



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 674**

51 Int. Cl.:
C07D 215/54 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05738155 .0**
96 Fecha de presentación : **04.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1879866**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2008**

54 Título: **Derivados de dihidropiridina.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2011

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

72 Inventor/es: **Van Straten, Nicole, Corine Renee;**
Gerritsma, Gerritdina Geziena y
Van der Veen, Lars Anders

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 361 674 T3

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 dihidropiridina

5 La presente invención describe la preparación de miméticos hormonales de bajo peso molecular que tienen selectivamente actividad agonista sobre el receptor de la FSH.

10 Las gonadotropinas realizan importantes funciones en una variedad de funciones corporales que incluyen el metabolismo, la regulación de la temperatura y el proceso reproductor. Las gonadotropinas actúan sobre tipos celulares específicos gonadales para iniciar la diferenciación ovárica y testicular y la esteroidogénesis. La gonadotropina hipofisaria FSH (hormona foliculoestimulante), por ejemplo, juega un papel esencial en la estimulación del desarrollo y la maduración del folículo, mientras que la LH (hormona luteinizante) induce la ovulación (Sharp, R. M. Clin Endocrinol. 33: 787-807, 1990; Dorrington y Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35: 301-342, 1979). Actualmente, la FSH se aplica clínicamente en combinación con la LH, para la estimulación ovárica, es decir, la hipestimulación ovárica para la fecundación *in vitro* (FIV) y la inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias infértiles (Insler, V., Int. J. Fertility 33: 85-97, 1988, Navot y Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5: 3-13, 1988), así como para el hipogonadismo masculino y la infertilidad masculina.

20 La gonadotropina FSH es liberada desde la pituitaria anterior bajo la influencia de la gonadoliberina y los estrógenos, y desde la placenta durante el embarazo. En la hembra, la FSH actúa sobre los ovarios promoviendo el desarrollo de los folículos y es la principal hormona reguladora de la secreción de estrógenos. En el macho, la FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa sobre las células de Sertoli para ayudar en la gametogénesis. La FSH purificada se usa clínicamente para tratar la infertilidad en hembras y para algunos tipos de fracaso en la espermatogénesis en machos. Las gonadotropinas destinadas a usos terapéuticos pueden aislarse a partir de fuentes de orina humana y tienen una pureza baja (Morse y col., Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17: 143, 1988). Alternativamente, pueden prepararse como gonadotropinas recombinantes. La FSH recombinante humana está disponible comercialmente y se usa en la reproducción asistida (Olijve y col. Mol. Hum. Reprod. 2: 371, 1996; Devroey y col., Lancet 339: 1170, 1992). Las acciones de la hormona FSH están mediadas por un receptor de membrana plasmático específico que es un miembro de la gran familia de receptores acoplados a proteínas G. Estos receptores están formados por un único polipéptido con siete dominios transmembranales, y son capaces de interactuar con la proteína Gs, dando lugar a la activación de la ciclase de adenilato.

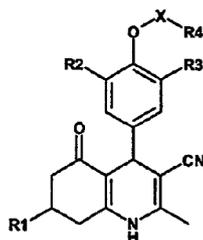
35 El receptor de la FSH es un objetivo altamente específico en el proceso de crecimiento del folículo ovárico y se expresa exclusivamente en el ovario. El bloqueo del receptor o una inhibición en la señalización que normalmente se induce tras la activación del receptor mediada por la FSH alterarán el desarrollo del folículo, y por lo tanto, la ovulación y la fertilidad. Los antagonistas de bajo peso molecular de la FSH podrían formar la base de los nuevos anticonceptivos, mientras que los agonistas de bajo peso molecular de la FSH pueden usarse para los mismos propósitos clínicos que la FSH natural, es decir, para el tratamiento de la infertilidad y para la hiperestimulación ovárica en pro de la fecundación *in vitro*.

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

45 Recientemente se han desvelado ciertos derivados de tetrahydroquinolina en la Solicitud Internacional W02003/004028 (AKZO NOBEL N.V.) como sustancias moduladoras de la FSH, teniendo bien propiedades agonistas o antagonistas.

50 La presente invención describe la preparación de miméticos hormonales de bajo peso molecular que activan selectivamente el receptor de la FSH.

Así, ahora se ha averiguado que la siguiente clase de compuestos de dihidropiridina de fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen actividad agonista del receptor de la FSH:



Formula I

55

en la que

R¹ es alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), fenilo o heteroarilo (1-5C)

R², R³ son independientemente alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), alcoxi (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (3-4C), halógeno

5 X es SO₂, CH₂, C(O) o X es un enlace

R⁴ es alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), cicloalquilo (3-6C), cicloalqueno (3-6C), cicloalquilo (3-6C) alquilo (1-4C), heterocicloalquilo (2-6C), heterocicloalquilo (2-6C) alquilo (1-4C), arilo (6-10C), arilo (6-10C) alquilo (1-4C), heteroarilo (1-9C) o heteroarilo (1-9C) alquilo (1-4C).

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

Si R⁴ es fenilo, el fenilo puede, adicionalmente de los sustituyentes de los grupos arilo (6-10C) según se menciona en las definiciones, estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes de los siguientes grupos:

15 alquiltio (1-4C), alquilsulfonilo (1-4C), R⁵-oxicarbonilo, R⁵-carbonilo o R⁵,R⁶-aminocarbonilo.

R⁵, R⁶ son independientemente H, alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), cicloalquilo (3-6C), cicloalquilo (3-6C) alquilo (1-4C), heterocicloalquilo (2-6C), heterocicloalquilo (2-6C) alquilo (1-4C), alcoxicarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C), (di)alquiloaminocarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C), arilo (6-10C), heteroarilo (1-9C), arilo (6-10C) alquilo (1-4C), heteroarilo (1-9C) alquilo (1-4C), ariloaminocarbonilo (6-10C) alquilo (1-4C), heteroariloaminocarbonilo (1-9C) alquilo (1-4C) o R⁵, R⁶ pueden estar unidos en un anillo heterocicloalquilo (2-6C).

20 Los compuestos según la presente invención modulan la función del receptor de la FSH y pueden usarse para los mismos propósitos clínicos que la FSH natural, ya que se comportan como agonistas, con la ventaja de que pueden mostrar unas propiedades de estabilidad alteradas y pueden ser administrados de forma diferente.

Por lo tanto, los agonistas del receptor de la FSH de la presente invención pueden usarse para tratar la infertilidad. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se usan para activar el receptor de la FSH.

30 El término alquilo (1-4C) según se usa en la definición significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado con 1-4 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo.

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

El término alqueno (2-6C) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado con 2-6 átomos de carbono, tal como etenilo, 2-butenilo y n-penteno.

40 El término alqueno (2-4C) significa un grupo alqueno ramificado o no ramificado con 2-4 átomos de carbono, tal como etenilo, n-propeno y 2-butenilo.

El término alquino (2-6C) significa un grupo alquino ramificado o no ramificado con 2-6 átomos de carbono, tal como etino, propino y n-pentino.

45 El término alquino (2-4C) significa un grupo alquino con 2-4 átomos de carbono, tal como etino y propino.

El término cicloalquilo (3-6C) significa un grupo cicloalquilo con 3-6 átomos de carbono, siendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

50 El término cicloalqueno (3-6C) significa un grupo cicloalqueno con 3-6 átomos de carbono, tal como ciclopropeno, ciclopenteno y ciclohexeno.

55 El término cicloalquilo (3-6C) alquilo (1-4C) significa un grupo cicloalquilalquilo, cuyo grupo cicloalquilo tiene 3-6 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente, y teniendo el grupo alquilo 1-4 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente.

60 El término heterocicloalquilo (2-6C) significa un grupo heterocicloalquilo con 2-6 átomos de carbono, preferiblemente 3-5 átomos de carbono, e incluye al menos un heteroátomo elegido de entre N, O y/o S, que puede estar unido a través de un heteroátomo si es factible, o un átomo de carbono. Algunos heteroátomos preferidos son N u O. Son muy preferidos piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperacrililo.

65 El término heterocicloalquilo (2-6C) alquilo (1-4C) significa un grupo heterocicloalquilalquilo, cuyo grupo heterocicloalquilo tiene 2-6 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente y teniendo el grupo alquilo 1-4 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente.

El término alcoxi (1-4C) significa un grupo alcoxi con 1-4 átomos de carbono, teniendo la fracción alquilo el mismo significado al definido previamente. Se prefieren los grupos alcoxi (1-2C).

5 El término alquiltio (1-4C) significa un grupo alquiltio con 1-4 átomos de carbono, teniendo la fracción alquilo el mismo significado al definido previamente.

El término alqueniloxi (2-4C) significa un grupo alqueniloxi con 2-4 átomos de carbono, teniendo la fracción alqueno el mismo significado al definido previamente. El término alquiniloxi (3-4C) significa un grupo alquiniloxi con 3-4 átomos de carbono, teniendo la fracción alquino el mismo significado al definido previamente.

10 El término arilo (6-10C) significa un grupo hidrocarburo aromático con 6-10 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o indenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más subsiguientes elegidos de entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), alcoxi (1-4C) o (di)alquiloamino (1-4C), teniendo las fracciones alquilo el mismo significado al definido previamente. El grupo hidrocarburo aromático preferido es fenilo.

15 El término heteroarilo (1-9C) significa un grupo aromático sustituido o no sustituido con 1-9 átomos de carbono, que incluye al menos un heteroátomo elegido de entre N, O y/o S, como tetrazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, (benzo)tienilo, (benzo)furilo, (iso)quinolinilo, tetrahidro(iso)quinolinilo, cumarililo, quinoxalinilo o indolilo. Los sustituyentes del grupo heteroarilo (1-9C) pueden elegirse de entre el grupo de sustituyentes enumerados para el grupo arilo (6-10C). Se prefiere heteroarilo (1-5C). El grupo heteroarilo (1-9C) puede estar unido a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, si es factible.

20 El término (1-5C)heteroarilo significa un grupo aromático sustituido o no sustituido con 1-5 átomos de carbono, que incluye al menos un heteroátomo elegido de entre N, O y/o S, como tetrazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tienilo o furilo, siendo furilo el más preferido. Los grupos heteroarilo preferidos son tienilo, furilo y piridinilo. Los sustituyentes del grupo heteroarilo (1-5C) pueden elegirse de entre el grupo de sustituyentes enumerados para el grupo arilo (6-10C).

25 El término arilo (6-10C) alquilo (1-4C) significa un grupo arilalquilo, cuyo grupo arilo contiene 6-10 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente, y el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente. El más preferido es bencilo.

30 El término heteroarilo (1-9C) (alquilo 1-4C) significa un grupo heteroariloalquilo, cuyo grupo heteroarilo contiene 1-9 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente, y el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente.

35 El término alquilsulfonilo (1-4C) significa un grupo alquilsulfonilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente.

40 El término alcoxycarbonilo (1-4C) significa un grupo alcoxycarbonilo (1-4C), cuyo grupo alcoxi contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente. Se prefieren los grupos alcoxycarbonilo (1-2C).

45 El término alcoxycarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C) significa un grupo alcoxycarbonilalquilo, cuyos grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente.

El término (di)alquilaminocarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C) significa un grupo (di)alquilaminocarbonilalquilo, cuyos grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono con el mismo significado al definido previamente

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

55 El término sal farmacéuticamente aceptable representa aquellas sales que son adecuadas, en el ámbito del juicio médico, para su uso en contacto con el tejido de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y que son acordes con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la materia. Pueden obtenerse durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metansulfónico y similares. La función ácida puede hacerse reaccionar con una base orgánica o mineral, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.

60 La invención también se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R¹ es alquilo (1-6C), fenilo o heteroarilo (1-5C), todos opcionalmente sustituidos con los sustituyentes según se mencionó en las definiciones. Mas en particular, la invención se refiere a compuestos en los que R¹ es alquilo (1-4C), fenilo o heteroarilo 4C. La invención también concierne a compuestos en los que R¹ es n-propiloo o furilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos según la fórmula I en la que R^2, R^3 es halógeno y/o alcoxi (1-4C).

En otro aspecto más, la invención concierne a compuestos de fórmula I, en la que X es CH_2 .

Otro aspecto de la invención es un compuesto en el que R^4 es fenilo, opcionalmente sustituido con los sustituyentes según se mencionó en las definiciones. En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos en los que R^4 es fenilo que está sustituido en las posiciones orto y/o meta. En otro aspecto más, la invención concierne a compuestos de fórmula I en los que R^4 es fenilo, sustituido con R^5, R^6 -aminocarbonilo, alcoxi (1-4C) y/o halógeno. En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos en los que R^5, R^6 en R^5, R^6 -aminocarbonilo es (di)alquilamino (1-4C), alcóxicarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C) o heteroarilo (1-9C) alquilo (1-4C). En otro aspecto más, al menos un R^5, R^6 en R^5, R^6 -aminocarbonilo es H.

En otro aspecto, la invención concierne a compuestos en los que arilo (6-10C), arilo (6-10C) alquilo (1-4C), heteroarilo (1-9C) o heteroarilo (1-9C) alquilo (1-4C) en R^4 no están sustituidos.

Aún otro aspecto de la invención concierne a compuestos en los que $X = CH_2$ y en los que R^4 es fenilo, opcionalmente sustituido con los sustituyentes según se mencionó en las definiciones.

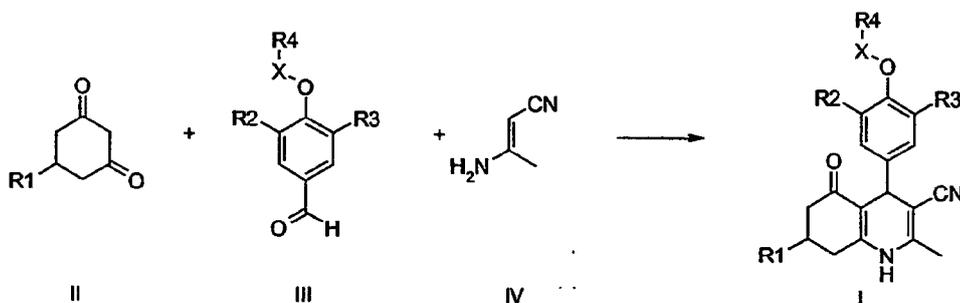
Otro aspecto más de la invención concierne a compuestos en los que todas las definiciones específicas de los grupos R^1 a R^4 y X según se definió anteriormente se combinan en el compuesto dihidropiridina de fórmula I.

Está excluido de la invención el compuesto 2-metil-5-oxo-7-fenil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo.

La renuncia de responsabilidad se refiere al documento CAS330674-72-1, disponible en fuentes comerciales como Chembridge Corp, Micro-Chemistry Ltd, Ambinter, Asinex, Scientific Exchange Inc. y ChemDiv Inc.

A continuación se esbozan algunos procedimientos adecuados para la preparación de los compuestos de la invención.

Los derivados I de 1,4-dihidropiridina de la presente invención pueden prepararse partiendo de ciclohexano-1,3-dionas de fórmula general II, benzaldehídos de fórmula general III y 3-aminocrotonitrilo IV, en los que R^1, R^2, R^3, R^4 y X son según se definió previamente, mediante la bien documentada reacción de ciclocondensación de tres componentes de tipo Hantzsch.

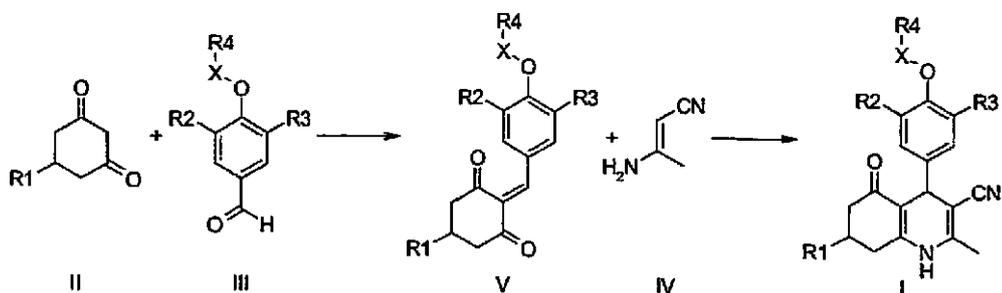


Las reacciones de tipo Hantzsch relacionadas pueden encontrarse en: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 1481-1484, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2002) 1141-1156, Synlett (2002) 89-92, Drug Dev. Res. 51 (2000) 233-243, J. Med. Chem. 42 (1999) 1422-1427, *ibid.* 5266-5271, *ibid.* 41 (1998) 2643-2650, el documento WO 9408966, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 45 (1995) 1054-1056, J. Med. Chem. 34 (1991) 2248-2260, *ibid.* 17 (1974) 956-65, Chem. Rev. 72 (1972), 1-42. La reacción mencionada anteriormente se realiza típicamente a una elevada temperatura en un disolvente prótico tal como, por ejemplo, ácido acético, (iso)propanol, etanol, metanol o mezclas de los mismos.

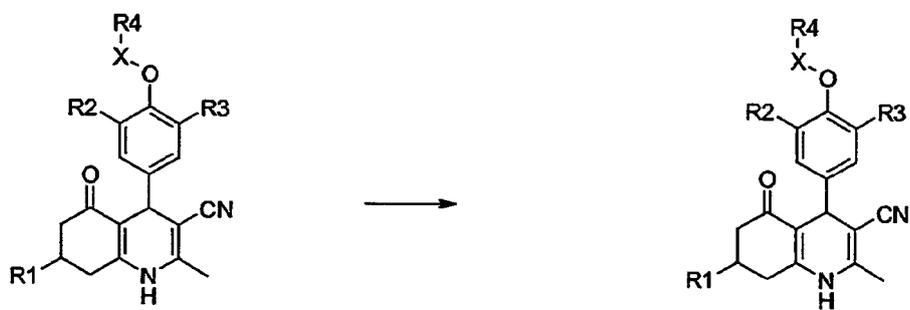
Alternativamente, los compuestos de fórmula general I pueden sintetizarse haciendo reaccionar en primer lugar las ciclohexano-1,3-dionas de fórmula II con benzaldehídos de fórmula III en presencia de una base tal como, pero no limitándose a, acetato amónico, y haciendo reaccionar después el intermedio 2-benciliden-ciclohexano-1,3-diona de fórmula general V, en el que R^1, R^2, R^3, R^4 y X tienen el mismo significado según se definió previamente, con 3-aminocrotonitrilo IV.

30

35



- 5 Los compuestos de fórmula general I-a en los que X = enlace y R⁴ = H, pueden usarse para preparar los compuestos I-b-e mediante O-alkilación, O-(hetero)arilación, O-acilación u O-sulfonilación usando condiciones estándar bien conocidas por los expertos en la materia.

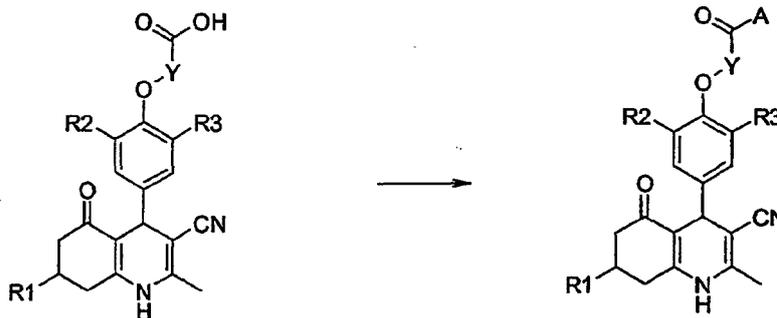


10 I-a: X = enlace, R⁴ = H

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

- 15 En un experimento típico, los compuestos I-a se hacen reaccionar en un disolvente, tal como diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, tetrahydrofurano, dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona o piridina, con un haluro de alquilo o haluro de acilo o anhídrido de ácido o haluro de sulfonilo o haluro de (hetero)arilo, en presencia de una base tal como, pero no limitada a, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), carbonato de potasio, carbonato de cesio o yoduro de sodio, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio o de yoduro de tetrabutilamonio, y/o un catalizador de Cu o Pd, para dar derivados O-alkilados, O-(hetero)arilados, O-acilados u O-sulfonilados de fórmula I-b, I-c, I-d y I-e, respectivamente.
- 20

- 25 Los compuestos de fórmula I-f en la que X = CH₂ y R⁴ = derivado ácido de alquilo o derivado ácido de (hetero)arilo, obtenidos mediante una saponificación mediada por una base (por ejemplo, NaOH) de un correspondiente éster de alquilo, pueden condensarse con aminas con la estructura general R⁵,R⁶NH o alcoholes con la estructura general R⁵OH usando un reactivo de acoplamiento tal como diisopropilcarbodiimida (DIC), hexafluorofosfato de (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y una base de amina terciaria (por ejemplo DIPEA) en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o diclorometano a temperatura ambiente o elevada
- 30 para dar compuestos de fórmula I-g y I-h.



I-f: $\text{Y} = \text{CH}_2$ o X-Ph

I-g: $\text{Y} = \text{X-Ph}$, $\text{A} = \text{NR}^5, \text{R}^6$
 I-h: $\text{Y} = \text{CH}_2$ o X-Ph , $\text{A} = \text{OR}^5$

5 Las ciclohexano-1,3-dionas sustituidas de fórmula general II están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos de la bibliografía conocidos en la materia. Algunos ejemplos relevantes se encuentran en: J. Med. Chem. 43 (2000) 4678-4693, Tetrahedron 56 (2000) 4753-4758, J. Med. Chem. 35 (1992) 3429-3447, *ibid.* 24 (1981) 1026-1034, Org. Synt. Coll. Vol. V (1973) 400, Chem. Ber. 88 (1955) 316-327, Justus Liebig Ann. Chem. 570 (1950) 15-31.

10 Los benzaldehídos de fórmula general III también están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de la bibliografía: 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, documento DE 1070162, J. Org. Chem. 23 (1958) 120.



III-a: $\text{X} = \text{enlace}$, $\text{R}^4 = \text{H}$

III-b: $\text{X} = \text{CH}_2$, $\text{R}^4 =$ según se definió previamente
 III-c: $\text{X} = \text{enlace}$, $\text{R}^4 =$ según se definió previamente
 III-d: $\text{X} = \text{C(O)}$, $\text{R}^4 =$ según se definió previamente
 III-e: $\text{X} = \text{SO}_2$, $\text{R}^4 =$ según se definió previamente

20
 25 Alternativamente, pueden usarse los compuestos III-a en los que $\text{X} = \text{enlace}$, y $\text{R}^4 = \text{H}$ para sintetizar los compuestos III-b-e mediante O-alkilación, O-arilación, O-acilación u O-sulfonilación usando las mismas condiciones estándar según se describió anteriormente para los compuestos I-a.

30 Los compuestos de la presente invención poseen al menos dos átomos de carbono quirales, y por lo tanto pueden obtenerse como enantiómeros puros, o como una mezcla de enantiómeros, o como una mezcla de diastereómeros. Los procedimientos para obtener los enantiómeros puros son bien conocidos en la materia, por ejemplo, la cristalización de las sales que se obtienen a partir de los ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, o una cromatografía usando columnas quirales. Para la separación de los diastereómeros pueden usarse columnas de fase directa o de fase inversa.

35 Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Los expertos en la materia saben que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando se concentran en una disolución con un disolvente orgánico apropiado. Los compuestos de esta invención incluyen los hidratos o solvatos de los compuestos enumerados.

40 Para seleccionar los compuestos activos, el ensayo a 10^{-5} M debe dar como resultado una actividad de más del 20% de la actividad máxima cuando se usa la FSH como referencia. Otro criterio podría ser el valor de la CE_{50} , que debe ser $< 10^{-5}$ M, preferiblemente $< 10^{-7}$ M, incluso más preferiblemente $< 10^{-9}$ M.

45 El artesano experto reconocerá que los valores deseables de la CE_{50} dependen del compuesto ensayado. Por ejemplo, un compuesto con un valor de la CE_{50} que sea menor de 10^{-5} M se considera generalmente un candidato para la selección del fármaco. Preferiblemente, este valor es inferior a 10^{-7} M. Sin embargo, un compuesto que tiene

una CE₅₀ mayor, pero que es selectivo para el receptor en particular, puede ser incluso un mejor candidato.

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

Para medir una respuesta funcional se expresa el ADN aislado que codifica para el gen del receptor de FSH, preferiblemente el receptor humano, en células hospedadoras adecuadas. Dichas células pueden ser células de ovario de hámster chino, pero también son adecuadas otras células. Preferiblemente, las células son de origen mamífero (Jia y col., Mol. Endocrin., 5: 759-776, 1991).

Los procedimientos para construir líneas celulares que expresan FSH recombinante son bien conocidos en la materia (Sambrook y col., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edición). La expresión del receptor se alcanza mediante la expresión del ADN que codifica para la proteína deseada. Las técnicas de mutagénesis dirigida, ligación de secuencias adicionales, PCR y construcción de sistemas de expresión adecuados son todas bien conocidas en la materia actualmente. Pueden construirse sintéticamente porciones o todo el ADN que codifica para la proteína deseada usando técnicas estándar en fase sólida, preferiblemente para incluir sitios de restricción para facilitar la ligación. Los elementos de control adecuados para la transcripción y la traducción de la secuencia codificante incluida pueden ser proporcionados al ADN que codifica para las secuencias. Como es bien conocido, ahora hay disponibles sistemas de expresión que son compatibles con una amplia variedad de hospedadores, incluyendo hospedadores procariontes tales como bacterias, y hospedadores eucariotes tales como levaduras, células vegetales, células de insecto, células de mamífero, células de aves y similares.

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

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

Para medir la unión pueden usarse compuestos radiactivos o fluorescentes. Como compuesto de referencia puede usarse FSH recombinante humana.

Como alternativa también pueden realizarse ensayos de unión por competición.

Otro ensayo implica el cribado de compuestos agonistas del receptor de la FSH mediante la determinación de la estimulación del receptor mediada por la acumulación de AMPc. Así, dicho procedimiento implica la expresión del receptor en la superficie celular de un hospedador celular y exponer la célula al compuesto de prueba. Entonces se mide la cantidad de AMPc. El nivel de AMPc aumentará por el efecto estimulante del compuesto de prueba tras la unión al receptor.

Además de la medición directa de, por ejemplo, los niveles de AMPc en la célula expuesta, pueden usarse líneas celulares que además de la transfección con el ADN que codifica para el receptor, también estén transfectadas con un segundo ADN que codifica para un gen informador cuya expresión responde al nivel de AMPc. Dichos genes informadores podrían ser elementos inducibles por AMPc, o podrían construirse de forma tal que se conecten con nuevos elementos sensibles al AMPc. En general, la expresión del gen informador podría controlarse mediante cualquier elemento de respuesta que reaccione a unos niveles cambiantes de AMPc. Algunos genes informadores adecuados son, por ejemplo, LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína fluorescente verde. Los principios de dichos ensayos de transactivación son bien conocidos en la materia y se describen en, por ejemplo, Stratowa, Ch., Himmler, A. y Czernilofsky, A. P., (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6: 574.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de dihidropiridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con la fórmula general I en una mezcla con sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las sustancias auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de la misma. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender 2-metil-5-oxo-7-fenil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carbonitrilo.

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

Para su administración por vía oral, el principio activo puede estar presente como unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, disoluciones, suspensiones y similares.

Para su administración por vía parenteral, la composición farmacéutica de la invención puede presentarse en

recipientes unidosis o multidosis, por ejemplo, líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo, en viales y ampollas precintadas, y también pueden almacenarse en un estado liofilizado y que sólo requiera la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua, antes de su uso.

5 Mezclado con dichas sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, según se describe en la referencia estándar, Gennaro, A. R. y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª edición., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente la Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), el agente activo puede comprimirse en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras, comprimidos, o puede procesarse en cápsulas o supositorios. Mediante líquidos farmacéuticamente aceptables, el agente activo puede aplicarse como
10 una composición fluida, por ejemplo, como una preparación para inyección, en forma de una disolución, suspensión, emulsión o un aerosol, por ejemplo, un aerosol nasal.

Para elaborar unidades de dosificación sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como materiales de relleno, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los portadores adecuados con los que puede administrarse el agente activo de la invención como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas. Para su administración por vía parenteral pueden usarse suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas y disoluciones inyectables estériles, que contengan agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como propilenglicol o butilenglicol.

La invención incluye adicionalmente una composición farmacéutica, según se describió anteriormente en este documento, en combinación con un material de envasado adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envasado instrucciones para el uso de la composición para el uso según se describió anteriormente en este documento.

La dosis exacta y el régimen de administración del principio activo, o una composición farmacéutica del mismo, puede variar según el compuesto en particular, la vía de administración y la edad y el estado del sujeto individual a quien se va a administrar el medicamento.

En general, la administración por vía parenteral requiere unas dosis menores que otros procedimientos de administración que dependen más de la absorción. Sin embargo, una dosis adecuada para seres humanos puede ser de 0,05-25 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada puede presentarse como una dosis o como múltiples dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día, o en el caso de receptores hembras, como dosis que se administrarán en intervalos diarios apropiados a lo largo del ciclo menstrual. La dosis, así como el régimen de administración, puede diferir entre un receptor femenino y masculino.

Así, los compuestos según la invención pueden usarse en terapia.

40 Un aspecto adicional de la invención reside en el uso de un compuesto derivado de dihidropiridina con la fórmula general I para la elaboración de un medicamento que se va a usar para el tratamiento de alteraciones sensibles a las vías mediadas por el receptor de la FSH, preferiblemente para el tratamiento de la infertilidad.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

45 Ejemplo 1

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

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

Se agitó una mezcla de 5-fenilciclohexano-1,3-diona (0,51 g), 3-bromo-5-metoxi-4-hidroxibenzaldehído (0,62 g) y 3-aminocrotonitrilo (0,22 g) en 20 mL de etanol absoluto a 75°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco crema tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (3/7, v/v), $R_f=0,36$).
Rendimiento: 0,95 g. EM-ESI: [M-H]⁻ = 463/465.

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

60 Se agitó una mezcla del producto de la etapa a (15 mg), yoduro de etilo (6,4 µL), hidruro sódico (2,6 mg, 60% en aceite) y yoduro de tetrabutilamonio (1,2 mg) en 0,5 mL de NMP a 80°C durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron y se obtuvo el compuesto del título tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), $R_f=0,52$).
Rendimiento: 2,2 mg. EM-ESI: [M-H]⁻ = 491/493.

65

Ejemplo 24-(3-Bromo-4-ciclohexilmetoxi-5-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1b, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y bromometilciclohexano (12 µL).
Rendimiento: 12 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,59. EM-ESI: $[M-H]^-$ = 559/561.

Ejemplo 34-[3-Bromo-5-metoxi-4-(3-metilbutoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1b, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y 1-yodo-3-metilbutano (4,7 µL).
15 Rendimiento: 14 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,56. EM-ESI: $[M-H]^-$ = 533/535.

Ejemplo 44-[3-Bromo-4-(5-clorotiofen-2-ilmetoxi)-5-metoxifenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

20 Se agitó una mezcla del producto del ejemplo 1a (15 mg), 2-cloro-5-clorometiltiofeno (4,3 µL) y carbonato de cesio (21 mg) en 1 mL de dioxano a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo el compuesto del título tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (3/7, v/v), R_f = 0,38).
25 Rendimiento: 4,7 mg. EM-ESI: $[M-H]^-$ = 593/595/597.

Ejemplo 5Metil éster del ácido [2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenoxil-acético

30 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto del ejemplo 1a (0,47 g) y metil éster del ácido bromoacético (1,0 mL).
35 Rendimiento: 0,32 g. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,46. EM-ESI: $[M-H]^-$ = 535/537.

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

40 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y cloruro de 3-metoxi-benzoilo (5,4 µL).
45 Rendimiento: 7,4 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,48. EM-ESI: $[M-H]^-$ = 597/599.

Ejemplo 74-[3-Bromo-4-(3-cianobenciloxi)-5-metoxifenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

50 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y 3-bromometilbenzonitrilo (7,6 mg).
Rendimiento: 15 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,51. EM-ESI: $[M-H]^-$ = 578/580.

Ejemplo 84-[3-Bromo-5-metoxi-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

55 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y 2-bromometilnaftaleno (8,6 mg).
60 Rendimiento: 11 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,60. EM-ESI: $[M-H]^-$ = 603/605.

Ejemplo 9Éster 2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenil del ácido fenilmetansulfónico

65 Se agitó una mezcla del producto del ejemplo 1a (15 mg), cloruro de fenilmetansulfonilo (9,2 mg) y trietilamina (9,4

µL) en 1 mL de diclorometano a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo el compuesto del título tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), $R_f = 0,41$).

Rendimiento: 15 mg. EM-ESI: $[M-H]^+ = 619/621$.

Ejemplo 10

Éster 2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenil del ácido tiofen-2-sulfónico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 9, partiendo del producto del ejemplo 1a (15 mg) y cloruro de tiofen-2-sulfonilo (8,8 mg).

Rendimiento: 20 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,30. EM-ESI: $[M-H]^+ = 611/613$.

Ejemplo 11

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

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

Se agitó una mezcla de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzaldehído (0,28 g), 1-bromometil-3-metoxibenceno (0,15 mL), carbonato potásico (0,29 g) y yoduro potásico (42 mg) en 10 mL de etanol absoluto a 80°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco crema tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)), $R_f = 0,51$.

Rendimiento: 0,24 g. EM-ESI: $[M-H]^+ = 463/465$. RMN-¹H (CDCl₃): $\delta = 9,88$ (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,18 (bs, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-etilciclohexano-1,3-diona (8,5 mg) y el producto de la etapa a (24 mg).

Rendimiento: 26 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0,40. EM-ESI: $[M-H]^+ = 585/587/589$.

Ejemplo 12

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

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (0,15 g).

Rendimiento: 0,15 g. R_f (heptano/acetato de etilo (4/6, v/v)) = 0,18. EM-ESI: $[M-H]^+ = 479/481$.

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto de la etapa a (15 mg) y 2-bromo-1-(3-nitrofenil)-etanona (8,4 mg).

Rendimiento: 14 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,58. EM-ESI: $[M-H]^+ = 642/644$.

Ejemplo 13

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

a) Metil éster del ácido 3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenoximetil]-benzoico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 4, partiendo del producto del ejemplo 1a (0,35 g) y metil éster del ácido 3-bromometilbenzoico (0,18 g).

Rendimiento: 0,35 g. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0,34. EM-ESI: $[M-H]^+ = 613/615$.

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

Se disolvió una disolución del producto de la etapa a (0,35 g) en 20 mL de dioxano/agua (7/3, v/v) y se añadieron 2

mL de NaOH 2 M en agua. La mezcla de reacción se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se acidificó con HCl 2 M en agua hasta pH 2 y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título.

5 Rendimiento: 0,35 g. EM-ESI: [M-H]⁺ = 599/601.

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

10 A una disolución del producto de la etapa b (20 mg) en 2 mL de diclorometano se añadieron EDCI (7,0 mg), DiPEA (7 µL) y 2-tiofenmetilamina (4,1 µL), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo el compuesto del título tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), R_f = 0,78).

15 Rendimiento: 11 mg. EM-ESI: [M-H]⁺ = 694/696.

Ejemplo 14

2-Morfolin-4-iletíl éster del ácido 3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-metoxifenoximetil]-benzoico

20 A una disolución del producto del ejemplo 13b (20 mg) en 2 mL de diclorometano se añadieron TBTU (12 mg), DiPEA (7 µL) y 2-morfolin-4-iletanol (4,8 µL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo el compuesto del título tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), R_f = 0,48).

25 Rendimiento: 11 mg. EM-ESI: [M-H]⁺ = 694/696.

Ejemplo 15

30 4-{3-Bromo-5-etoxi-4-[3-(piperidin-1-carbonil)-benciloxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

a) Metil éster del ácido 3-(2-bromo-6-etoxi-4-formilfenoximetil)-benzoico

35 Se añadieron el metil éster del ácido 3-bromometil benzoico (0,77 g), K₂CO₃ (1,0 g) y una cantidad catalítica de *n*-Bu₄Ni a una disolución de 5-bromo-3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (0,75 g) en 10 mL de DMF y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h. Se añadió una disolución de ácido cítrico al 3%, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se obtuvo el compuesto del título tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), R_f = 0,25).

40 Rendimiento: 1,08 g. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 9,84 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 8,02 (bd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,51 (t, 3H).

b) Metil éster del ácido 3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

45 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo del producto de la etapa a (0,26 g). Rendimiento: 0,27 g. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0,34. EM-ESI: [M-H]⁺ = 613/615.

c) Ácido 3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

50 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 13b, partiendo del producto de la etapa b (0,27 g). Rendimiento: 0,27 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 599/601.

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

55 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 13c, partiendo del producto de la etapa c (20 mg) y piperidina (3,9 µL). Rendimiento: 15 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,25. EM-ESI: [M-H]⁺ = 680/682.

Ejemplo 16

Metil éster de glicina de N-3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-4-il)-6-etoxifenoximetil]benzol

65 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 13c, partiendo del producto del ejemplo 15c (20 mg) y

clorhidrato del metil éster de glicina (4,9 mg).

Rendimiento: 9,9 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0,16. EM-ESI: $[M-H]^+$ = 684/686.

Ejemplo 17

Metil éster del ácido 3-[2-bromo-4-(3-ciano-7-etil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-etilciclohexano-1,3-diona (0,25 g) y el producto de 15a (0,64 g).

Rendimiento: 0,45 g. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,25. EM-ESI: $[M-H]^+$ = 579/581.

Ejemplo 18

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 13b, partiendo del producto del ejemplo 17 (0,43 g).

Rendimiento: 0,38 g. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,17. EM-ESI: $[M-H]^+$ = 563/565.

Ejemplo 19

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

A una disolución del producto del ejemplo 18 (0,35 g) en 10 mL de diclorometano se añadieron *terc*-butilamina (0,12 mL), DiPEA (0,39 mL) y HATU (0,30 g) y la mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 3 h. Se añadió una disolución de ácido cítrico al 3% en agua y la mezcla obtenida se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El compuesto del título se obtuvo tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v), R_f = 0,34).

Rendimiento: 0,28 g. EM-ESI: $[M-H]^+$ = 620/622.

Ejemplo 20

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

Se preparó el compuesto del título análogamente al ejemplo 13c, partiendo del producto del ejemplo 18 (20 mg) y ciclohexilamina (4,9 μ L).

Rendimiento: 7,9 mg. R_f (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,43. EM-ESI: $[M-H]^+$ = 646/648.

Ejemplo 21

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

Se preparó el compuesto del título análogamente al ejemplo 13c, partiendo del producto del ejemplo 18 (20 mg) y 4-(2-aminoetil)-morfolino (5,5 μ L).

Rendimiento: 15 mg. R_f (diclorometano/metanol (95/5, v/v)) = 0,22. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 677/679.

Ejemplo 22

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

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 15a, partiendo de 4-hidroxi-3-yodo-5-metoxibenzaldehído (0,70 g) y 1-bromometil-3-metoxibenceno (0,39 mL).

Rendimiento: 0,56 g. R_f (heptano/acetato de etilo (4/6, v/v)) = 0,42. RMN- 1H ($CDCl_3$): δ = 9,83 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,16 (bs, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

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

Se preparó el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo del producto de la etapa a (24 mg).

Rendimiento: 17 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (1/4, v/v)) = 0,59. EM-ESI: $[M-H]^+$ = 631.

Ejemplo 234-[3-Bromo-4-(2-cloro-3-metoxibenciloxi)-5-etoxifenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

5 El material de partida se obtuvo según el método descrito por McCarthy y col. (J. Org. Cem. 1986 (29) 1586):

a) 2-Cloro-3-metoxibenzaldehído

10 A 40°C se añadió n-butil litio (6,25 mL, 1,6 M en hexano) a una disolución de *N,N',N''*-trimetiletildiamina (1,27 mL) en 10 mL de tetrahidrofurano. Después de 15 min la mezcla de reacción se enfrió hasta -70°C y se añadió una disolución de 3-metoxibenzaldehído (1,22 mL) en 5 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C y se enfrió de nuevo hasta -70°C y se añadió n-butil litio (6,25 mL, 1,6 M en hexano). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 10°C y se enfrió de nuevo hasta -30°C antes de añadirla a una disolución de hexacloroetano (7,10 g) en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se vertió en 20 mL de HCl al 10% en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El compuesto del título se obtuvo tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (75/25, v/v), R_f = 0,38), seguido por una cristalización en heptano.

20 Rendimiento: 1,06 g. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 10,46 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 3,96 (s, 3H).

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

25 A 0°C se añadió una disolución del producto de la etapa a (1,00 g) en 5 mL de tetrahidrofurano a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,34 g) en 5 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió agua (0,35 mL) en 5 mL de tetrahidrofurano a 0°C, seguido de hidróxido sódico 2 M en agua (0,70 mL) y agua (0,70 mL). La suspensión blanca obtenida se agitó durante 0,5 h y se filtró. El aceite incoloro obtenido tras la concentración del filtrado se disolvió en 10 mL de 1,2-dicloropropano y se añadió cloruro de tionilo (1,5 mL). La mezcla de reacción se dejó a reflujo hasta el día siguiente y se concentró. El compuesto del título se obtuvo tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo (75/25, v/v), R_f = 0,43) como un aceite amarillento, que cristalizó al reposar.

30 Rendimiento: 0,80 g. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 7,24 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

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

35 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 15a, partiendo del producto de la etapa b (0,42 g) y 5-bromo-3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (0,49 g).

Rendimiento: 0,56 g. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 9,85 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (quar., 2H), 3,93 (s, 3H), 1,44 (t, 3H).

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

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

Rendimiento: 60 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (4/6, v/v)) = 0,19. EM-ESI: [M-H]⁻ = 597/599/601.

Ejemplo 2450 Metil éster de glicina de N-3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]benzoilo55 a) Metil éster del ácido 3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-etoxifenoximetil]-benzoico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-propilciclohexano-1,3-diona (0,95 g) y el producto del ejemplo 15a (2,4 g).

60 Rendimiento: 3,0 g. R_f (heptano/acetato de etilo (1/1, v/v)) = 0,20. EM-ESI: [M-H]⁻ = 591/593.

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 13b, partiendo del producto de la etapa a (3,0 g).

65 Rendimiento: 3,0 g. EM-ESI: [M-H]⁻ = 577/579.

c) Metil éster de glicina de N-3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4-il)-6-

etoxifenoximetil]benzolo

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 14, partiendo del producto de la etapa b (90 mg) y clorhidrato del metil éster de glicina (64 mg). La purificación se realizó mediante una HPLC preparativa (Luna C18 [5

5 μm], flujo: 20 ml min^{-1} , 0 \rightarrow 90% de CH_3CN , 1% de TFA).
Rendimiento: 59 mg. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5, v/v)) = 0,54. EM-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 650/652$.

Ejemplo 25

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

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

15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 15a, partiendo de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (0,75 g) y 1-bromometil-3-metoxibenceno (0,48 mL).

Rendimiento: 0,91 g. R_f (heptano/acetato de etilo (2/1, v/v)) = 0,43. RMN- ^1H (CDCl_3): $\delta = 9,83$ (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,13 (bs, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (quar., 2H), 3,83 (s, 3H), 1,56 (t, 3H).

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

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

Rendimiento: 32 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0,19. EM-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 633/635/637$.

Ejemplo 26

30 4-[3-Bromo-5-etoxi-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-7-furan-2-il-2-metil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-furan-2-ilciclohexano-1,3-diona (18 mg) y el producto del ejemplo 25a (37 mg).

Rendimiento: 37 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0,24. EM-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 589/591$.

35 **Ejemplo 27**

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

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 15a, partiendo de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído (0,91 g) y 1-bromometil-3-metoxibenceno (0,75 mL).

45 Rendimiento: 1,42 g de un aceite amarillo claro. R_f (heptano/acetato de etilo (1/1, v/v)) = 0,40. RMN- ^1H (CDCl_3): $\delta = 9,86$ (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,09 (bs, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,82 (s, 3H).

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

50 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-propilciclohexano-1,3-diona (11 mg) y el producto de la etapa a (21 mg).

Rendimiento: 22 mg. R_f (heptano/acetato de etilo (3/7, v/v)) = 0,21. EM-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 503$; $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 525$.

Ejemplo 28

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

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 15a, partiendo de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (0,25 g) y clorhidrato de cloruro de 3-picolilo (0,16 g).

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-propilciclohexano-1,3-diona (0,15 g) y el producto bruto de la etapa a. El compuesto se purificó mediante HPLC semipreparativa (Luna C18 [5 µm], flujo: 20 ml min⁻¹, 10 → 90% de CH₃CN, 0,1% de TFA) y se liofilizó a partir de una mezcla de agua y dioxano. Rendimiento: 0,25 g. EM-ESI: [M-H]⁺ = 536/538.

Ejemplo 29

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

a) Metil éster del ácido 4-(2-bromo-6-etoxi-4-formilfenoximetil)-benzoico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 15a, partiendo del metil éster del ácido 4-bromometilbenzoico (3,7 g).

Rendimiento: 6,4 g. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 9,84 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,48 (t, 3H).

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 5-propilciclohexano-1,3-diona (2,5 g) y el producto de la etapa a (6,4 g).

Rendimiento: 6,7 g. R_f (heptano/acetato de etilo (3/2, v/v)) = 0,20. EM-ESI: [M-H]⁻ = 591/593.

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 13b, partiendo del producto de la etapa b (6,7 g). La mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente a 50°C.

Rendimiento: 6,4 g. EM-ESI: [M-H]⁻ = 577/579.

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 14, partiendo del producto de la etapa c (0,10 g) y 2-tiofenmetilamina (52 µL). La purificación se realizó mediante una HPLC preparativa (Luna C18 [5 µm], flujo: 20 ml min⁻¹, 10 → 90% de CH₃CN, 1% de TFA).

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

Ejemplo 30

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

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

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 1a, partiendo de 3-bromo-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (2,0 g) y 5-propilciclohexano-1,3-diona (1,3 g). Rendimiento: 3,6 g. EM-ESI: [M-H]⁻ = 443/445.

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

Se agitó una mezcla del producto bruto de la etapa a (0,99 g), cloruro de mesilo (0,46 mL) e hidróxido sódico (0,32 g) en 4 mL de THF/agua (1/1, v/v) a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título en bruto tras la concentración de las fases orgánicas. Rendimiento: 1,0 g. EM-ESI: [M-H]⁻ = 521/523.

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

Se disolvió una mezcla del producto de la etapa b (0,20 g), 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (53 µL) y carbonato de cesio (0,22 g) en dimetilsulfóxido (1 mL) y se agitó a 80°C durante 16 h. Se añadió diclorometano y la mezcla de reacción se lavó con una disolución de ácido clorhídrico al 1% en agua y con salmuera saturada. La fase orgánica se concentró y se obtuvo el compuesto del título tras una cromatografía en columna flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo).

Rendimiento: 0,19 g. EM-ESI: [M-H]⁻ = 564/566. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 8,17 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,91 (m, 3H), 5,95 (bs, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,04 (dq, 2H), 2,52 (dd, 1H), 2,42 (d, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (dd, 1H), 1,38 (m, 4H), 1,20 (t, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 31

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

a) (5-Fluoro-2-nitrofenil)-metanol

10 A una disolución de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (4,58 g) en THF (50 ml) se añadió una disolución 1 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en THF (62 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y se continuó la agitación durante 1 h a temperatura ambiente, seguido por reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió MeOH para destruir el exceso de borano. La mezcla se concentró, y al residuo se añadió agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró.

15 Rendimiento: 4,3 g.

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

20 Se agitó una mezcla del producto bruto de la etapa a (1,5 g), cloruro de tionilo (1,94 ml) y unas pocas gotas de DMF en diclorometano (30 ml) durante el 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DMF (20 ml). A la disolución remanente se añadió el compuesto descrito en el ejemplo 30a (3,9 g), K_2CO_3 (6,1 g) y una pequeña cantidad de bromuro de tetra-n-butilamonio (aproximadamente 50 mg). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se recrystalizó en tolueno.

25 Rendimiento: 3,8 g

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

30 A una disolución del producto de la etapa b (3,8 g) en THF (110 ml) se añadieron ácido acético (3,6 ml) y polvo de cinc (8,25 g). La suspensión se calentó durante 1 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 y salmuera saturados. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El sólido remanente se agitó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido tras la filtración.

35 Rendimiento: 2,8 g

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

40 Se agitó una disolución del compuesto descrito en la etapa c (200 mg) y propionaldehído (25 μl) en diclorometano (5 ml) durante 2 h. A continuación se añadieron ácido acético (81 μl) y triacetoxiborhidruro sódico (300 mg), y la mezcla se agitó durante unas 20h adicionales. Se añadió una disolución de NaOH acuoso 2 M y la agitación se continuó durante 15 min. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío. El compuesto del título se obtuvo mediante purificación del residuo mediante HPLC preparativa (Luna C18 [5 μm], flujo: 20 ml min^{-1} , 10 \rightarrow 90% de CH_3CN , 0,1% de TFA) y se liofilizó en una mezcla de agua y dioxano. También pudo aislarse algún producto dialquilado (véase el ejemplo 32). Rendimiento: 109 mg. EM-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 610/612$.

Ejemplo 32

50 4-[3-Bromo-4-(2-dipropilamino-5-fluoro-benciloxi)-5-etoxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo

Obtenido a partir de la mezcla de reacción del 31d después de una HPLC preparativa (Luna C18 [5 μm], flujo: 20 ml min^{-1} , 10 \rightarrow 90% de CH_3CN , 0,1% de TFA) y una liofilización a partir de una mezcla de agua y dioxano. Rendimiento: 12 mg. EM-ESI: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 652/654$.

Ejemplo 33

60 Bioactividad *in vitro* de CHO-FSH

65 Se ensayó la actividad FSH de los compuestos en células de ovario de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) transfectadas de forma estable con el receptor humano de la FSH y cotransfectadas con un elemento sensible al AMPc (CRE) / promotor que dirige la expresión de un gen informador de la luciferasa de luciérnaga. La unión del ligando al receptor de la FSH acoplado a Gs dará como resultado un aumento del AMPc, lo que a su vez inducirá un aumento en la transactivación del constructo informador de luciferasa. La señal de luciferasa se cuantificó usando un contador de luminiscencia. Se calcularon los valores de la CE_{50} (concentración del compuesto de prueba que

provoca la mitad (50 %) de la estimulación máxima) para los compuestos de prueba. Para ese propósito se usó el programa informático GraphPad PRISM, versión 3.0 (GraphPad software Inc., San Diego).

Los compuestos de todos los ejemplos tenían una actividad (CE_{50}) de menos de 10^{-5} M. Los compuestos de los ejemplos 13, 16, 17, 19-21, 23, 26, 28, 31 y 32 mostraron una CE_{50} de entre 10^{-7} y 10^{-9} M. Los compuestos de los ejemplos 24 y 29 mostraron una CE_{50} de menos de 10^{-9} M.

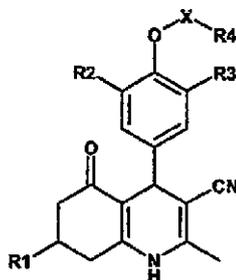
5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de dihidropiridina según la Fórmula 1,

40

45



Fórmula 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

10 R^1 es alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino o fenilo (2-6C), heteroarilo (1-5C), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), alcoxi (1-4C), (di)alquiloamino (1-4C);

R^2 , R^3 son independientemente alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), alcoxi (1-4C), alqueno (2-4C), alquinoxilo (3-4C), halógeno;

15 R^4 es alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), cicloalquilo (3-6C), cicloalqueno (3-6C), cicloalquilo (3-6C) alquilo (1-4C), heterocicloalquilo (2-6C), heterocicloalquilo (2-6C) alquilo (1-4C) o arilo (6-10C), arilo (6-10C) alquilo (1-4C), heteroarilo (1-9C), heteroarilo (1-9C) alquilo (1-4C), el grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), alcoxi (1-4C), (di)alquiloamino (1-4C), y si R^4 es fenilo, además con alquiltio (1-4C), alilsulfonilo (1-4C), R^5 -oxicarbonilo, R^5 -carbonilo o R^5, R^6 -aminocarbonilo;

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

R^5 , R^6 es independientemente H, alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), cicloalquilo (3-6C), cicloalquilo (3-6C) alquilo (1-4C), heterocicloalquilo (2-6C), heterocicloalquilo (2-6C) alquilo (1-4C), alcoxycarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C), (di)alquilaminocarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C) o arilaminocarbonilo (6-10C) alquilo (1-4C), heteroarilaminocarbonilo (1-9C) alquilo (1-4C), arilo (6-10C), (hetero)arilo (1-9C), arilo (6-10C) alquilo (1-4C), heteroarilo (1-9C) alquilo (1-4C), el grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), alcoxi (1-4C), (di)alquiloamino (1-4C) o

30 R^5 , R^6 en R^5, R^6 -aminocarbonilo pueden estar unidos en un anillo de heterocicloalquilo (2-6C); con la condición de que el compuesto no sea 2-metil-5-oxo-7-fenil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 **en el que** R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), alcoxi (1-4C), (di)alquiloamino (1-4C), alquiltio (1-4C), alquilsulfonilo (1-4C), R^5 -oxicarbonilo, R^5 -carbonilo o R^5, R^6 -aminocarbonilo.

3. El compuesto según la reivindicación 2 **en el que** el sustituyente del fenilo en R^4 es R^5, R^6 -aminocarbonilo, alcoxi (1-4C) y/o halógeno.

4. El compuesto según la reivindicación 3 **en el que** R^5, R^6 en R^5, R^6 -aminocarbonilo es (di)alquiloamino (1-4C).

5. El compuesto según la reivindicación 3 **en el que** R^5 en R^5, R^6 -aminocarbonilo es alcoxycarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C) y R^6 es H.

6. El compuesto según la reivindicación 3 **en el que** R^5 en R^5, R^6 -aminocarbonilo es heteroarilo (1-9C) alquilo (1-4C), el grupo (hetero)arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (1-4C), alqueno (2-4C), alquino (2-4C), alcoxi (1-4C), (di)alquiloamino (1-4C) o alcoxycarbonilo (1-4C) alquilo (1-4C) y R^6 es H.

7. El compuesto según las reivindicaciones 1-6 **en el que** X es CH_2 .

8. El compuesto según las reivindicaciones 1-7 **en el que** R^1 es alquilo (1-6C), fenilo o heteroarilo (1-5C).

9. El compuesto de las reivindicaciones 1-8 **en el que** R^2, R^3 es halógeno y/o alcoxi (1-4C).

10. Compuesto según las reivindicaciones 1-9 para su uso en terapia.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 incluyendo 2-metil-5-oxo-7-fenil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo, y sustancias auxiliares farmacéuticamente adecuadas.

5

12. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 incluyendo 2-metil-5-oxo-7-fenil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de alteraciones en la fertilidad.