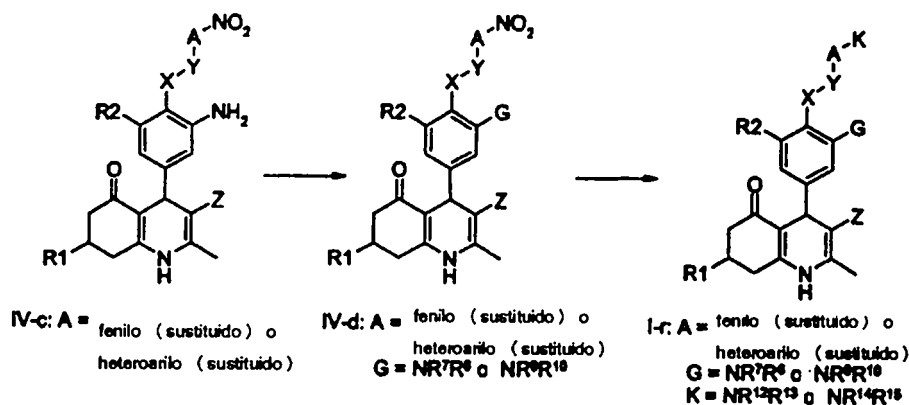
Se pueden obtener derivados de fórmula general III-g por segmentación del grupo de protección hidroxilo en los compuestos de fórmula general III-f. Entre los grupos protectores adecuados, muy conocidos entre las personas especializadas en la técnica, se incluyen los grupos protectores tetrahidropiraniilo (THP) o terc-butil dimetil sililo (TBS). La segmentación de los grupos THP y TBS se lleva a cabo generalmente por tratamiento con ácidos como ácido clorhídrico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano o metanol. Alternativamente, puede eliminarse el grupo TBS por tratamiento con fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano. Las manipulaciones del grupo protector relacionadas pueden encontrarse en Protective groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., Nueva York, 1999.

También se pueden obtener los compuestos de fórmula general I por manipulación de ambos grupos funcionales FG1 y FG2 en los compuestos de fórmula general IV (método C), junto con las líneas descritas para las conversiones de los compuestos de fórmula general II y III. Los dos grupos funcionales pueden ser idénticos, aunque no necesariamente. Para las personas especializadas en la técnica está claro que el orden en el que se modifiquen los grupos funcionales FG1 y FG2 puede ser crucial para un resultado de síntesis con éxito. En algunos casos, puede ser necesario claramente el uso de grupos protectores (ortogonales).

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

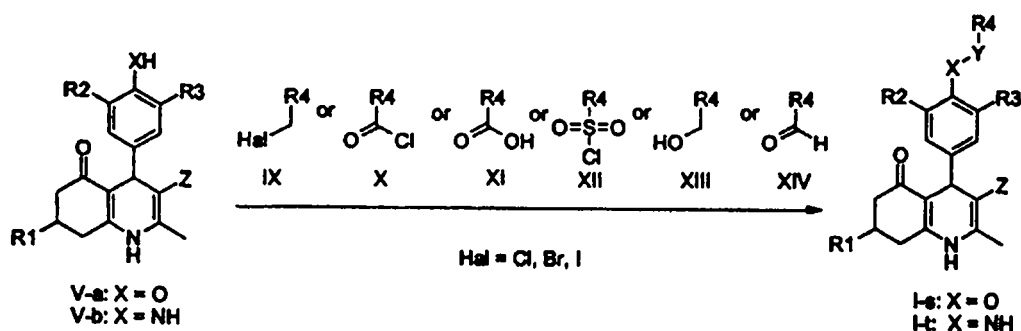


Para permitir una variación independiente de los sustituyentes (v.g., R^8 y R^{13}), es necesario funcionalizar los grupos funcionales en los compuestos de fórmula general IV de una manera ortogonal. Por ejemplo, se pueden funcionalizar los compuestos de fórmula general IV-c utilizando los mismos métodos que los descritos para la síntesis de los derivados I-a, I-b, I-c y I-d a partir de los compuestos II-a para dar los compuestos de fórmula general IV-d, en la que R^1 , R^2 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente. A es un grupo fenilo (sustituído) o un anillo heteroarilo (sustituído) y G es NR^7R^8 o NR^9R^{10} . Se pueden convertir estos compuestos en derivados I-r, en los que R^1 , R^2 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente, A es un fenilo (sustituído) o un anillo heteroarilo (sustituído) y G es NR^7R^8 o NR^9R^{10} y K es $NR^{12}R^{13}$ o $NR^{14}R^{15}$.



Otra posibilidad más para llegar a los compuestos deseados de fórmula general I puede consistir en la funcionalización de los compuestos de fórmula general V (método D). Se pueden utilizar los compuestos de fórmula V-a en la que X = O para preparar los compuestos I-s, en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y y Z son como se han definido anteriormente y X = O, por O-alquilación, O-alkilación o por O-sulfonilación utilizando las condiciones convencionales, muy conocidas entre las personas especializadas en la técnica. El patrón de sustitución del anillo (hetero)arilo en R^4 es como se ha definido anteriormente.

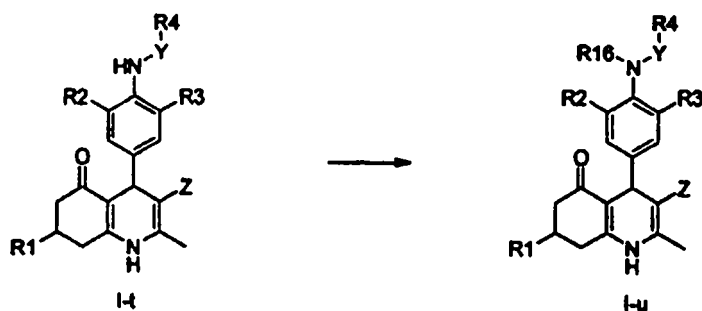
En un experimento típico, se hacen reaccionar los compuestos V-a en un disolvente, como diclorometano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona o piridina con un haluro de alquilo (hetero)aromático sustituido apropiadamente de fórmula IX, cloruro de acilo de fórmula X o cloruro de sulfonilo de fórmula XII en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DiPEA), piridina, carbonato potásico, carbonato de cesio o hidruro sódico, opcionalmente, en presencia de una cantidad catalítica de yoduro potásico o yoduro tetrabutilamonio, para dar derivados O-alquilados, O-acilados o O-sulfonilados de fórmula I-s respectivamente.



Alternativamente, se pueden obtener los compuestos O-alquilados de fórmula general I-s en la que Y = CH₂ aplicando reacciones Mitsunobu conocidas en la técnica con alcoholes de fórmula XIII, trifenilfosfina (unida a resina opcionalmente) y azodicarboxilato de dialquilo (v.g., azodicarboxilato de dietilo) en disolventes apropiados como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

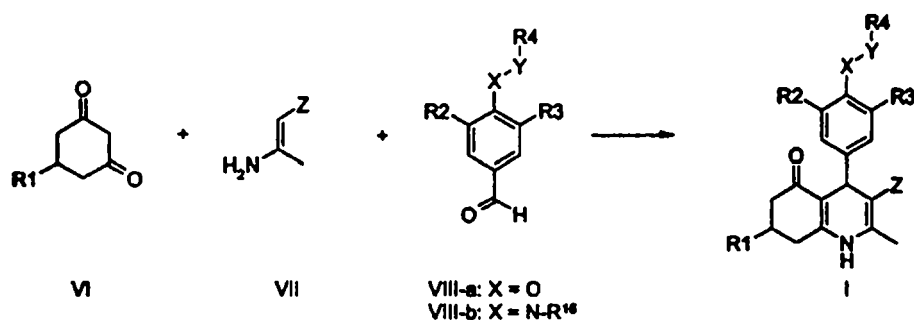
Adicionalmente, se pueden obtener compuestos O-acilados de fórmula general I-s, en la que Y = C(O) por reacción de un ácido carboxílico (hetero)aromático de fórmula XI en presencia de un reactivo de acoplamiento como diisopropil carbodiimida (DIC), (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y una base amina terciaria (v.g., DiPEA) en un disolvente como N,N-dimetilformamida o diclorometano a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

De manera similar, se pueden preparar los compuestos de fórmula general I-t a partir de compuestos V-b por N-alquilación o N-sulfonilación aplicando los mismos métodos que se han descrito para la síntesis de los compuestos I-s utilizando los reactivos de fórmula IX-XIII. Adicionalmente, se pueden preparar los compuestos de fórmula general I-t en la que Y = CH₂ por aminación reductora de los aldehídos (hetero)aromáticos de fórmula XIV con compuestos V-b y un agente de reacción adecuado como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. Alternativamente, se pueden convertir los compuestos de fórmula general V-b a las benziminas correspondientes tras la reacción con aldehídos (hetero)aromáticos de fórmula XIV a través de métodos conocidos entre las personas especializadas en la técnica, seguido de reducción con un agente de reducción como borohidruro sódico para dar los compuestos I-t en los que Y = CH₂.



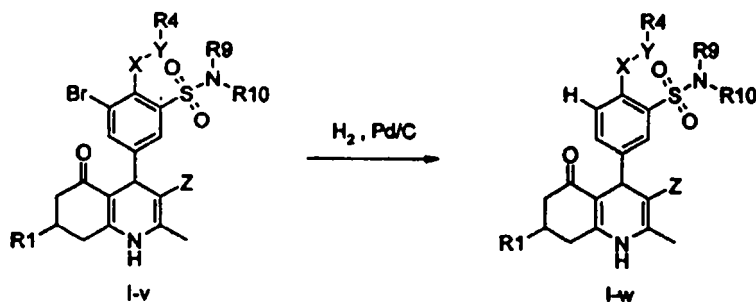
Se pueden N-alquilar los compuestos de fórmula general I-t, en la que R¹, R², R³, R⁴, Y y Z son como se han definido antes y X es NH siguiendo los mismos métodos que los descritos para la preparación de los derivados I-b a partir de I-a (si Y = C(O) o SO₂) o a través de los mismos métodos que se han descrito para la preparación de los compuestos derivados II-b a partir de II-a (si Y = CH₂) para dar los compuestos de fórmula general I-u, en la que R¹⁶ es un grupo alquilo de (C₁-C₄).

Se pueden preparar los compuestos de fórmula general I, en la que R¹, R², R³, R⁴, X, Y y Z son como se han definido antes, también partiendo de ciclohexano-1,3-dionas de fórmula general VI, enaminas de fórmula general VII y benzaldehídos de fórmula general VIII-a-b, a través de una reacción de ciclo-condensación de tipo Hantzsch de tres componentes bien documentada (Método E).

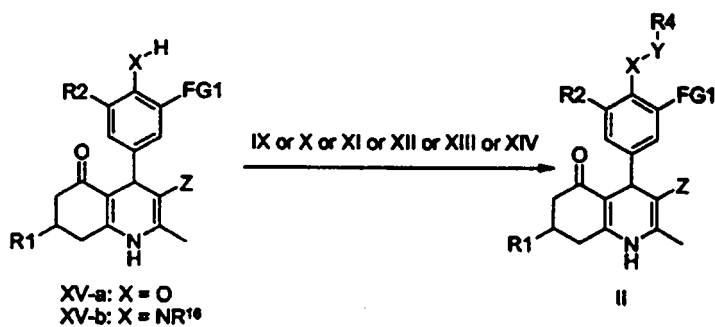


Las reacciones de ciclo-condensación de Hantzsch relacionadas se pueden encontrar en Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 1481-1484, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1(2002) 1141-1156, Synlett (2002) 89-92, Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232 Drug Dev. Res. 51 (2000) 233-243, J. Med. Chem. 42 (1999) 1422-1427, *ibid.* 5266-5271, *Ibid.* 41 (1998) 2643-2650, WO 9408966, Arzneim-Forsch/Drug Res. 45 (1995) 1054-1056, J. Med. Chem. 34 (1991) 2248-2260, *ibid.* 17 (1974) 956-65, Indian J. Chem. Sect B (1994) 526-531, Chem. Rev. 72 (1972), 1-42. Esta reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura elevada en disolventes adecuados como ácido acético, (iso)propanol, etanol, metanol, o mezclas de ellos.

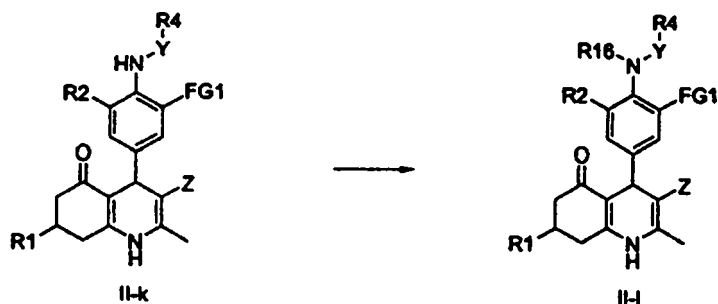
Se pueden sintetizar los compuestos de fórmula general I-w, en la que R² es H y R³ es H y R³ es R⁹R¹⁰-aminosulfonylo y R¹, R⁴, X, Y y Z son como se han definido antes, por hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmula general I-v, utilizando hidrógeno y un catalizador de metal de transición como paladio sobre carbono en disolventes adecuados como etanol, metanol, acetato de etilo o mezclas de ellos.



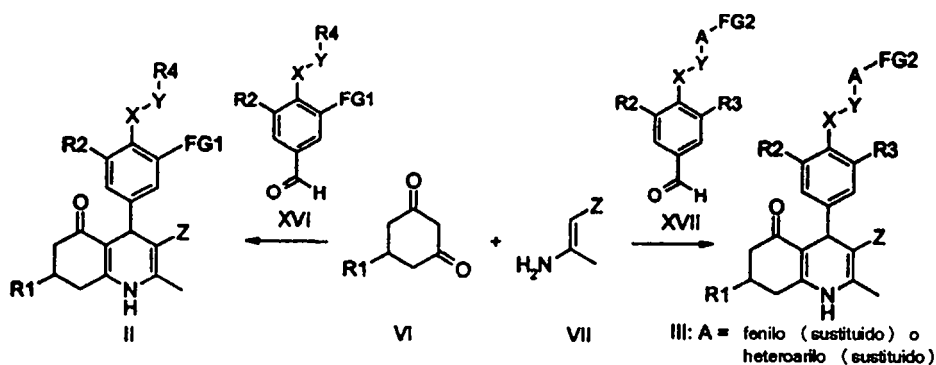
Los compuestos de fórmula general II son accesibles a partir de derivados de fórmula general XV-a y XV-b aplicando los mismos métodos que se han descrito para la preparación de los compuestos de fórmula general I-s y I-t, respectivamente, utilizando reactivos de fórmula IX-XIV.



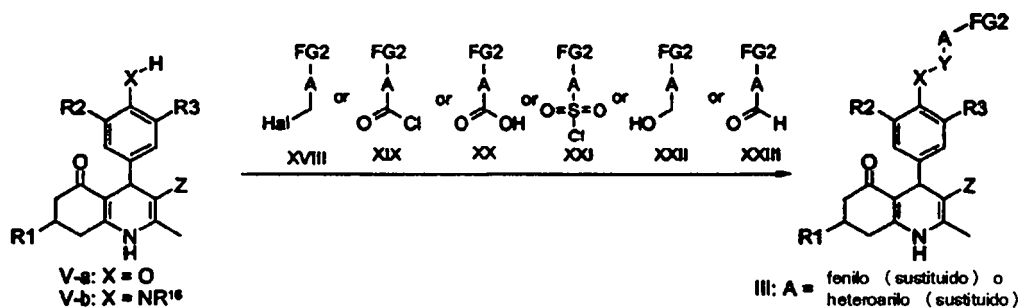
Se pueden N-alkilar de manera similar a las N-alkilaciones de los compuestos de fórmula general I-t para dar I-u, los compuestos de fórmula general II-k, en la que R¹, R², R⁴, Y, Z son como se han definido antes y X = NH, para dar los compuestos de fórmula general II-l, en la que R¹⁶ es un grupo alquilo de (C₁-C₄).



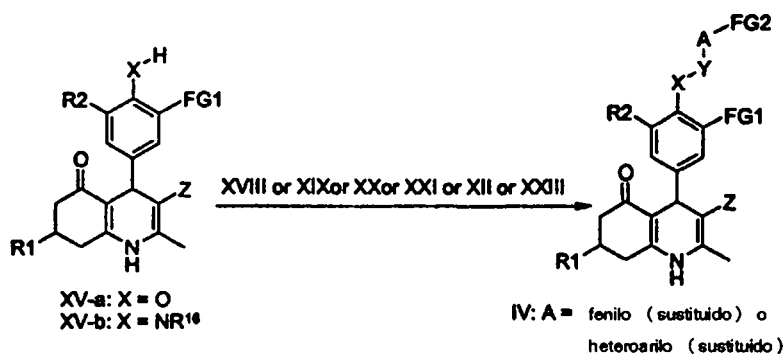
Se pueden sintetizar también los compuestos de fórmula general II y III por reacciones de ciclo-condensación de tipo Hantzsch haciendo reaccionar los compuestos VI y VII con aldehídos de fórmula XVI o XVII, respectivamente.



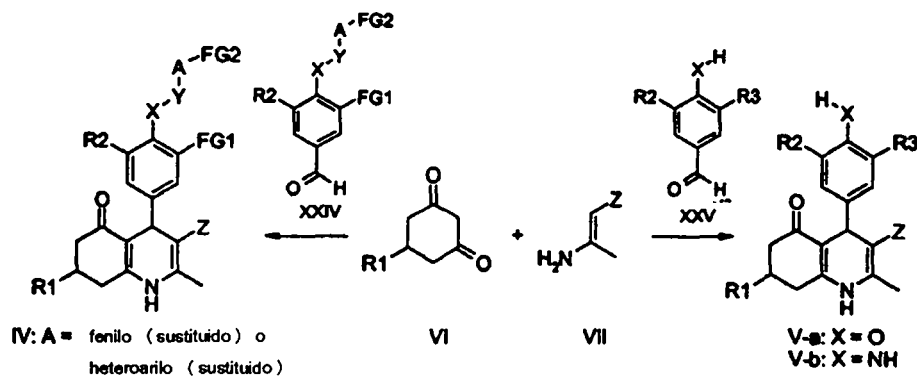
Los compuestos de fórmula general III son también accesibles a partir de derivados de fórmula general V-a y V-b aplicando los mismos métodos que los que se han descrito para la preparación de los compuestos de fórmula general I-s y I-t, respectivamente, utilizando reactivos de fórmula XVIII-XXIII.



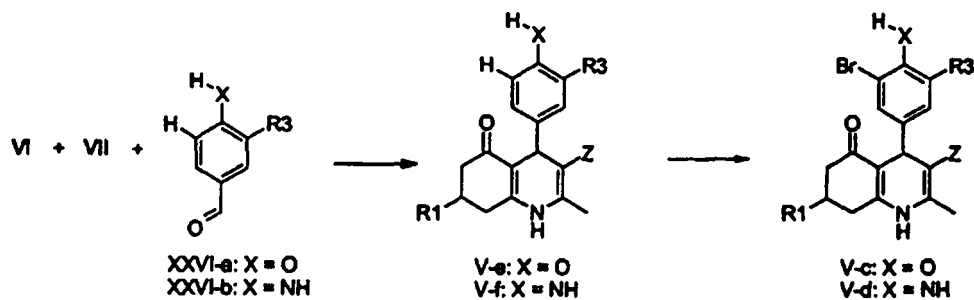
De manera similar, se pueden preparar los compuestos de fórmula general IV a partir de derivados de fórmula general XV-a y XV-b utilizando los mismos métodos que los que se han descrito para la preparación de los compuestos de fórmula general I-s y I-t, respectivamente, utilizando reactivos de fórmula XVIII-XXIII.



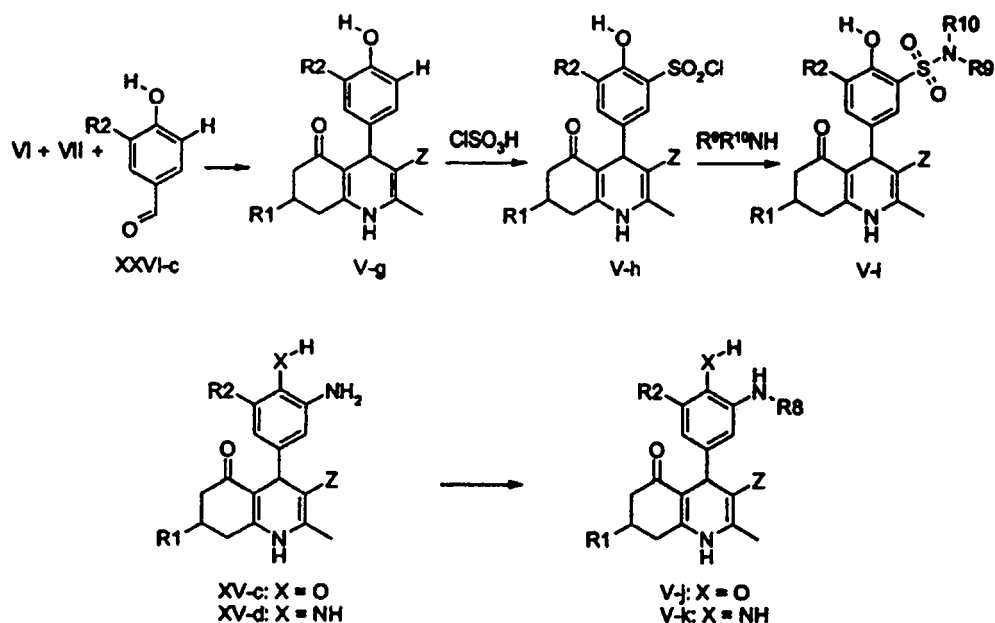
Asimismo, se pueden preparar los compuestos de fórmula general IV y V-a-b a través de la reacción de ciclo-condensación de tipo Hantzsch antes mencionada utilizando benzaldehídos sustituidos de fórmula general XXIV o XXV, respectivamente.



Se pueden obtener también compuestos de fórmula general V-c-d en la que R² es Br por orto-bromación de fenoles o anilinas, que es muy conocida entre las personas especializadas en la técnica. Según esto, los compuestos de fórmula V-e-f sintetizados a partir de los compuestos VI y VII y los aldehídos XXVI a través de una reacción de ciclo-condensación de tipo Hantzsch, dan lugar a los compuestos de fórmula V-c-d tras el tratamiento con bromo un disolvente adecuado como ácido acético, etanol o diclorometano o mezclas de ellos, opcionalmente en presencia de acetato sódico. Alternativamente, se puede utilizar N-bromosuccinimida en N,N-dimetilformamida o acetonitrilo para dar lugar a esta conversión. Por ejemplo, ver: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 6 (2000) 1113-1118, J. Org. Chem. 44 (1979), 4733-4735.

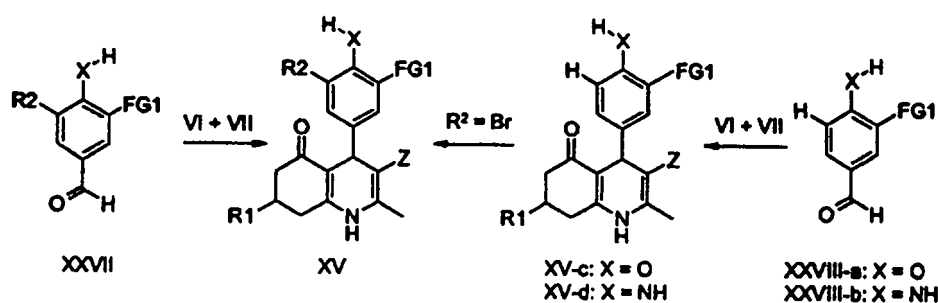


Adicionalmente, se pueden obtener los compuestos de fórmula general V-i, en la que R³ es un grupo sulfamoilo y X = O por reacción de aminas de fórmula general R⁹R¹⁰NH con compuestos de fórmula general V-h, opcionalmente en presencia de una base amina terciaria como trietilamina o DiPEA. Los compuestos V-h se obtienen por clorosulfonilación de los compuestos de fórmula general V-g. Para ejemplos relacionados en la bibliografía referentes a la clorosulfonilación de fenoles consultar: Tetrahedron 53 (1997) 4145-4158, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 379-382.

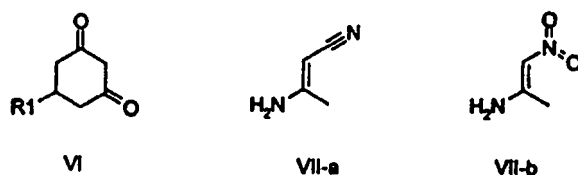


Los compuestos de fórmula general V se pueden preparar también a partir de compuestos de fórmula general XV por modificación selectiva de FG1. Por ejemplo, se pueden N-acilar o N-sulfonilar selectivamente los compuestos de fórmula general XV-c-d, en la que R¹, R² y Z son como se han definido antes y FG1 es NH₂, utilizando las mismas condiciones que las que se han descrito para la preparación de los compuestos I-a a partir de II-a para dar los compuestos de fórmula general V-j-k, en la que R¹, R², R⁶ y Z son como se han definido anteriormente. En cuanto a los ejemplos en la bibliografía que describe regio-selectividad similar en la acilación o sulfonilación de derivados de 1,2-diaminobenceno consultar J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1988) 1939-1943, J. Med. Chem. 33 (1990) 2101-2108, J. Med. Chem. 43 (2000) 4084-4097, Bioorg. Med. Chem. 10 (2002) 3997-4004. En cuanto a los ejemplos en los que se describe la funcionalización regio-selectiva de derivados orto-hidroxi anilina, ver J. Org. Chem. 53 (1988) 4762-4769, JP 2003026630, Pharm. Chem. J. 36 (2002), 410-412.

Asimismo, se pueden preparar los compuestos de fórmula general XV por ciclo-condensación de tipo Hantzsch como la que se ha mencionado anteriormente, empleando los benzaldehídos sustituidos de fórmula general XXVII. Adicionalmente, se pueden preparar los compuestos de fórmula general XV en la que R² = Br por reacción de Hantzsch con aldehídos de fórmula general XXVIII, seguido de orto-bromación de los fenoles y anilinas resultantes, de manera análoga a la preparación de los compuestos de fórmula V-c-d.



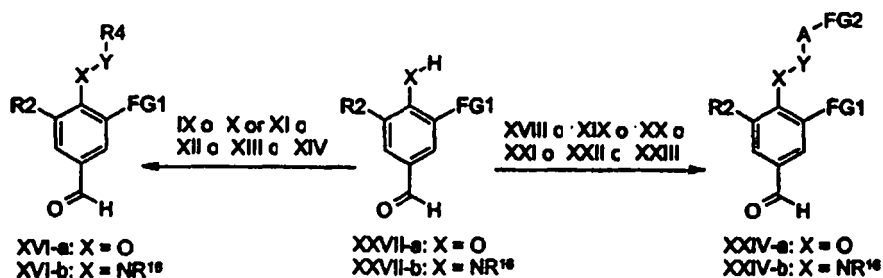
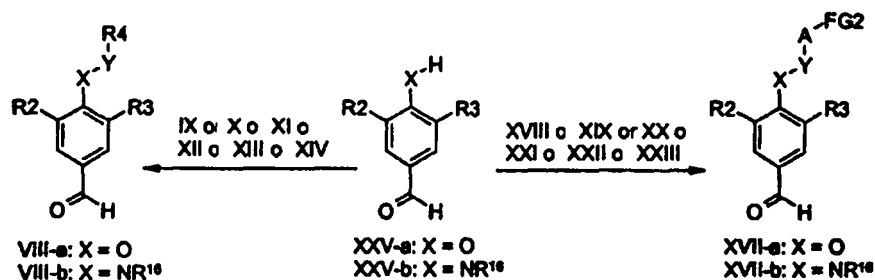
Las ciclohexano-1,3-dionas sustituidas de fórmula general VI están disponibles en el comercio o se pueden preparar a través de los procedimientos descritos en la bibliografía. Se pueden encontrar ejemplos relevantes en J. Med. Chem. 43 (2000) 4678-4693, Tetrahedron 56 (2000) 4753-4758, J. Med. Chem. 35 (1992) 3429-3447, *ibid.* 24 (1981) 1026-1034, Org. Synt. Coll. Vol. V (1973) 400, Chem. Ber. 88 (1955) 316-327, Justus Liebig Ann. Chem. 570 (1950) 15-31.



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

Los compuestos de fórmula general IX a XIV y XXIII o bien están disponibles en el comercio, o bien se documentan en la bibliografía o pueden ser sintetizados fácilmente por las personas especializadas en la técnica.

Los benzaldehídos de fórmula general VIII-a, en la que R², R³, R⁴ y Y son como se han definido anteriormente y X = O, se preparan fácilmente a partir de benzaldehídos de fórmula general XXV-a aplicando los mismos métodos que los que se han descrito para la conversión de los compuestos de fórmula V-a a I-s. De igual modo, los compuestos de fórmula general VIII-b, en la que R², R³, R⁴ y Y son como se han definido anteriormente y X = N-R¹⁶ se preparan a partir de XXV-b utilizando los mismos métodos que los que se han descrito para la conversión de los compuestos de fórmula V-b a I-t. De manera similar, los benzaldehídos de fórmula general XVII-a-b se preparan a partir de aldehídos XXV-a-b, tras la reacción con los compuestos XVIII a XXIII.

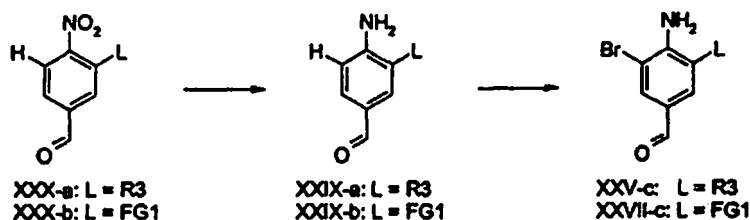


A = fenilo (sustituido) o heteroarilo (sustituido)

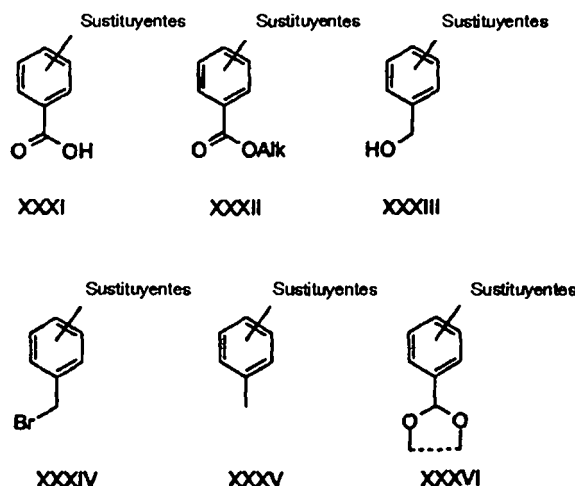
Siguiendo la misma estrategia, se preparan los benzaldehídos de fórmula general XVI-a-b y XXIV-a-b a partir de los compuestos de fórmula general XXVII-a-b.

Los benzaldehídos de fórmula general XXV, XXVI, XXVII y XXVIII están disponibles en el comercio, se documentan en la bibliografía o los pueden preparar las personas especializadas en la técnica. Por ejemplo, consultar: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 (2000) 1119-1124, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 4 (1993) 419-420, Synth. Commun. 20 (1990) 2659-2666, Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 121-129, Indian J. Chem. Sect. B 20 (1981) 1010-1013, Monatsh. Chem. 106 (1975) 1191-1201, DE 1070162, J. Org. Chem. 23 (1985) 120, Tetrahedron Lett 25 (1984), 2901-2904, J. Org. Chem. 25 (1960), 2053-2055, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 (1992) 2235-2242.

Adicionalmente, se pueden obtener benzaldehídos de fórmula general XXV-c y XXVII-c en la que R² es bromo y X es N-H por bromación de los compuestos de fórmula general XXIX utilizando los mismos procedimientos que los descritos para la conversión de los compuestos de fórmula general V-f a V-d. Los compuestos de fórmula general XXIX se preparan fácilmente a partir de los compuestos de fórmula general XXX aplicando los mismos métodos de reducción que los que se han descrito para la preparación de los compuestos de fórmula general II-a a partir de II-e. Los compuestos de fórmula general XXX están disponibles en el comercio, se describen en la bibliografía o pueden ser preparados fácilmente por las personas especializadas en la técnica.



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



Los compuestos de la presente invención poseen al menos dos átomos de carbono quirales y se pueden obtener por lo tanto como enantiómeros puros, o como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. Los métodos para obtener los enantiómeros puros son muy conocidos en la técnica, v.g., cristalización de sales que se obtienen a partir de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, o cromatografía utilizando columnas quirales. Para la separación de diastereómeros, se pueden utilizar fase directa o fase inversa.

Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Es conocido entre las personas especializadas en la técnica que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o que forman especies solvatadas cuando se concentran en una solución con un disolvente orgánico apropiado. Los compuestos de la presente invención incluyen los hidratos o los solvatos de los compuestos enumerados.

Se ha observado que los derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de la invención son agonistas del receptor de FSH. Los métodos para determinar la unión a receptor, así como los ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar la actividad biológica de gonadotropinas son muy conocidos. En general, se pone en contacto el receptor expresado con el compuesto que se va a analizar y se mide la unión o estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

Para medir la respuesta funcional, se expresa ADN aislado que codifica el gen receptor de FSH, preferiblemente el receptor humano, en células huésped adecuadas. Dichas células pueden consistir en células de ovario de hámster chino, si bien son adecuadas también otras células. Preferiblemente, las células son de origen mamífero (Jia, y cols., Mol. Endocrin. 5: 759-776, 1991).

Los métodos para construir líneas de células que expresan FSH recombinante son muy conocidos dentro de la especialidad (Sambrook y cols., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edición). La expresión del receptor se consigue a través de la expresión de la codificación de ADN de la proteína deseada. Las técnicas para mutagénesis dirigida a sitio, ligadura de secuencias adicionales, PCR y construcción de sistemas de expresión adecuados son todos ellos, hasta el momento, muy conocidos dentro de la especialidad. Se pueden construir porciones de ADN que codifica la proteína deseada, o todo él, por síntesis utilizando técnicas en fase sólida convencionales, preferiblemente, para incluir sitios de restricción para facilitar la ligadura. Los elementos de control adecuados para la transcripción y la traducción de la secuencia de codificación incluida pueden ser proporcionados a las secuencias que codifican ADN. Tal como se sabe perfectamente, actualmente, se dispone de sistemas de expresión que son compatibles con una amplia variedad de huéspedes, incluyendo huéspedes procarióticos, como bacterias y huéspedes eucarióticos como levadura, células vegetales, células de insecto, células de mamífero, células aviares y similares.

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

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

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

En un modo de realización alternativo, se pueden realizar ensayos de unión competitiva.

Otro ensayo implica la detección selectiva para compuestos agonistas de receptor de FSH determinando la estimulación de acumulación de cAMP mediada por receptor. Según esto, dicho método implica la expresión del receptor en la superficie de la célula de una célula huésped y la exposición de la célula al compuesto de ensayo. A continuación, se mide la cantidad de cAMP. El nivel de cAMP aumentará, al estimular el efecto de estimulación del compuesto de ensayo tras la unión al receptor.

Además de la medida directa, v.g., de los niveles de cAMP en la célula expuesta, se pueden utilizar líneas de células que además de la transfección con el ADN que codifica receptor también se transfectan con un segundo ADN que codifica un gen informador cuya expresión responde al nivel de cAMP. Dichos genes informadores podrían ser inducibles de cAMP o podrían constuirse de modo que se conecten con elementos sensibles a cAMP nuevos. En general, la expresión del gen informador podría controlarse a través de cualquier elemento de respuesta que reaccione con los niveles cambiantes de cAMP. Entre los genes informadores adecuados se incluyen v.g., LacZ, fosfatasa alcalinas, luciferasa de Renilla y proteína de fluorescencia verde. Los principios de dichos ensayos de transactivación son muy conocidos en la técnica y se describen v.g., en Stratowa, Ch. Himmier, A. y Czernilofsky, A.P. (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6: 574.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que presentan la fórmula general I, mezclado con auxiliares farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Dichos auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no ser negativos para los receptores de la misma.

Entre las composiciones farmacéuticas se incluyen v.g., aquellas adecuadas para administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, nasal, local, o rectal, y similares, todos ellos en formas de dosis unitarias para su administración.

Para administración oral, el ingrediente activo puede presentarse en unidades separadas, como por ejemplo tabletas, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones y similares.

Para administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención puede presentarse en formas de dosis unitarias o contenedores de varias dosis, v.g., líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, como por ejemplo, en viales y ampollas selladas y también se pueden almacenar en condiciones de deshidratación por congelado (liofilizadas) que requieren solamente la adición de un vehículo líquido esterilizado, v.g., agua, antes de su uso.

La mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables, v.g., tal como se describe en el manual de referencia, Genaro, A.R. y cols., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ver sobre todo la parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), se puede comprimir el agente activo en dosis unitarias sólidas, como píldoras, tabletas o se puede procesar en cápsulas o supositorios. A través de los líquidos farmacéuticamente aceptables, se puede aplicar el agente activo como una composición fluida, v.g., como una preparación para inyección, en forma de una solución, suspensión, emulsión, o un pulverizador, v.g. pulverizador nasal.

Para la fabricación de unidades de dosis sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos 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 que se pueden administrar con el agente activo de la invención como composiciones sólidas, se incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de ellos, utilizados en cantidades adecuadas. Para administración parenteral, se pueden emplear suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables esterilizadas, que contienen agentes de dispersión y/o agentes de humectación farmacéuticamente aceptables como propileno glicol o butileno glicol.

La invención incluye además una composición farmacéutica, tal como se describirá más adelante, en combinación con un material de envase adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envase las instrucciones para el uso de la composición para su utilización tal como se ha indicado.

La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo o la composición farmacéutica del mismo, pueden variar según el compuesto en particular, la ruta de administración y la edad y estado el sujeto individual al que se administre el medicamento.

En general, la administración parenteral requiere dosis más bajas que los demás métodos de administración, que dependen más de la absorción. No obstante, una dosis adecuada para un ser humano puede estar comprendida entre 0,05 y 25 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada puede presentarse como una sola dosis o como varias sub-dosis que se administran a intervalos apropiados a lo largo del día o, en el caso de receptores femeninos, como dosis que se administran a intervalos diarios apropiados a lo largo del ciclo menstrual. La dosis, así como el régimen de administración pueden diferir entre un receptor femenino y un receptor masculino.

Por consiguiente, los compuestos según la invención pueden utilizarse en terapia.

Un aspecto más de la invención se refiere al uso de un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina que presenta la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para su uso para el tratamiento de trastornos

que son sensibles a las vías mediadas por receptor de FSH, preferiblemente para el tratamiento de trastornos de fertilidad. Por consiguiente, se puede administrar a los pacientes que lo necesitan cantidades adecuadas de los compuestos según la invención.

- 5 En otro aspecto más, la invención se refiere al uso de un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina que presenta la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para su uso para el tratamiento de trastornos de fertilidad.

La invención quedará ilustrada con los siguientes ejemplos.

10

Ejemplos

Comentarios generales

- 15 En los ejemplos se utilizaron las abreviaturas que se indican a continuación: DMA = N,N-dimetilanilina, DiPEA = N,N-diisopropiletilamina, TFA = ácido trifluoroacético, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonilo, Fmoc-Cl = cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo, DMF = N,N-dimetilformamida, THF = tetrahidrofurano.

- 20 A no ser que se indique de otra forma, se liofilizaron todos los productos finales de los ejemplos en mezclas de agua/1,4-dioxano, agua/terc-butanol o agua/acetonitrilo. Cuando se preparó el compuesto como sal HCl- o TFA, se añadieron los ácidos correspondientes en las cantidades apropiadas a la mezcla de disolvente antes del liofilizado.

- 25 Los nombres de los productos finales descritos en los ejemplos fueron generados utilizando el programa Beilstein Autonom (versión: 2.02.304).

Se utilizaron los siguientes métodos de HPLC analíticos para determinar los tiempos de retención:

- 30 Método 1: columna: 5 μ m Luna C-18(2) 150 x 4,6 mm; flujo: 1 ml/min; detección: 210 nm; temperatura de columna: 40°C; disolvente A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v); disolvente B: CH₃CN; disolvente C: ácido trifluoroacético acuoso 0,1 M; disolvente gradiente A/B/C = 65/30/5 a 10/85/5 (v/v/v) en 30,00 min, a continuación constante durante 10,00 más a A/B/C = 10/85/5 (v/v/v).

- 35 Método 2: Idéntico al método 1, a excepción del gradiente utilizado: gradiente: disolvente A/B/C = 75/20/5 a 15/80/5 (v/v/v) en 30,00 min, después constante durante 10,00 min más a A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

Método 3: Idéntico al método 1, a excepción del gradiente utilizado: Gradiente: disolvente A/B/C = 95/0/5 a 15/80/5 (v/v/v) en 30,00 min, después constante durante 10,00 min más a A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

- 40 Método 4: Idéntico al método 1, a excepción del gradiente utilizado: Gradiente: disolvente A/B/C = 60/40/0 a 0/100/0 (v/v/v) en 20,00 min., después constante durante 10,00 min más a A/B/C 1/100/0 (v/v/v).

- 45 Se determinó la relación diastereómera cuando se observó la separación desde la línea de referencia de los diastereómeros individuales utilizando el método de HPLC analítico apropiado. Alternativamente, se determinó la relación diastereómera por análisis ¹H RMN cuando se identificaron señales claras que corresponderían a los diastereómeros.

Se utilizaron los siguientes métodos para purificaciones de HPLC preparativas.

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

Método B: Columna = Luna C-18. Gradiente: H₂O/CH₃CN (9/1, v/v)CH₃CN = 80/20 a 01/00 (v/v) en 30-45 min, dependiendo de la facilidad de separación. Detección: 210 nm.

- 55 Ejemplo 1

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

(a) *3-bromo-4,5-bis-(3-metoxi-benciloxi)-benzilaldehído*

60

Se agitó una mezcla de 5-bromo-3,4-dihidroxibenzaldehído (100 mg), bromuro de 3-metoxibencilo (71 μ l), carbonato potásico (140 mg) y yoduro de tetrabutil amonio (10 mg) en 5 ml de DMF a 60°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

65

Rendimiento: 143 mg.

ES 2 322 295 T3

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

Se agitó una mezcla de 3-bromo-4,5-bis-(3-metoxi-benciloxi)-benzaldehído (143 mg), 3-aminocrotonitrilo (28 mg), 5-propilciclohexano-1,3-diona (52 mg) en etanol (10 ml) a 80°C durante 17 horas. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/1 -> 2/8 (v/v) como eluyente. Rendimiento: 122 mg. EM-ES: $[M+H]^+ = 657,4/659,4$; anal. HPLC. $R_t = 17,18$ min (diast.1) $R_t = 17,43$ min (diast.2) (método 4) Relación Diast. 4:1.

Ejemplo 2

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

(a) 3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído

Se disolvió 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (250 mg) en 5 ml de ácido acético. Se añadió ácido nítrico (52 μ l) y se agitó la mezcla durante 3 horas durante las cuales se formó un sólido. Se separó por filtración el sólido, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento: 249 mg. EM-ESI: $[M+H]^+ = 245,8/247,8$

(b) 3-bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído

Se añadió a una solución de 3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído (87,4 mg) en diclorometano seco (7,5 ml) alcohol 3-metoxibencilico (35 μ l), trifenilfosfina (103 mg) y azodicarboxilato de dietilo (45 μ l). Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas y a continuación, se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 9/1 -> 1/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 50 mg.

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

Se agitó una mezcla de 3-bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído (50 mg), 3-aminocrotonitrilo (13 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (25 mg) en 10 ml de etanol a 80°C durante 17 horas. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 8/2 -> 1/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 50 mg. EM-ESI: $[M+H]^+ = 566,2/568,2$; anal. HPLC $R_t = 22,6$ min (método 1).

Relación diast: 4:1.

Ejemplo 3

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

Se disolvió el compuesto descrito en el ejemplo 2c (81 mg) en THF (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió ácido acético (123 μ l), seguido de la adición de polvo de zinc (187 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso y salmuera. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Método (A)).

Rendimiento: 15,3 mg (como sal TFA). EM-ESI: $[M+H]^+ = 536,4/538,4$; anal. HPLC: $R_t = 18,77$ min (método 1).

Relación diast: 5:1.

Ejemplo 4

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

(a) 3-etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído

Se agitó una mezcla de 5-nitro-3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (100 mg), bromuro de 3-metoxibencilo (73 μ l), carbonato potásico (144 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (10 mg) en DMF (5 ml) a 60°C durante 90 minutos. Se

ES 2 322 295 T3

vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 2/1 (v/v) como eluyente.

5 Rendimiento: 43 mg.

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

10 Se agitó una mezcla de 3-etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído (40 mg), 3-aminocrotonitrilo (10 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (19 mg) en etanol (2 ml) a 80°C durante 17 horas. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/1 (v/v) como eluyente:

15 Rendimiento: 50 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 532,4 anal; HPLC: Rt = 21,17 min (1 diast.) Rt = 21,55 min (2 diast.) (1 hetero).

Relación diast.: 4,5:1

20 Ejemplo 5

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

25 Se añadió a una solución del compuesto descrito en el ejemplo 4b (100 mg) y ácido acético (162 µl) en THF (5 ml), enfriada a 0°C, zinc en polvo (246 mg) con agitación vigorosa.

Después de agitar durante 30 minutos, se filtró la mezcla, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

30 Rendimiento: 85 mg (como una sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 502,4; anal. HPLC: Rt = 15,28 (diast. 1). Rt = 16,38 (diast. 2). (método 2)

Relación diast. 4:1

35

Ejemplo 6

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

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), cloruro de butirilo (21 µl) y N,N-diisopropiletilamina (162 µl) en diclorometano (5 ml) durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

45 Rendimiento: 52 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 606,2/608,2. anal. HPLC: Rt = 21,60 min (diast. 1) Rt = 21,99 (diast. 2) (método 1)

50 Relación diast: 4:1.

Ejemplo 7

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

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), cloroformiato de metilo (17 µl) y N,N-diisopropilamina (162 µl) en diclorometano deshidratado (5 ml) durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Método B).

60 Rendimiento: 35 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 594,2/596,2; anal. HPLC: Rt = 20,33 min (diast.1) Rt = 20,73 min (diast.1) (método 1)

65

Relación diast: 5:1.

ES 2 322 295 T3

Ejemplo 8

[3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), cloruro de metoxi acetilo (24,3 mg) y N,N-diisopropiletilamina (162 μ l) en diclorometano (5 ml) durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 37 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 608,2/610,2; anal. HPLC: R_t = 19,99 min (diast.1) R_t = 20,44 min (diast.2) (método 1)

Relación diast: 5:1

Ejemplo 9

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

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), cloruro de 2-furoilo (28,9 mg) y N,N-diisopropiletilamina (162 μ l) en diclorometano (5 ml) durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Método B).

Rendimiento: 92 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 630,2/632,2; anal. HPLC: R_t = 21,27 min. (diast.1) R_t = 21,75 (diast.2) (método 1)

Relación diast: 5:1.

Ejemplo 10

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

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), cloruro de metanosulfonilo (22 μ l) y piridina (46 μ l) en diclorometano (5 ml) durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 55 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 614,2/616,2; anal. HPLC: R_t = 18,24 min. (método 1)

Relación diast: 6:1.

Ejemplo 11

Éster [2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-nitro fenílico de ácido 2-metoxi-benzoico

(a) *3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído*

Se añadió a una solución enfriada de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (5 g) en ácido acético (50 ml) ácido nítrico (1,17 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Después de agitar durante 17 horas, se separó por filtración el precipitado resultante. Se lavó el sólido con agua y se secó al vacío.

Rendimiento: 3,7 g.

(b) *4-(3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo*

Se calentó a reflujo una mezcla de 3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído (2 g), 3-aminocrotonitrilo (667 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1,25 g) en etanol (75 ml) durante 17 horas. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1,8 g. EM-ESI: [M+H]⁺ = 446,2/448,2.

ES 2 322 295 T3

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

Se agitó una mezcla de 4-(3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (200 mg), N,N-diisopropiletilamina (390 μ l) y cloruro de 2-metoxi-benzoílo (53 μ l) en diclorometano (4 ml) durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 90 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 580,2/582,2; anal. HPLC: R_t = 24,32 min. (método 2)

15 Ejemplo 12

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

Se añadió a una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg), ácido acético (114 μ l) y acetona (20 μ l) en 2 ml de diclorometano y 2 ml de metanol, cianoborohidruro sódico (25 mg) en 1 ml de metanol. Después de agitar durante 17 horas, se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con agua. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 9/1 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 94 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 578,4/580,4; anal. HPLC: R_t = 23,34 min. (diast. 1) R_t = 23,73 min. (diast.2) método 1)

Relación diast: 5:1

30 Ejemplo 13

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

Se añadió a una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 3 (100 mg) y ácido acético (114 μ l) en 2 ml de diclorometano y 2 ml de metanol una solución de formaldehído en metanol al 37% (64 μ l) y cianoborohidruro sódico (16 mg).

Después de agitar durante 17 horas, se separó el diclorometano al vacío. Se enfrió la solución que quedó a 0°C durante lo cual, se formó un sólido. Se recogió por filtración el sólido, se lavó con metanol, y después se purificó por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 90 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 564,4/566,4; anal. HPLC: R_t = 16,18 min. (diast. 1) R_t = 16,71 min. (diast. 2) (método 1)

Relación diast: 10:1.

50 Ejemplo 14

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

(a) 3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído

Se añadió a una solución de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (5 g) en ácido acético (50 ml) ácido nítrico (1,4 ml) en 2 porciones. Se agitó la suspensión resultante durante 17 horas. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento: 5,07 g.

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

Se calentó una mezcla de 3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído (1,5 g), 3-aminocrotonitrilo (584 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1,09 g) en etanol (60 ml) a reflujo durante 17 horas. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1,3 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 412,3.

ES 2 322 295 T3

(c) 4-[3-(etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de 4-(3-etoxi-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo (1,5 g), bromuro de 3-metoxibencilo (2,56 ml), hidróxido potásico (450 mg) y cloruro de benciltrietilamonio (415 mg) en 60 ml de diclorometano y 60 ml de agua durante 48 horas. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 7/3 -> 4/6 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1,2 mg. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532,3$

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

Se enfrió una solución de 4-[3-etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-nitro-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo y ácido acético (1,3 ml) en THF (33 ml) A 0°C. Se añadió zinc en polvo (3,02 g) en porciones con agitación vigorosa. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A continuación, se filtró la mezcla y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 11 mg. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502,3$

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

Se añadió a una solución de 4-[3-amino-5-etoxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (220 mg) y piridina (106 μl) en diclorometano (5 ml) cloruro de propano-1-sulfonilo (94 mg). Después de agitar durante 17 horas, se diluyó la mezcla con diclorometano y se extrajo con agua y NaHCO_3 acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 41 mg. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 608,4$; anal. HPLC: $R_t = 20,50$ min. (método 1).

Ejemplo 15

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

(a) 4-amino-3-nitro-benzaldehído

Se añadió lentamente 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (3 g) a 50 ml de NH_4OH acuoso concentrado. Después de agitar durante 3 horas, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 2,1 mg. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 167,2$

(b) 4-amino-3-bromo-5-nitro-benzaldehído

Se disolvió 4-amino-3-nitro-benzaldehído (2,1 g) en 25 ml de diclorometano. Se añadieron bromo (2 ml) y ácido acético (1 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con NaHSO_3 acuoso. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 2,5 g. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,0/247,0$

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

Se agitó una mezcla de 4-amino-3-bromo-5-nitro-benzaldehído (665 mg), 3-aminocrotonitrilo (223 mg), 5-propilciclohexano-1,3-diona (418 mg) en 50 ml de etanol a 80°C durante 4 horas, a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 680 mg. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445,2/447,2$

ES 2 322 295 T3

(d) 4-(3,4-diamino-5-bromo-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

Se disolvió 4-(4-amino-3-bromo-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo (600 mg) en THF (150 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió ácido acético (1,3 ml), seguido de la adición de zinc en polvo (2 g). Se agitó la suspensión espesa resultante a 0°C durante 2 horas y a continuación durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 3/1 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 316 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 415,2/417,2

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

Se disolvió 4-(3,4-diamino-5-bromo-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo (316 mg) y N,N-dimetilanilina (195 µl) en diclorometano (40 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de 9-fluorenilmétilo (187 mg) en diclorometano (3 ml). Después de agitar durante 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 381 mg.

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

Se añadió a una solución de éster 9H-fluoren-9-il-metílico de ácido [2-amino-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il*)-fenil]-carbámico (5 ml) ácido acético (143 µl) y m-anisaldehído (304 µl). Después de agitar durante 2 horas, se añadió cianoborohidruro sódico (158 mg). Se agitó la mezcla resultante durante 3 horas y después se apagó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/1 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 145 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 757,6/759,6

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

Se disolvió éster 9H-fluoren-9-il metílico de ácido [3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-carbámico (145 mg) en piperidina al 20% al DMF (5 ml) y se agitó durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Método B).

Rendimiento: 70 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 535,4/537,4

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

Se añadió a una solución de 4-[3-amino-5-bromo-4-(3-metoxi-benzilamino)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo (70 mg) y piridina (40 µl) en 1 ml de diclorometano cloruro de metanosulfonilo (50 µl) en porciones hasta que se observó una completa conversión tal como se juzgó por TLC (eluyente: heptano/acetato de etilo 1/1, v/v). Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Método A).

Rendimiento: 18 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 613,4/615,4; anal. HPLC: R_t = 21,27 min. (método 2)

Ejemplo 16

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

(a) Éster metílico de ácido 5-formil-2-hidroxi-benzoico

Se disolvió ácido 5-formil-2-hidroxi-benzoico (11,3 g) en metanol (35 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 40 horas. Se añadió éter dietílico y se vertió la mezcla en agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de dioxano (80 ml) y agua

ES 2 322 295 T3

(50 ml) y se trató con ácido clorhídrico 6N (2,5 ml). Al cabo de 15 minutos, se separó al vacío el dioxano. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 8,23 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 181,2

(b) *Éster metílico de ácido 3-bromo-5-formil-2-hidroxi-benzoico*

Se añadió a una solución de éster metílico de ácido 5-formil-2-hidroxi-benzoico (7,93 g) en ácido acético (50 ml) y diclorometano (40 ml), se enfrió a 0°C, bromo (2,49 ml). Después de agitar durante 17 horas, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió acetato sódico (3,61 g) y se continuó agitando durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 11,88 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 259,0/261,0

(c) *Éster metílico de ácido 3-bromo-5-formil-2-(3-nitro-benciloxi)-benzoico*

Se calentó una mezcla de éster metílico de ácido 3-bromo-5-formil-2-hidroxi-benzoico (518 mg), carbonato potásico (613 mg), yoduro de tetrabutilamonio (68 mg) y bromuro de 3-nitrobencilo (525 mg) en DMF (10 ml) a 60°C durante 5 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 851 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 394,0/396,0

(d) *Éster metílico de ácido 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-nitro-benciloxi)benzoico*

Se calentó una mezcla de éster metílico de ácido 3-bromo-5-formil-2-(3-nitro-benciloxi)-benzoico (788 mg), 3-aminocrotonitrilo (165 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (308 mg) en etanol (5 ml) a 80°C durante 17 horas. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 1,37 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 594,4/596,4; anal. HPLC: R_t = 24,59 min. (diast. 1) R_t = 24,89 min. (diast.2) (método 2)

Ejemplo 17

{3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico

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

Se disolvió el compuesto del ejemplo 15d (4 g) en 250 ml de diclorometano. Se añadió piridina (1,5 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de propanosulfonilo (1,03 ml) en 50 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla durante 17 horas, y después se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 5,44 g. EM-ESI: [M+H]⁺ = 521,4/523,4

(b) *{3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico*

Se disolvieron [2-amino-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (842 mg) y ácido acético (950 µl) en metanol (25 ml). Se añadió 3-piridina-carboxaldehído (1,52 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 17 horas. Se añadió cianoborohidruro sódico (1,02 g) y se continuó agitando durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico acuoso y NaHCO₃ acuoso. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 237 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 612,4/614,4; anal. HPLC: R_t = 8,79 min. (método 2).

Ejemplo 18

3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-N-propil-benzamida

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 22c (100 mg), n-propilamina (145 μ l), TBTU (75 mg) y N,N-diisopropiletilamina (31 μ l) en diclorometano (10 ml) durante 65 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se extrajo con NaHCO_3 acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 41 mg. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 605,4/607,4$; anal. HPLC: $R_t = 26,72$ min. (diast.1) $R_t = 27,01$ min. (diast. 2) (método 2)

Ejemplo 19

4-[[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil]-N-(2-metoxi-etil)-benzamida

(a) Ácido 4-[[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil]-benzoico

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 17a (600 mg), ácido-4-carboxaldehído benzoico (863 mg) y ácido acético (657 μ l) en metanol (5 ml) durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro sódico (361 mg) y se agitó la mezcla durante 17 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 605 mg. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 655,4/657,4$

(b) 4-[[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil]-N-(2-metoxietil)-benzamida

Se agitó una mezcla de ácido 4-[[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil]-benzoico (200 mg), TBTU (300 mg), N,N-diisopropiletilamina (536 μ l) y 2-metoxietilamina (134 μ l) en DMF (2 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso.

Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 115 mg. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 712,4/714,4$; anal. HPLC: $R_t = 17,99$ min (método 2)

Ejemplo 20

4-[[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzalmida

Se llevó a cabo la condensación de histamina (283 mg) y el compuesto descrito en el ejemplo 19a (200 mg) en presencia de TBTU (300 mg) y N,N-diisopropiletilamina (536 μ l) con arreglo al método descrito en el ejemplo 19b.

Rendimiento: 123 mg (como sal TFA). EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 748,4/750,4$; anal. HPLC: $R_t = 10,38$ min. (método 2)

Ejemplo 21

4-(3-bromo-4-(3-metoxi-benciloxi)-5-morfolin-4-carbonil)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 22c (100 mg), morfolina (50 μ l), HATU (100 mg) y N,N-diisopropiletilamina (92 μ l) en diclorometano (5 ml) durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se extrajo con NaHCO_3 acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Método B).

Rendimiento: 54 mg. EM-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 634,4/636,4$; anal. HPLC: $R_t = 21,32$ min. (método 2)

Ejemplo 22

3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzamida

(a) *Éster metílico de ácido 3-bromo-5-formil-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico*

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 16b (4,62 g), bromuro de 3-metoxibencilo (3,03 ml), carbonato potásico (5,47 g) y yoduro de tetrabutilamonio (606 mg) en DMF (90 ml) a 60°C durante 5 horas. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se recristalizó el residuo en etanol y éter dietílico (1/1, v/v).

Rendimiento: 5,65 g.

(b) *Éster metílico de ácido 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico*

Se agitó una mezcla de éster metílico de ácido 3-bromo-5-formil-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico (3,78 g), 3-aminocrotonitrilo (822 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1535 mg) en etanol (25 ml) a 80°C durante 17 horas. Se concentró la mezcla al vacío.

Rendimiento: 5,9 g.

(c) *ácido 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico*

Se agitó una solución de éster metílico de ácido 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzoico (5,7 g) en dioxano (135 ml) y NaOH 1N (15 ml) durante 17 horas. Se aciduló la mezcla con ácido acético concentrado y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en etanol y después se concentró hasta que precipitó un sólido. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con éter de petróleo.

Rendimiento: 4,2 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 563,6/565,2

(d) *3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzamida*

Se agitó una mezcla de ácido 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-2-(3-metoxibenciloxi)-benzoico (57 mg), cloruro de amonio (18 mg), HATU (57 mg) y N,N-diisopropiletilamina (34 µl) en DMF (0,8 ml) durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo.

Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Método B).

Rendimiento: 29 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 564,4/566,4; anal. HPLC: Rt: 19,64 min. (método 2).

Ejemplo 23

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

Se trató una solución del compuesto descrito en el ejemplo 17a (229 mg) y N,N-dimetilanilina (480 mg) en THF (4 ml) con 75 µl de cloruro de 3-metoxibenzoílo.

Después de agitar durante 17 horas, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Método B).

Rendimiento: 151 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 655,4/657,4; anal. HPLC: R_t = 20,82 min. (método 2).

Ejemplo 24

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

(a) 3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído

Se añadió a una solución de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (20 g) en ácido acético (200 ml) ácido nítrico fumante (4,18 ml). Se agitó la suspensión resultante durante 3 horas. Se recogió el sólido por filtración. Se añadieron otros 420 μ l de ácido nítrico fumante al filtrado. Al cabo de 45 minutos, se añadió agua y se recogió el precipitado resultante por filtración. Se lavaron los sólidos combinados con agua y se secaron al vacío.

Rendimiento: 18,26 mg. EM-ESI: $[M+H]^+ = 245,8/247,8$.

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

Se agitó una mezcla de 3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-benzaldehído (18,26 g), 3-aminocrotonitrilo (6,09 g) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (11,45 g) en etanol (250 ml) a 80°C durante 17 horas. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 16,49 g. EM-ESI: $[M+H]^+ = 446,2/448,2$

(c) 4-[3-amino-5-bromo-4-hidroxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo

Se añadió a una solución de 4-(3-bromo-4-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo (15,8 g) y ácido acético (30 ml) en THF (300 ml), zinc en polvo (46 g) en porciones, con agitación vigorosa. Al cabo de 2 horas, se filtró la mezcla y se concentró hasta que se formó un precipitado. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con etanol.

Rendimiento: 9,27 g. EM-ESI: $[M+H]^+ = 416,2/418,2$

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

Se agitó una mezcla de 4-(3-amino-5-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo (5 g), bromuro de 3-nitrobencilo (2,72 g), carbonato potásico (3,65 g) y yoduro potásico (400 mg) en DMF (100 ml) durante 65 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1,45 g. EM-ESI: $[M+H]^+ = 551,4/553,4$.

(e) *N*-[3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-nitro-benciloxi)-fenil]-metanosulfonamida

Se trató una solución de 4-[3-amino-5-bromo-4-(3-nitro-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (1,15 g) y trietilamina (740 μ l) en diclorometano (20 ml) con cloruro de metanosulfonilo (203 μ l). Después de agitar durante 18 horas, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el derivado *N,N*-bis-metanosulfonil-anilina bruto en THF (20 ml) y se trató con NaOH 2N (3 ml). Al cabo de 2 horas, se apagó la mezcla con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/1 - 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 950 mg. EM-ESI: $[M+H]^+ = 629,2/631,2$.

(f) *N*-[2-(3-amino-benciloxi)-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-metanosulfonamida

Se calentó una mezcla de *N*-[3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-nitrobenciloxi)-fenil]-metanosulfonamida (950 mg) y sulfuro sódico (350 mg) en etanol (12 ml) y agua (250 μ l), a reflujo durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 709 mg. EM-ESI: $[M+H]^+ = 599,2/601,2$.

ES 2 322 295 T3

(g) *N*-[3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metanosulfonilamino-benciloxi)-fenil]-metanosulfonamida

Se añadió a una solución de *N*-[2-(3-amino-benciloxi)-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-metanosulfonamida (709 mg) y piridina (286 μ l) en diclorometano (20 ml) cloruro de metanosulfonilo (138 μ l). Después de agitar durante 18 horas, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 172. EM-ESI: [M+H]⁺ = 677,2/679,2; anal. HPLC: R_t = 22,37 min. (método 3).

Ejemplo 25

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

Se enfrió una solución del compuesto descrito en el ejemplo 22d (54 mg) en diclorometano (1,2 ml) a 0°C. Se añadió trietilamina (58 μ l), seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (25 μ l). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. También en este caso, se añadieron trietilamina (58 μ l) y anhídrido trifluoroacético (25 μ l). Después de agitar durante 1 hora, se extrajo la mezcla con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 26g. EM-ESI: [M+H]⁺ = 546,2/548,2; anal. HPLC: R_t = 24,86 min. (método 2).

Ejemplo 26

N-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-*N*-(3-metoxi-bencil)-acetamida

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

Se llevó a cabo la condensación del compuesto descrito en el ejemplo 17a (688 mg) con *m*-anisaldehído (605 μ l) en presencia de ácido acético (570 μ l) y cianoborohidruro sódico (317 mg) en metanol (6 ml) tal como se ha descrito en el ejemplo 7b.

Rendimiento: 300 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 641,4/643,4

(b) *N*-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-propano-1-sulfonilamino)-fenil]-*N*-(3-metoxi-bencil)-acetamida

Se trató una solución de [3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-animida de ácido propano-1-sulfónico (120 mg) en piridina (3 ml) con anhídrido acético (153 μ l). Después de agitar durante 17 horas, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 27 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 683,2/685,2; anal. HPLC: R_t = 21,09 min. (método 2)

Ejemplo 27

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

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 26a (180 mg), formaldehído al 37% en agua (230 μ l) y ácido acético (160 μ l) en metanol (5 ml) durante 2 horas. Se añadió cianoborohidruro sódico (176 mg) y se continuó agitando durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método b)

Rendimiento: 17 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 675,2/677,2; anal. HPLC: R_t = 28,11 min. (método 2).

ES 2 322 295 T3

Ejemplo 28

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

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 26a (180 mg), yoduro metílico (19 µl) y carbonato potásico (19 mg) en DMF (1 ml) durante 65 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 31 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 655,4/657,4; anal. HPLC: R_t = 25,00 min (método 2)

Ejemplo 29

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

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 17a (100 mg), TBTU (123 mg), ácido nicotínico (47 mg) y N,N-diisopropiletilamina (168 µl) en 2 ml de diclorometano y 2 ml de THF durante 65 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se extrajo con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Método A).

Rendimiento: 74 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 626,4/628,4; anal. HPLC: R_t = 12,03 min (método 2).

Ejemplo 30

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

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

Se llevó a cabo la condensación del compuesto descrito en el ejemplo 17a (1,05 g) con 2-nitrobenzaldehído (1,61 g) en presencia de ácido acético (1,21 ml) y cianoborohidruro sódico (1,34 g) en metanol (25 ml) tal como se ha descrito en el ejemplo 17b.

Rendimiento: 1,21 g. EM-ESI: [M+H]⁺ = 676,2/678,2

(b) *[2-(2-amino-bencilamino)-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-amina de ácido propano-1-sulfónico*

Se disolvieron [3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(2-nitro-bencilamino)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (1,21 g) y ácido acético (1,6 ml) en THF (150 ml). Se añadió zinc en polvo (2,32 g) con agitación vigorosa. Al cabo de 3 horas, se filtró la mezcla, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/1 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 430 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 626,4/628,4

(c) *N-(2-[[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil]-fenil)-acetamida*

Se enfrió una solución de [2-(2-amino-bencilamino)-3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (430 mg) y N,N-diisopropiletilamina (120 µl) en 1,2-dicloropropano (50 ml) a 0°C y a continuación se trató con cloruro de acetilo (49 µl) en 1,2-dicloropropano (15 ml). Después de agitar durante 2 horas, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 45 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 668,2/670,2; anal. HPLC: R_t = 18,91 min. (método 2).

Ejemplo 31

Éster metílico de ácido (2-([2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenilamino]-metil]-fenil)-carbámico

Se añadió a una solución del compuesto descrito en el ejemplo 30b (100 mg) en diclorometano (5 ml) N,N-diisopropiletilamina (84 μ l) y metilcloroformiato (12 μ l). Después de agitar durante 17 horas, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 19 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 684,2/686,2; anal. HPLC: Rt = 18,90 min (método 2).

Ejemplo 32

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

(a) *N-(2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-propano-1-sulfonilamino)-fenil]-3-nitro-benzamida*

Se añadió a una solución del compuesto descrito en el ejemplo 17a (400 mg) y N,N-dimetilanilina (350 μ l) en THF (10 ml) cloruro de 3-nitrobenzoilo (150 μ l). Se agitó la mezcla durante 17 horas, a continuación, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/3 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 412 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 670,2/672,2

(b) *3-amino-N-(2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-benzamida*

Se añadió a una solución de N-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-3-nitro-benzamida (412 mg) y ácido acético (520 μ l) en THF (10 ml), enfriada a 0°C, zinc en polvo (810 mg) con agitación vigorosa. Después de agitar durante 4 horas, se filtró la mezcla y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 257 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 640,4/642,4.

(c) *N-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-3-(2-cloro-acetilamino)-benzamida*

Se añadieron a una solución de 3-amino-N-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-benzamida (257 mg) en THF (6 ml), N,N-diisopropiletilamina (205 μ l) y cloruro de cloroacetilo (50 μ l). Se agitó la mezcla durante 17 horas, a continuación, se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 287 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 716,2/718,2.

(d) *N-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-acetilamino)-benzamida*

Se añadió a una solución de N-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-6-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]-3-(2-cloroacetilamino)-benzamida (143 mg) en diclorometano (4 ml) piperazina (172 mg). Se agitó la mezcla durante 17 horas, a continuación, se diluyó con diclorometano y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 18 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 766,4/778,4; anal. HPLC: Rt = 4,87 min. (método 2).

ES 2 322 295 T3

Ejemplo 33

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

(a) 3-bromo-5-hidroxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-benzaldehído

Se agitó una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído (1 g), carbonato de litio (314 mg), cloruro de 3-metoxibencilo (742 μ l) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamino en DMF (5 ml) a 60°C durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,48 g. EM-ESI: [M+H]⁺ = 337,2/339,2.

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

Se calentó una mezcla de 3-bromo-5-hidroxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-benzaldehído (1,43 g), 3-aminocrotonitrilo (350 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (654 mg) en etanol (100 ml) a 80°C durante 17 horas. Se concentró la mezcla al vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 1,31 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 537,2/539,2.

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

Se agitó una mezcla de 4-[3-bromo-5-hidroxi-4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo (100 mg), 2-bromoetanol (16 μ l), yoduro de tetrabutilamonio (5 mg) y carbonato potásico (50 mg) en DMF (2 ml) a 70°C durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 36 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 581,4/583,4; anal. HPLC; R_t = 20,57 min. (diast.1) R_t = 20,91 min (diast.2) (método 2)

Ejemplo 34

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

Se llevó a cabo la alquilación del compuesto descrito en el ejemplo 33b (100 mg) utilizando 2-metoxibromometano (22 μ l), carbonato potásico (50 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (5 mg) en DMF (2 ml) con arreglo al método descrito en el ejemplo 33c.

Rendimiento: 48 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 595,2/597,2; anal. HPLC: R_t = 24,72 min. (diast. 1) R_t = 25,08 min (diast. 2) (método 2)

Ejemplo 35

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

Se purificaron 100 mg del compuesto descrito en el ejemplo 33b por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 54 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 537,4/539,4; anal. HPLC: R_t = R_t = 21,85 min (método 2).

Ejemplo 36

3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-N,N-dietil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

(a) *3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-N,N-dietil-2-hidroxi-bencenosulfonamida*

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 37b (1,5 g) y dietilamina (3,1 ml) en dioxano (30 ml) durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,43 g. EM-ESI: [M+H]⁺ = 536,2/538,2

(b) *3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-N,N-dietil-2-(piridin-3-il-metoxi)-bencenosulfonamida*

Se agitó una mezcla de 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-N,N-dietil-2-hidroxi-bencenosulfonamida (1,43 g), cloruro de 3-picolilo (689 mg), carbonato potásico (774 mg) y yoduro potásico (93 mg) en DMF (40 ml) a 70°C durante 2 horas, y después a temperatura ambiente durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se extrajo con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 991 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 627,2/629,2; anal. HPLC: R_t = 17,36 min. (método 3)

Ejemplo 37

3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-N-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

(a) *4-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo*

Se agitó una mezcla de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (13,07 g), 5-propilciclohexano-1,3-diona (10,02 g) y 3-aminocrotonitrilo (5,34 g) en etanol (165 mg) a 80°C durante 17 horas. Se formó un precipitado que se recogió por filtración. Se concentró el filtrado al vacío y después se trituró con acetato de etilo. Se combinaron los sólidos y se secó al vacío.

Rendimiento: 20,25 g. EM-ESI: [M+H]⁺ = 401,2/403,2

(b) *Cloruro de 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi-bencenosulfonilo*

Se añadió a 47 ml de ácido clorosulfónico, enfriado a -10°C en un recipiente de presión bajo una atmósfera de nitrógeno, lentamente 4-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo (20,25 g). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Después de agitar durante 17 horas, se vertió la mezcla en 800 ml de hielo triturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se trituró el residuo con acetato de etilo. Se recogieron los sólidos y se secaron al vacío.

Rendimiento: 23,7 g. EM-ESI: [M+H]⁺ = 499,0/501,0

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

Durante 30 minutos, se introdujeron burbujas de mono-metilamina a través de una solución de cloruro de 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxibencenosulfonilo (240 mg) en dioxano (5 ml). Se agitó la mezcla durante 17 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B).

Rendimiento: 60 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 494,2/494,2

(d) *3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-N-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonamida*

Se calentó una mezcla de 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-2-hidroxi-N-metil-bencenosulfonamida (52 mg), cloruro de 3-picolilo.HCl (24 mg) y carbonato potásico (88 mg) en DMF (2 ml) a 70°C durante 2 horas, a continuación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se diluyó la mezcla de reacción

ES 2 322 295 T3

con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 15,5 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 585,2/587,2; anal. HPLC: R_t = 8,73 min. (diast. 1) R_t = 9,44 min. (diast. 2) (método 2)

Relación diast: 10:1

10 Ejemplo 38

4-[3-bromo-5-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,7-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo

15 (a) 3-bromo-5-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-benzaldehído

Se agitó una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído (1 g), 3-piridin-carbinol (448 μl), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (908 μl) y trifenilfosfina soportado sobre polímero (1,53 g, 3 mmoles/g carga) en THF (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. Se filtró la mezcla, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 330 mg. EM-ESI: [M+H]⁺ = 308,2/310,2.

25 (b) 4-[3-bromo-5-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de 3-bromo-5-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-benzaldehído (165 mg), 3-aminocrotonitrilo (44 mg) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (83 mg) en etanol (25 ml) a 80°C durante 17 horas. A continuación, se concentró la mezcla al vacío, y después se recrystalizó el residuo en acetonitrilo.

Rendimiento: 105 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 508,4/510,4; anal. HPLC: R_t = 7,65 min. (método 2).

35 Ejemplo 39

4-[3-bromo-5-fluorometoxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 38b (700 mg), bromo-fluorometano (1557 mg) y carbonato potásico (761 mg) en DMF (10 ml) en un vaso de presión durante 20 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo 2/8 (v/v) como eluyente.

Rendimiento: 842 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 540,2/542,2; anal. HPLC: R_t = 5,84 min (método 1)

Ejemplo 40

50 4-[3-bromo-5-(2,2-difluoro-etoxi)-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

Se agitó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 38b (150 mg), 2,2-difluoro-1-bromoetano (86 mg), carbonato potásico (82 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio en DMF (5 ml) a 40°C durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método A).

Rendimiento: 113 mg (como sal TFA). EM-ESI: [M+H]⁺ = 572,2/574,2; anal. HPLC: R_t = 10,99 (método 2)

ES 2 322 295 T3

Ejemplo 41

3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-N,N-dimetil-2-(tiazol-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

(a) *3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-hidroxi-N,N-dimetilbencenosulfonamida*

Durante 30 minutos, se introdujeron burbujas de dimetilamina a través de una solución del compuesto descrito en el ejemplo 37b (4,1 g) en dioxano (85 ml). Se diluyó la mezcla con agua y diclorometano. En la capa acuosa, se formó un precipitado voluminoso, que fue recogido por filtración y se secó al vacío.

Rendimiento: 2,19 g EM-ESI: $[M+H]^+ = 508,2/510,2$

(b) *3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-N,N-dimetil-2-(tiazol-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida*

Se calentó una mezcla de 3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (200 mg), carbonato potásico (109 mg), yoduro potásico (5 mg) y 4-clorometiltiazol.HCl (71 mg) en DMF (4,5 ml) a 60°C durante 6 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B)

Rendimiento: 110 mgM-ESI: $[M+H]^+ = 605,2/607,2$; anal. HPLC; $R_t = 19,62$ min. (método 2).

Ejemplo 42

3-bromo-5-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-4-il)-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

Se calentó una mezcla del compuesto descrito en el ejemplo 41a (153 mg), carbonato potásico (125 mg) y 5-cloro-metil-1,3-dimetil-1H-pirazol (55 mg) en DMF (1,4 ml) a 60°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (método B), a continuación se purificó por cromatografía sobre óxido de aluminio utilizando acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 51 mg. EM-ESI: $[M+H]^+ = 616,2/618,2$; anal. HPLC: $R_t = 18,40$ min. (método 2)

Ejemplo 43

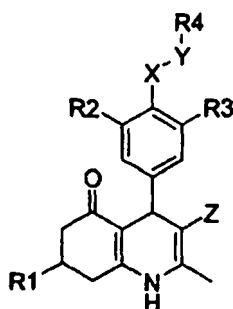
Actividad agonista de los compuestos en el receptor de FSH humana expresado en células CHO

Se analizó la actividad agonista de los compuestos en el receptor de FSH humana en células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas establemente con el receptor de FSH humana y co-transfectadas con un elemento sensible a cAMP (CRE)/promotor que dirige la expresión de un gen informador de luciferasa de Renilla. La unión del compuesto al receptor de FSH acoplado a Gs tendrá como resultado un aumento de cAMP que, a su vez, inducirá a una mayor transactivación del constructo informador de luciferasa. Se determinó cuantitativamente la actividad de luciferasa utilizando un contador de luminiscencia. Se analizaron los compuestos en el intervalo de concentración de 0,1 nM a 10 μ M. Se utilizó este ensayo para determinar la EC_{50} (concentración del compuesto de ensayo que causa la mitad de la estimulación de luciferasa máxima (50%)) y la eficacia de los compuestos en comparación con FSH humana recombinante. Para ello, se utilizó el programa informático Xlfit (versión Excel 2.0, construcción 30, ID Business Solutions Limited).

Los compuestos descritos en estos ejemplos tienen todos ellos una EC_{50} de menos de $5 \cdot 10^{-6}$ M. Algunos de los compuestos, como los de los ejemplos 2, 10, 17, 19, 20, 24, 30, 32, 36, 37 y 39-42 presentaron una EC_{50} de menos de 10^{-8} M.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según la fórmula I



Formula I

en la que:

R¹ es alquilo de (C₁-C₆), alqueno de (C₂-C₆) o alquino de (C₂-C₆);

R² es halógeno, alcoxi de (C₁-C₄), alcoxi de (C₁-C₄) fluorado, alquilo de (C₁-C₄), o alquilo de (C₁-C₄) fluorado; o R² puede ser H cuando R³ es R⁹, R¹⁰-aminosulfonilo;

R³ es OH, NO₂, CN, alcoxi de (C₁-C₄) fluorado, alcoxi(C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄), hidroxialcoxi(C₂-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alqueno(C₃-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)carbonilo, alqueno(C₃-C₄)alquilo(C₁-C₄)carbonilo, R⁷, R⁸-amino, R⁹, R¹⁰-amino, R⁹, R¹⁰-aminocarbonilo, R⁹, R¹⁰-aminosulfonilo o fenilalcoxi(C₁-C₄), estando sustituido opcionalmente el anillo de fenilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo(C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), alcoxi(C₁-C₄), (di)alquilo(C₁-C₄)amino;

R⁴ es R¹¹-fenilo o R¹¹-heteroarilo(C₂-C₅), estando sustituido opcionalmente el grupo fenilo o heteroarilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄);

R⁷ es H, alquilo de (C₁-C₄);

R⁸ es alquilo(C₁-C₄)sulfonilo, alquilo(C₁-C₄)carbonilo, alqueno(C₂-C₄)carbonilo, cicloalquilo(C₃-C₆)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alqueno(C₃-C₄)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)carbonilo, alqueno(C₃-C₄)alquilo(C₁-C₄)carbonilo, fenilcarbonilo, heteroarilo(C₂-C₅)carbonilo, fenilalquilo(C₁-C₄)carbonilo, heteroarilo(C₂-C₅)alquilo(C₁-C₄)carbonilo, estando sustituido opcionalmente el anillo de fenilo o el anillo heteroaromático con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo(C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), alcoxi(C₁-C₄), (di)alquilo(C₁-C₄)amino;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₄) y alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₂-C₄), o

R⁹ y R¹⁰ se pueden unir en un anillo heterocicloalqueno de (C₄-C₆) o un anillo heterocicloalquilo de (C₂-C₆) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes alquilo de (C₁-C₄);

R¹¹ es H, alcocarbonilo de (C₁-C₆), R¹², R¹³-amino, alquilo(C₁-C₆)carbonilo, alquilo(C₁-C₆)sulfonilo, R¹⁴-oxi, R¹⁴, R¹⁵-amino, R¹⁴, R¹⁵-aminocarbonilo, R¹⁴, R¹⁵-aminosulfonilo;

R¹² es H, alquilo de (C₁-C₄);

R¹³ es alquilo(C₁-C₄)sulfonilo, alquilo(C₁-C₄)carbonilo, cicloalquilo(C₃-C₆)carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alqueno(C₃-C₄)carbonilo, (di)alquilo(C₁-C₄)amino-alquilo(C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalquilo(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₄)carbonilo, heterocicloalqueno(C₄-C₆)alquilo(C₁-C₄)carbonilo o alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)carbonilo;

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo de (C₁-C₆), alqueno de (C₃-C₄); alquino de (C₃-C₄), cicloalquilo de (C₃-C₆); cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₄); hidroxialquilo de (C₂-C₄), aminoalquilo de (C₂-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo (C₂-C₄), (di)alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₂-C₄), heterocicloalquilo(C₂-C₆)alquilo(C₂-C₄), heterocicloalqueno(C₄-C₆)alquilo(C₂-C₄), fenilalquilo(C₁-C₄) y heteroarilo(C₂-C₅)alquilo(C₁-C₄);

X es O o R¹⁶-N;

Y es CH₂, C(O) o SO₂;

Z es CN o NO₂;

R¹⁶ es H, alquilo de (C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)carbonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según la reivindicación 1 en el que R¹ es alquilo de (C₁-C₆).

3. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según las reivindicaciones 1-2, en el que R² es halógeno.

4. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según las reivindicaciones 1-3 en el que R³ es R⁹, R¹⁰-aminosulfonilo.

5. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según la reivindicación 4 en el que R⁹ y R¹⁰ son independientemente alquilo de (C₁-C₆).

6. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según las reivindicaciones 1-5 en el que R⁴ es R¹¹-fenilo o R¹¹-heteroarilo (C₂-C₅), estando el grupo fenilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con un alcoxi de (C₁-C₄).

7. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según la reivindicación 6, en el que R¹¹ es H o R¹², R¹³-amino.

8. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según las reivindicaciones 1-7 en el que Z es CN.

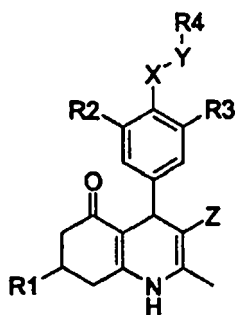
9. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según las reivindicaciones 1-8 en el que X es O.

10. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según las reivindicaciones 1-9 en el que Y es CH₂.

11. El derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina según las reivindicaciones 1-10 para su uso en terapia.

12. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y auxiliares farmacéuticamente adecuados.

13. Uso del derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de fertilidad.



Formula I