

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 022**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09708584 .9**
96 Fecha de presentación: **06.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2252611**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2010**

54 Título: **(DIHIDRO)PIRROLO[2,1-A]ISOQUINOLINAS.**

30 Prioridad:
08.02.2008 EP 08151199
08.02.2008 US 27062

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.01.2012

73 Titular/es:
MSD Oss B.V.
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL

72 Inventor/es:
VAN RIJN, Rachel Deborah;
LOOZEN, Hubert, Jan, Jozef;
TIMMERS, Cornelis, Marius;
VAN DER VEEN, Lars, Anders y
KARSTENS, Willem, Frederik, Johan

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 373 022 T3

DESCRIPCIÓN

(Dihidro)pirrolo[2,1-A]isoquinolinas

La presente invención se refiere a derivados de 5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina y pirrolo[2,1-a]isoquinolina, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y al uso de tales compuestos para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la infertilidad.

Las gonadotropinas cumplen funciones importantes en diversas funciones corporales incluyendo metabolismo, regulación de la temperatura y el proceso reproductivo. Las gonadotropinas actúan en tipos de células gonadales específicos para iniciar la diferenciación ovárica y testicular y la esteroidogénesis. La gonadotropina tiroidea FSH (hormona estimuladora del folículo) por ejemplo desempeña un papel principal en la estimulación del desarrollo y la maduración del folículo mientras que 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)]. En la actualidad, se aplica FSH clínicamente para la estimulación ovárica es decir hiper estimulación ovárica para la fertilización *in vitro* (IVF) y la inducción de la ovulación en mujeres infértiles anovulatorias [Insler, V., Int. J. Fertility 33, 85-97 (1988), Navot y Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5, 3-13 (1988)], así como para hipogonadismo masculino e infertilidad masculina.

La gonadotropina FSH se libera de la tiroides anterior bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina y estrógenos y de la placenta durante el embarazo. En la mujer, FSH actúa en los ovarios promoviendo el desarrollo de folículos y es la principal hormona que regula la secreción de estrógenos. En el hombre, FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa en células de Sertoli para soportar la gametogénesis. Se usa FSH purificada clínicamente para tratar infertilidad en mujeres y para algunos tipos de insuficiencia de espermatogénesis en hombres. Las gonadotropinas destinadas a fines terapéuticos pueden aislarse de fuentes de orina humana y son de baja pureza [Morse y col. Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17, 143 (1988)]. Como alternativa, pueden prepararse como gonadotropinas recombinantes. Está disponible FSH humana recombinante en el mercado y se usa en reproducción asistida [Olijve y col. Mol. Hum. Reprod. 2, 371-381 (1996); Devroey y col. Lancet 339, 1170-1171 (1992)].

Las acciones de la hormona FSH están mediadas por un receptor de membrana específico que es un miembro de la gran familia de receptores acoplados a proteína G. Estos receptores consisten en un polipéptido sencillo con siete dominios transmembrana y son capaces de interactuar con la proteína Gs, lo que conduce a la activación de adenilato ciclasa.

El receptor de FSH (FSHR) es una diana altamente específicamente en el proceso de crecimiento del folículo ovárico y se expresa exclusivamente en el ovario. Pueden usarse agonistas de FSH de bajo peso molecular para los mismos fines clínicos que FSH nativa, es decir, para el tratamiento de infertilidad y para hiper estimulación ovárica antes de fertilización *in vitro*.

Se han desvelado recientemente ciertos derivados de tetrahydroquinolina en la Solicitud Internacional WO 2003/004028 (AKZO NOBEL N.V.) como sustancias moduladoras de FSHR, que tienen propiedades agonistas o antagonistas.

Se desvelaron miméticos de FSH de bajo peso molecular con propiedades agonistas en la Solicitud Internacional WO 2000/08015 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.); WO 2004/031182 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.); WO 2002/09706 (Affymax Research Institute); WO 2005/087765 (Arena Pharmaceuticals, Inc); WO 2006/117368 (AKZO NOBEL N.V.); WO 2006/117370 (AKZO NOBEL N.V.); WO 2006/117371 (AKZO NOBEL N.V.) y en WO 2006/117023 (AKZO NOBEL N.V.).

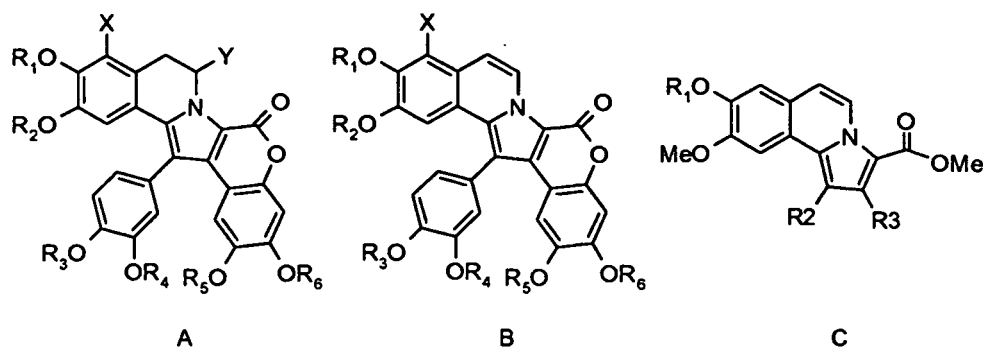
Existe claramente una necesidad de miméticos de hormona de bajo peso molecular que activen selectivamente el receptor de FSH.

Con ese objetivo la presente invención proporciona derivados de 5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina y pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

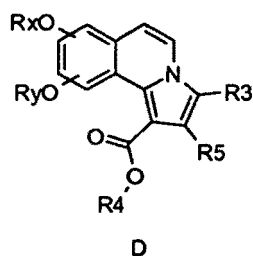
Ciertas 5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolinas, así como sus análogos insaturados pirrolo[2,1-a]isoquinolinas se conocen en la bibliografía.

Las lamelarinas, una familia de alcaloides de pirrol poliaromáticos, algunos de los cuales contienen el armazón de 5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina o de pirrolo[2,1-a]isoquinolina (véase estructuras A y B), se revisan en C. Bailly, Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents, 4, 363-387 (2004) y Fan, H. y col. Chem. Rev., 108, 264-287 (2008). Algunos de estos compuestos muestran potentes actividades citotóxicas contra células tumorales *in vitro*.

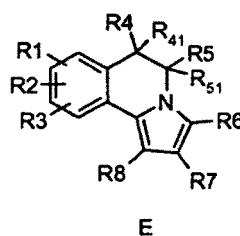
Los análogos de lamelarina D de cadena abierta, descritos en D. Pla y col., J. Med. Chem., 49, 3257 (2006), contienen la fórmula general (C) y muestran citotoxicidad en el intervalo micromolar bajo.



Las 5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas y pirrolo[2,1-a]isoquinolinas de la fórmula (D) y la fórmula (E) se describen en los documentos WO 2006/089815; WO 2006/075012; WO 2005/002579; WO 2005/003129; WO 2005/003130; WO 2003/051877; WO 2003/014115; WO 2003/014116; WO 2003/014117 y WO 2002/48144. Estos compuestos se indican para inhibir la fosfodiesterasa 10A (PDE10A).

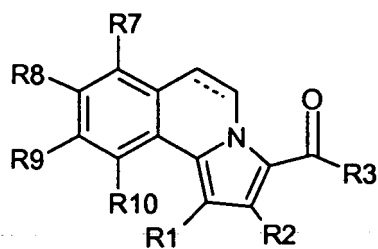


R3 = H, formilo, alquilo (sustituido), alcoxycarbonilo, alquil carbonilo o amina



R6 = H, formilo, amino o alquilo (sustituido)

La presente invención proporciona compuestos relacionados de acuerdo con la fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



Fórmula I

En esta fórmula, R1 a R10 tienen las siguientes definiciones:

El enlace en la posición C5-C6 (línea de puntos en la Fórmula I) puede estar saturado o insaturado.

R1 es halógeno, ciano, alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalqueno (C5-6), o fenilo o heteroarilo (C1-5), estando cada uno de dichos restos fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13,

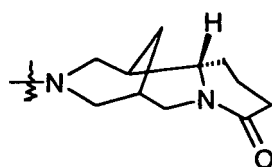
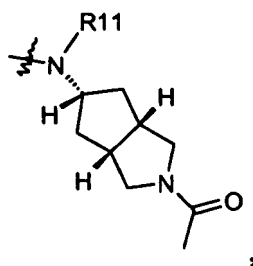
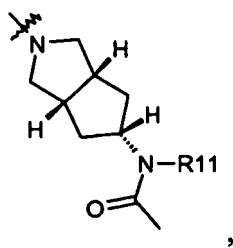
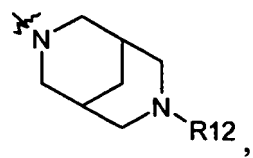
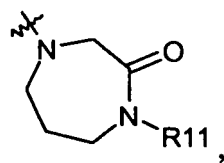
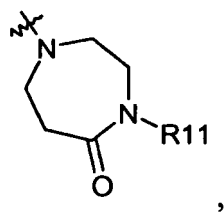
R2 es H, ciano, halógeno, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)-alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), formilo, alquilcarbonilo (C1-4) o C=N-OH, C=N-OCH₃,

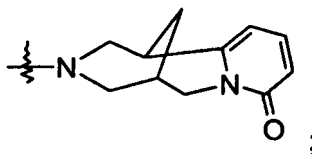
R3 es R15, R16-amino o

R3 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), (di)[alquil (C1-4)]amino(C1-4)alquilo o

R3 es heterocicloalquil (C2-6)-alquilo (C1-4), el resto heterocicloalquilo (C2-6) del cual puede estar opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo (C1-4) o cicloalquilcarbonilo (C3-6), o

R3 es un grupo seleccionado entre





R7 es H, halógeno o metilo.

R8 es H, halógeno, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4)-alquilo (C1-4) o hidroxilo.

5 R9 es H, formilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo (C2-6), cicloalcoxi (C3-6), heterocicloalcoxi (C2-6), heterariloxi (C2-5), (di)[alquil (C1-4)]aminocarboxi, alquilcarbonilo (C1-6), alcoxycarbonilo (C1-4), (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo (C2-6), (di)[alquil (C1-4)]amino, heterocicloalquilcarbonil (C2-6) amino, heteroarilcarbonil (C2-5) amino, (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilamino, alcoxycarbonil (C1-4) amino, (di)[alquil (C1-4)]aminosulfonilamino, alquilsulfonil (C1-4) amino, 1-imidazolidinil-2-ona, 3-oxazolidinil-2-ona o 1-pirrolidinil-2-ona, o

10 R9 es alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alqueno (C2-6), alquilcarbonil (C1-6) amino o heterocicloalquilo (C2-6), heteroaril (C2-5) aminocarbonilo, estando cada uno de dicho alquilo, alcoxi, alqueno, heterocicloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R14, o R9 es heteroarilo (C1-5), fenilo o fenoxi, estando cada uno de dicho heteroarilo, fenilo y fenoxi opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13.

R10 es H, metoxi, halógeno o metilo.

15 R11 a R18 como se menciona en uno de los demás grupos R son como se definen a continuación:

R11 es H, alquilo (C1-6) o alqueno (C3-4).

R12 es alquilcarbonilo (C1-4) o cicloalquilcarbonilo (C3-6), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13.

20 R13 es hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alquiltio (C1-4) o (di)[alquil (C1-4)]amino. En cada uno de los casos de R13 cada definición para un determinado grupo puede seleccionarse independientemente.

25 R14 es hidroxilo, amino, halógeno, azido, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alquiltio (C1-4), (di)[alquil (C1-4)]amino, cicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilo (C2-6), alquilcarbonil (C1-4) amino, (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilamino, alquilsulfonil (C1-4) amino, alcoxycarbonil (C1-4) amino, alquilcarbonilo (C1-4), alcoxycarbonilo (C1-4), alquilsulfoxi (C1-4), heterocicloalcoxi (C2-6), (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilo, alquilsulfonilo (C1-4), cicloalquilcarbonil (C3-6) amino y [alquil (C1-4)] [alquilcarbonil (C1-4)]amino.

30 R15 y R16 en R3 se selecciona independientemente entre H, o alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilo (C2-6) o (di) [alquil (C1-4)]amino, todos opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilcarbonilo (C1-4), alcoxycarbonilo (C1-4), cicloalquilcarbonilo (C3-6), (di)[alquil (C1-4)]amino, (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilo o (di)[alcoxi (C1-4)-alquil (C1-4)]amino.

Como alternativa, R15, R16-amino en R3 puede estar unido para formar un anillo heterocicloalquilo (C3-8) en el que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con R18.

35 Aún como alternativa, R15, R16-amino en R3 también pueden estar unidos para formar un anillo heterocicloalquilo (C4-8) o un anillo heterocicloalqueno (C4-6), cuyos anillos contienen un nitrógeno y cuyo cada uno de dichos anillo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R17. A continuación, R17 y R18 se definen como se menciona en uno de los demás grupos R:

40 R17 es hidroxilo, amino, halógeno, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), (di)[alquil (C1-4)]amino, alquilcarbonil (C1-4) amino, (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilamino, alquilsulfonil (C1-4) amino, alcoxycarbonil (C1-4) amino, alquilsulfoxi (C1-4), cicloalquilcarbonil (C3-6) amino, [alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]amino, o R17 es fenilo y heteroarilo (C2-5), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13.

45 R18 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquenoilcarbonilo (C4-6), (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilo, alquilsulfonilo (C1-4), (di)[alquil (C1-4)]aminosulfonilo, heterocicloalquilsulfonilo (C2-6), heteroarilo (C2-5), fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C1-4), cicloalquilcarbonilo (C3-6), heteroarilcarbonilo (C2-5), fenilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo (C2-5) y heterocicloalquilcarbonilo (C2-6), de los cuales los restos (ciclo)alquilo y (hetero)arilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13

Los derivados de 5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina y pirrol[2,1-a]isoquinolina de acuerdo con la presente invención son potentes activadores del receptor de FSH y pueden usarse para los mismos fines clínicos que el FSH

nativo, que se comportan como agonistas, con la ventaja de que pueden prepararse sintéticamente, pueden presentar propiedades de estabilidad alteradas y pueden administrarse de forma diferente.

Por lo tanto, los agonistas del receptor de FSH de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de trastornos de la fertilidad, por ejemplo, estimulación ovárica controlada y procedimientos de FIV.

- 5 El término alquilo (C1-4) como se usa en la definición significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

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

- 10 El término alquilcarbonilo (C1-4) significa un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilo del cual contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término alquilsulfonilo (C1-4) significa un grupo alquilsulfonilo, el grupo alquilo del cual contienen 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

- 15 El término alquiltio (C1-4) significa un grupo alquiltio que tiene 1-4 átomos de carbono, el grupo alquilo del cual contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término alquilsulfoxi (C1-4) significa un grupo alquilsulfoxi, el grupo alquilo del cual contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término alquilsulfonil (C1-4) amino significa un grupo alquilsulfonilamino, el grupo alquilo del cual contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

- 20 El término alquilcarbonil (C1-6) amino significa un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilo del cual contiene 1-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

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

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

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

El término cicloalquilcarbonilo (C3-6) significa un grupo cicloalquilcarbonilo, el grupo cicloalquilo del cual contiene 3-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

- 30 El término cicloalquenilo (C5-6) significa un grupo cicloalquenilo que tiene 5-6 átomos de carbono, siendo ciclopentenilo, metilciclopentilo y ciclohexenilo.

El término cicloalquenilcarbonilo (C5-6) significa un grupo cicloalquenilcarbonilo, el grupo cicloalquenilo del cual contiene 5-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

- 35 El término heterocicloalquilo (C2-6) significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 2-6 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, incluyendo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unidos a través de un nitrógeno, si es posible, o un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos son N u O. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Son más preferidos piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperazin-1-ilo.

- 40 El término heterocicloalquilo (C4-8) en R3 significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 4-8 átomos de carbono, preferentemente 4-5 átomos de carbono, incluyendo un nitrógeno, que está unido a través de un nitrógeno. Son más preferidos piperidin-1-ilo y pirrolidin-1-ilo.

- 45 El término heterocicloalquilo (C3-8) en R3 significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 3-8 átomos de carbono, preferentemente 4-5 átomos de carbono, incluyendo 2-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unidos a través de un nitrógeno, si es posible, o un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos son N u O. El número preferido de heteroátomos es dos, tal como N,N o N,O. Es más preferido [1,4]diazacicloheptanilo.

El término heterocicloalcoxi (C2-6) significa un grupo heterocicloalquilo que contiene 2-6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente, unido mediante un átomo de carbono a un átomo de oxígeno exocíclico.

- 50 El término heterocicloalquil (C2-6)-alquilo (C1-4) significa un grupo heterocicloalquilalquilo, el grupo heterocicloalquilo del cual contiene 2-6 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, con el mismo

significado que se ha definido previamente y el grupo alquilo del cual contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término heterocicloalquilcarbonilo (C2-6) significa un grupo heterocicloalquilcarbonilo, el grupo heterocicloalquilo del cual contiene 2-6 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término heterocicloalquilsulfonilo (C2-6) significa un grupo heterocicloalquilsulfonilo, el grupo heterocicloalquilo del cual contiene 2-6 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término heterocicloalquilcarbonil (C2-6) amino significa un grupo heterocicloalquilcarbonilamino, el grupo heterocicloalquilo del cual contiene 2-6 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término heterocicloalquenilo (C4-6) significa un grupo heterocicloalquenilo que tiene 4-6 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, y que incluye 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unidos a través de un nitrógeno, si es posible, o un átomo de carbono. Heteroátomos preferidos son N u O. El número preferido de heteroátomos es uno o dos.

El término heteroarilo (C1-5) significa un grupo aromático que tiene 1-5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, como imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tienilo, tetrazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo o furilo. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Grupos heteroarilo preferidos son tienilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo y piridinilo. Son más preferidos tienilo, furilo y piridinilo. El grupo heteroarilo (C1-5) puede estar unido mediante un átomo de carbono o un nitrógeno, si es posible.

El término heteroarilo (C2-5) significa un grupo aromático que tiene 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, como imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, tienilo o furilo. Grupos heteroarilo preferidos son tienilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo y piridinilo. El grupo heteroarilo (C2-5) puede estar unido mediante un átomo de carbono o un nitrógeno, si es posible.

El término heteroarilcarbonilo (C2-5) significa un grupo heteroarilcarbonilo, el grupo heteroarilo del cual contiene 2-5 átomos de carbono con el mismo significado y preferencias que se han definido anteriormente.

El término heteroarilaminocarbonilo (C2-5) significa un grupo heteroarilaminocarbonilo, el grupo heteroarilo del cual contiene 2-5 átomos de carbono con el mismo significado y preferencias que se han definido anteriormente.

El término heteroarilsulfonilo (C2-5) significa un grupo heteroarilsulfonilo, el grupo heteroarilo del cual contiene 2-5 átomos de carbono con el mismo significado y preferencias que se han definido anteriormente.

El término heterariloxi (C2-5) significa un grupo heteroariloxi, el grupo heteroarilo del cual contiene 2-5 átomos de carbono con el mismo significado y preferencias que se han definido anteriormente, unido mediante un átomo de carbono a un átomo de oxígeno exocíclico.

El término alcoxi (C1-4) significa un grupo alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido previamente. Se prefieren grupo alcoxi (C1-3).

El término alcoxycarbonilo (C1-4) significa un grupo alcoxycarbonilo, el grupo alcoxi del cual contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente. Se prefieren grupos alcoxycarbonilo (C1-2).

El término alcoxi (C1-4)-alquilo (C1-4) significa un grupo alcoxialquilo, el grupo alcoxi del cual contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente, que está unido a un grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término alcoxycarbonil (C1-4) amino significa un grupo alcoxycarbonilamino, el grupo alcoxi del cual contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término hidroxialquilo (C1-4), como se usa en el presente documento, significa un grupo hidroxialquilo, el grupo alquilo del cual contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término (di)[alquil (C1-4)]amino, como se usa en el presente documento, significa un grupo amino, monosustituido o disustituido con uno o más grupos alquilo, conteniendo cada uno 1-4 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se ha definido previamente.

El término (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilo significa un grupo (di)alquilaminocarbonilo, el grupo o grupos alquilo del cual contiene o contienen cada uno 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término (di)[alquil (C1-4)]aminosulfonilo significa un grupo (di)alquilaminosulfonilo, el grupo o grupos alquilo del

cual contiene o contienen cada uno 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término (di)[alquil (C1-4)]aminocarboniloxi significa un grupo (di)alquilaminocarboniloxi, el grupo o grupos alquilo del cual contiene o contienen cada uno 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilamino significa un grupo (di)alquilaminocarbonilamino, el grupo o grupos alquilo del cual contiene o contienen cada uno 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término (di)alquil (C1-4)amino-alquilo (C1-4), como se usa en el presente documento, significa un grupo (di)alquilamino, el grupo o grupos alquilo del cual contiene o contienen cada uno 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente, conectado a través del grupo amino a un grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término (di)[alquil (C1-4)]aminosulfonilamino significa un grupo (di)alquilaminosulfonilamino, el grupo o grupos alquilo del cual contiene o contienen cada uno 1-4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

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

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se exceda, y de que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es lo suficientemente fuerte para superar el aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales el punto de unión está en el último grupo.

La expresión sal farmacéuticamente aceptable representa aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están acordes con una relación razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Pueden obtenerse durante el aislamiento final y la purificación 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 metanosulfónico, y similares. La función de ácido puede hacerse reaccionar con una base orgánica o una base mineral, como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.

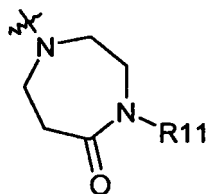
En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el enlace C5-C6 está saturado.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R1 es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R2 es H, ciano, halógeno, alcoxi (C1-4)-alquilo (C1-4) o hidroxialquilo (C1-4).

En otro aspecto más, la invención se refiere compuestos de fórmula I, en la que R2 es H.

Otro aspecto se refiere a compuestos en los que R3 es R15,R16-amino o



En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos en los que R3 es R15,R16-amino.

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 es H. La invención también se refiere a compuestos en los que R8 es alcoxi (C1-4) o hidroxilo.

En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R9 es halógeno, ciano, nitro, alquino (C2-6), cicloalcoxi (C3-6), heterocicloalcoxi (C2-5), heterariloxi (C2-5), (di)alquil (C1-4)aminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo (C2-6) o (di)alquil (C1-4)amino. R9 también puede ser alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alqueno (C2-6), alquil-carbonil (C1-6) amino o heteroarilaminocarbonilo (C2-5). Estos últimos grupos pueden estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R14. Como alternativa, R9 puede ser heteroarilo (C1-5) o fenoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13.

10 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R9 es halógeno, ciano, nitro, alquino (C2-6) o (di)alquil (C1-4)amino, o R9 es alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alqueno (C2-6) o alquilcarbonil (C1-6) amino, cada uno de dichos grupos opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R14, o R9 es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R9 es alquino (C2-6), o en la que R9 es alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alqueno (C2-6), o alquilcarbonil (C1-6) amino, cada uno de dichos grupos opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R14, o en la que R9 es heteroarilo (C1-5) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R10 es H.

20 En un aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R1 es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R13, R2 es H, R3 es R15 R16-amino, k7 es H, R8 es alcoxi (C1-4) y R10 es H.

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R14 es heterocicloalquilo (C2-6), hidroxilo, alcoxi (C1-4) o (di)alquil (C1-4)amino.

25 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R15 y R16 pueden estar seleccionados independientemente entre alquilo (C1-6).

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R3 es 1,4 diazacicloheptan-1-ilo, opcionalmente sustituidos con alquilcarbonilo (C1-4) o cicloalquilcarbonilo (C3-6).

En otro aspecto más la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R15 es metilo y R16 es terc-butilo.

30 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R3 es 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo.

La invención también se refiere a aquellos compuestos en los que todas las definiciones específicas para R1 a R18 en los diversos aspectos de la invención como se han definido anteriormente en el presente documento, aparecen en cualquier combinación en la definición del compuesto de (dihidro)pirrolo[2,1-a]isoquinolina de fórmula I.

Todos los compuestos de la invención tienen un CE₅₀ de menos de 10 mM.

35 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen un CE₅₀ de menos de 100 nM. En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen un CE₅₀ de 10 nM o menos.

La invención también se refiere a los compuestos descritos en los ejemplos 1-4, 7c, 7d, 8,10, 11, 12a, 12b, 14a, 14d, 16, 20, 21, 36, 39-43, 51, 55, 58b, 58c, 59, 61-62, 64, 65d, 65f, 69, 70d, 81-84, 85b, 91a, 91d, 92-94, 96-98, 100, 101, 104, 111a, 111b, 121a, 121b, 122 y 123.

40 En otro aspecto más la invención se refiere a los compuestos descritos en los ejemplos 1, 2, 7d, 14a, 58b, 91d, 100 y 123.

El término CE₅₀ significa la concentración del compuesto de ensayo que produce una estimulación media-máxima (50 %) en comparación con el máximo efecto posible del compuesto. Los valores pueden determinarse, por ejemplo, en una línea celular transfectada con un gen del receptor de FSH y cotransfectada con un elemento/promotor responsable de cAMP que dirige la expresión de un gen informador. Los valores pueden determinarse usando el programa de software, tal como MathIQ (versión 2.0, ID Business Solutions Limited).

Se excluye de la invención el compuesto 3-acetil-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-1-carbonitrilo.

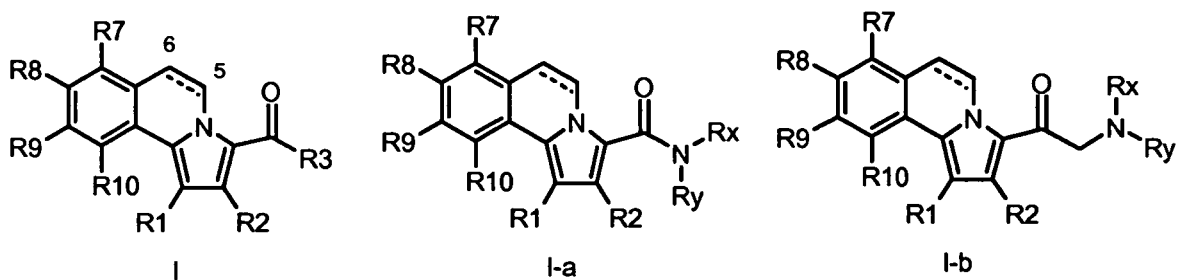
El renunciante se refiere a las divulgaciones en la Base de datos CA, N° de acceso 1994: 655585.

A continuación, se describen procedimientos adecuados para preparar compuestos de 5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina y pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

Las 5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolinas se conocen en la bibliografía. Los enfoques químicos para los análogos específicos implicados en la síntesis total partiendo de pirrol ésteres, seguido de reacciones de arilación mediadas por bromación secuencial/organometales. Otros procedimientos sintéticos se basan en química del tipo Pictet-Spengler, que conducen a 1-metileno-tetrahidroisoquinolinas sustituidas, seguido de condensación de tipo Michael para dar los derivados de dihidro-pirrolisoquinolina requeridos, o implicar reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. Un

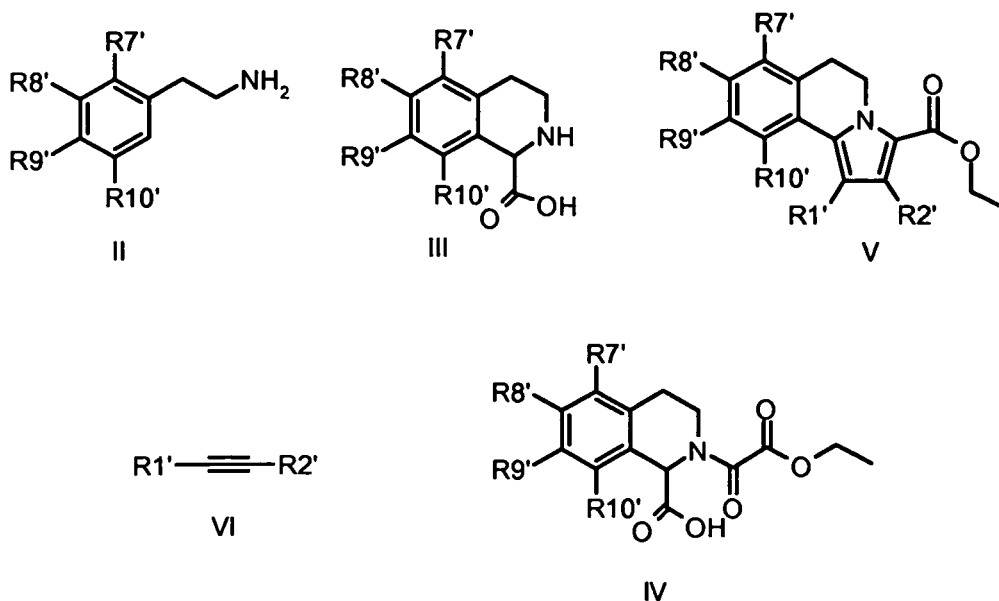
informa describe la síntesis de varias dihidro-pirrolisoquinolinas a través de la cicloadición de acetilenos a N-óxidos de 3,4-dihidro-isoquinolina, seguido de redistribución térmica de $\Delta 4$ -isoxazolininas formadas inmediatamente, para dar el compuesto de éster etílico del ácido 1-fenil-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico más relacionado (véase a continuación).

Aquí, se describen compuestos desconocidos hasta ahora de fórmula general I y, más específicamente, 5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonamidas, 1-(5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-alquil-1-onas, cicloalquil-(5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanonas y 2-amino-1-(5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-etanonas relacionadas, así como sus análogos insaturados pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonamidas, 1-(pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)-alquil-1-onas, cicloalquil-(pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanonas y 2-amino-1-(pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)-etanonas (fórmula I con R3 = alquilo o cicloalquilo, I-a y I-b).



Las nuevas 5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolinas específicamente sustituidas que son objeto, se obtienen a través de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de acetilenos con intermedios no demasiado reactivos obtenidos a partir de ácidos tetrahidroisoquinolino-1-carboxílico (III). Los fundamentos de esta química se han descrito por R. Huisgen y col., Chem. Ber., 103, 2611 (1970), y se ilustran adicionalmente por F. Hershenson, J. Org. Chem., 40, 740 (1975).

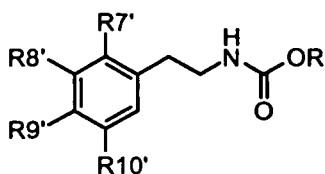
Para este fin (es decir, la introducción de un grupo carbonilo en C-3) esta metodología se modificó realizando las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con oxalatos (IV), convirtiendo directamente los ésteres 3-carboxílicos (V) requeridos, como precursores para, por ejemplo, las (I-a). Los ácidos tetrahidroisoquinolin-1-carboxílicos intermedios de fórmula general III (necesario para la preparación de oxalatos IV) se sintetizaron en un cierre de tipo Bishler-Napieralski a partir de fenetil aminas apropiadamente sustituidas (II) con ácido glioxílico, de acuerdo con un procedimiento publicado (S. Bajusz y col., WO 93/12091).



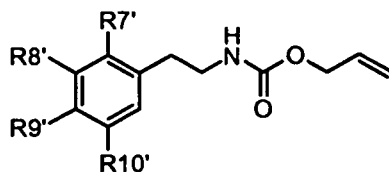
Para la síntesis de los compuestos específicos I-a y I-b (véase a continuación), se empleó el procedimiento global que se ha indicado anteriormente, haciendo uso de intermedios funcionalizados hechos por adaptación. Esto significa que, dependiendo de los sustituyentes R1-R10 requeridos (en los que la numeración de R se refiere a la numeración de átomos en la estructura), los sustituyentes requeridos se llevan en el lugar al comienzo de la síntesis (es decir R1 = R1', R2 = R2', etc.), o se introducen en cualquier fase determinada como conveniente en el transcurso de la síntesis de los productos de fórmula general I. En este caso, en primer lugar, se introducen las funcionalidades alternativas adecuadas, indicadas como R1'-R10', que permiten la conversión en el R1-R10 deseado en una o más manipulaciones más, teniendo R1-R10 el mismo significado que se ha definido previamente.

Los sustituyentes en el anillo aromático (R7-R10) con frecuencia pueden estar ya introducidos en los precursores de fenetil amina (II), portándolos sin alterarse a lo largo de todo el procedimiento sintético adicional. Las fenetil aminas apropiadas de estructura general II están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a través de clorometilación de bencenos apropiadamente sustituidos seguida de la conversión en derivados de cianometilo y la reducción de la funcionalidad nitrilo, produciendo las fenetil aminas requeridas. Las fenetil aminas (II) también se obtienen a través de la reacción de Henry de aldehídos aromáticos adecuadamente sustituidos con nitroalcanos, seguida de reducción mediante reactivos hidruro, (LiAlH₄, boranos etc.), de acuerdo con procedimientos bien documentados en la bibliografía. Como alternativa, el R7-R10 requerido puede introducirse a través de grupos funcionales latentes (como se ha dicho anteriormente), para manipularse adicionalmente en el procedimiento sintético (véase a continuación).

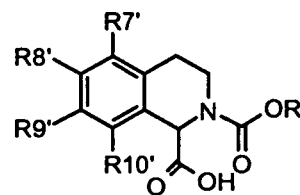
La conversión posterior de dichas fenetil aminas (II) en los ácidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina carboxílicos intermedios (III) se realizó de forma eficaz en un procedimiento de tres etapas convirtiendo en primer lugar las fenetil aminas (II) en derivados de carbamato (VII) y la reacción posterior con ácido glioxílico (conduciendo a VIII), seguido de desprotección del grupo protector carbamato. Aquí, se usó preferencialmente un grupo aliloxycarbonilo (Alloc) (véase, VII-a → VIII-a → III), debido a su fácil eliminación. Los procedimientos de protección Alloc y eliminación son bien conocidos por los expertos en la técnica. En casos en los que la desprotección final en condiciones reductoras era perjudicial, también fueron eficaces grupos protectores carbamato alternativos, como 9-fluorenil-metoxycarbonilo (Fmoc).



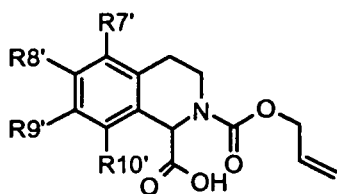
VII



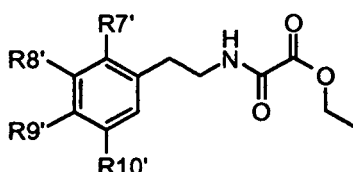
VII-a



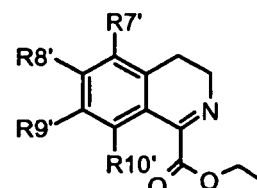
VIII



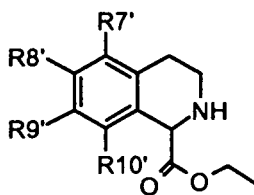
VIII-a



IX



X



XI

Un procedimiento alternativo para generar el sistema de tetrahydroisoquinolina presente en los compuestos de fórmula general III comprende la reacción de fenetil aminas (II) con cloruro de etil oxalilo para obtener oxalamidas IX, que pueden someterse a ciclación para dar las dihydroisoquinolinas (X) tras el tratamiento con ácidos fuertes en condiciones de deshidratación, por ejemplo ácido metanosulfónico y pentóxido fosfórico. Posteriormente, los derivados de fórmula general X pueden reducirse para dar las tetrahydroisoquinolinas correspondientes (XI), por ejemplo mediante reducción con cianoborohidruro sódico en condiciones ácidas. La saponificación de tetrahydroquinolinas (XI) en condiciones convencionales bien conocida por lo expertos en la técnica puede proporcionar derivados de fórmula general III.

Con el fin de diversificar los sustituyentes R7-R10 en el resto fenilo de los derivados de fórmula general I (o V), los átomos de halógeno (preferentemente bromo y yodo) pueden servir como funcionalidades enmascaradas (R7'-R10') para convertirse en fases posteriores de la síntesis en diversos sustituyentes diana (R7-R10), por ejemplo, a través de litiación seguido de reacción con reactivos electrófilos en carboxilatos, carboxaldehídos (que sirven como precursores para olefinas a través de la reacción de Wittig posterior, o para aminas a través de aminación reductora) o grupos hidroximetilo (y éteres y ésteres derivados).

Como alternativa, pueden emplearse halógenos de arilo (R7'-R10') como sustratos reactivos para reacciones organometálicas bien conocidas, como protocolos de Ullmann, Suzuki, Stille, Sonogashira, Heck y Buchwald, para crear nuevos enlaces sencillos carbono-carbono, dobles y triples, enlaces de carbono y nitrógeno (derivados de anilina) y nitrilos. Estos, a su vez, pueden servir como sustratos para una funcionalización adicional, como mono- y dihidroxilación (a partir de alquenos), o conversión en triazoles (a partir de acetilenos; "química click") y en tetrazoles (a partir de nitrilos).

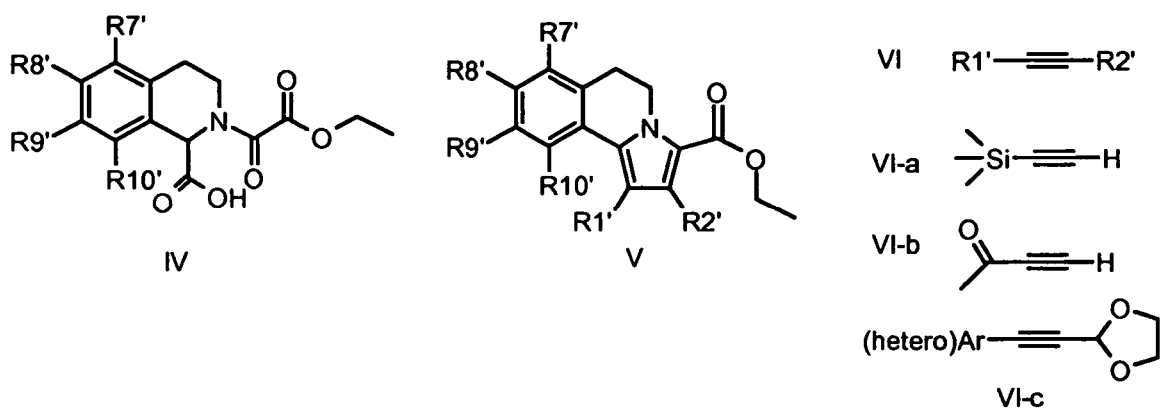
Desenmascarar grupos OH fenólicos, por ejemplo, mediante escisión selectiva de isopropoxi éteres (R7'-R10') con reactivos electrófilos, como BCl₃, seguido de la conversión en reactivo ésteres de sulfonato (por ejemplo, triflatos) permite la conexión de estructuras heterocíclicas a través de ácidos heteroaril borónicos o derivados de organoestaño, análogos a los protocolos que se han mencionado anteriormente partiendo de grupos arilo halogenados. La conversión de halógenos de arilo (R7'-R10') en ácidos borónicos (a través de litiación o boración mediada por metales de transición) seguida de oxidación, proporciona un medio para introducir funcionalidades de oxígeno alternativas, bien conocidas por los expertos en la técnica. Las funciones fenólicas que surgen de los alcoxi

éteres desprotegidos también pueden usarse para la formación de aril-arilo y arilheteroarilo éteres a través de acoplamiento mediado por Cu con ácidos borónicos y haluros de (hetero)arilo. El significado y la aplicación de estas reacciones se explican ampliamente en algunas fuentes bibliográficas seleccionadas que se indican a continuación.

Para referencias recientes, véase, por ejemplo: A. Suzuki, Chem. Comm., 4759 (2005); Bach y col., Tetrahedron, 61, 2245 (2005); R. Rossi y col., Synthesis, 2419 (2004).

Pueden emplearse triflatos fenólicos (R7'-R10') (de forma análoga a la que se ha descrito para los bromuros de arilo, véase anteriormente) para la introducción de funcionalidades amina y amida (R7-R10) en el anillo de benceno mediante acoplamiento mediado por paladio de carbamatos, carbonamidas, iminas y silil amidas en procedimientos conocidos como reacciones de aminación de Buchwald-Hartwig. Como alternativa, los grupos nitro introducidos en una fase anterior de la síntesis (R7'-R10') hacen posible la preparación de moléculas diana de estructura general I que incorporan funcionalidades amina y amida.

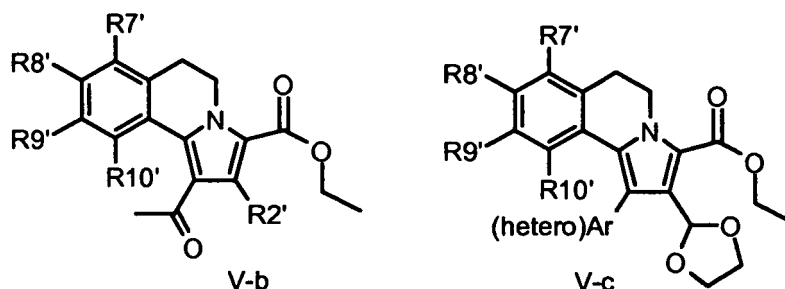
El conjunto de la estructura principal de 5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolina a través de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar (IV → V) requiere acetilenos (VI) como reactantes. Esta etapa ofrece la posibilidad de introducir los sustituyentes C-1 y C-2 deseados.



Generalmente, estas reacciones pueden realizarse con buena regioselectividad, en las que la mayor parte del sustituyente voluminoso tiene preferencia por la posición 1 de la estructura final, si R1'/R2' son lo suficientemente diferentes. En consecuencia, una gama de productos de estructura general V se obtienen con R1' = (hetero)arilo (tales como, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-piridilo, etc) y R2' = H. Si R2' = H, la reacción posterior con reactivos electrófilos, como N-clorosuccinimida (NCS) o isocianato de clorosulfonilo, permite que los sustituyentes Cl o CN se introduzcan en la posición C2 de la estructura principal (V, R2' = CN o C1).

El uso de acetileno silado (VI-a) proporciona 5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas silado con C1 (V, R1' = trimetilsililo), que tras el tratamiento con ácido y la bromación proporcionan los derivados 1-bromo (V, R1' = Br). Esto permite la síntesis de una diversidad de análogos 1-sustituidos de fórmula general V que no se obtienen usando la cicloadición 1,3-dipolar que se ha descrito anteriormente; por ejemplo, debido a la escasa disponibilidad de los acetilenos apropiados VI o a la incompatibilidad de algunos sustratos con las condiciones de reacción, por ejemplo en la preparación de dihidro-pirrolisoquinolinas V con R1' = ciano, etinilo o etenilo. De una manera similar a la que se ha descrito para procesar los sustituyentes R7'-R10' a R7-R10 (véase anteriormente), el tratamiento de 1-bromo-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas con derivados de (hetero)aril boro o (hetero)aril estaño proporciona 5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas 1-(hetero)ariladas (como derivados de 1-oxazolilo, 1-tiazolilo y 1-piridilo).

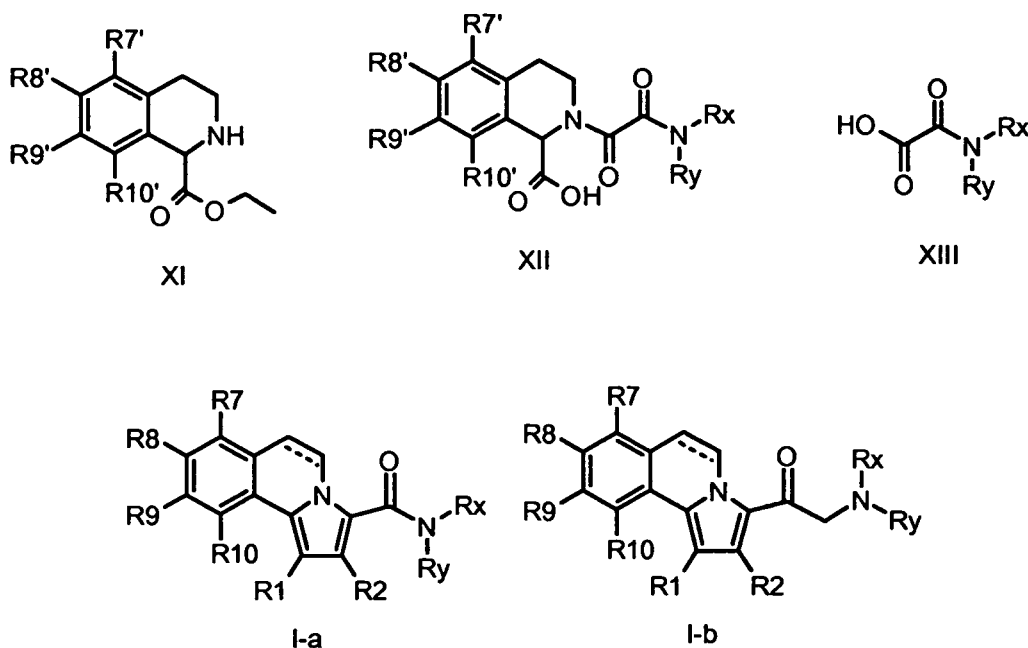
Los sustituyentes heterocíclicos en R1 que son difíciles de obtener mediante los procedimientos que se han descrito anteriormente también pueden introducirse mediante la construcción del heterociclo deseado a partir de una funcionalidad adecuada en C-1. Por ejemplo, pueden usarse 1-ciano-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas (V, R1' = CN), obtenidas mediante la sustitución de cianuro de los 1-bromos correspondientes (V, R1' = Br), como una entrada a, por ejemplo, 1-tetrazolil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas mediante la condensación con silil azidas. De forma análoga, las 1-etinil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas (V, R1' = etinilo) pueden convertirse en 1-triazolo-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas por reacción con trimetilsilil azida. Las 1-acetil-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas (V-b), obtenidas por reacción de IV con acetilenos VI-b, pueden modificarse posteriormente en, por ejemplo 1-tiadiazolo-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas (V, R1' = 5-tiadiazolilo) por reacción con cloruro de tionilo y hidrazona.



Si se usan acetilenos, dotados con una funcionalidad aldehído protegida (por ejemplo, VI-c), se obtienen las 5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolinas correspondientes (V-c), que pueden procesarse adicionalmente para dar derivados de estructura general I, que llevan sustituyentes en C-2, como grupos oxima, aldehído, aminoalquilo, alquenilo, (alcoxi, hidroxil)alquilo y alquinilo.

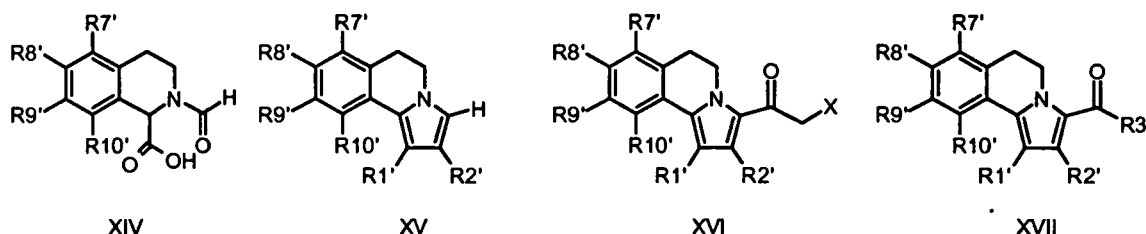
La conversión del éster carboxilato en C-3 en 5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolinas (V) en las amidas correspondientes I-a puede conseguirse mediante un procedimiento de dos etapas convencional, bien conocido por los expertos en la técnica, que comprende la saponificación, por ejemplo, con NaOH acuoso en un disolvente adecuado, tal como dioxano o THF para obtener los ácidos 3-carboxílicos respectivos, seguido de reacción con la amina deseada en presencia de un agente de acoplamiento peptídico (disponible en el mercado), como DCC, TBTU, HATU, EEDC, etc. Como alternativa, los ésteres etílicos de estructura general V pueden convertirse directamente en las amidas correspondientes I-a a través de derivados metálicos de las aminas (reacción conocida en la bibliografía como la reacción de Bodroux), pero también pueden emplearse variables; véase, por ejemplo, Bassett y col., J. Chem. Soc., 1188 (1954; Singh y col., Tetrahedron Lett., 321 (1971)). La fase en la que el éster en la que son causadas las transformaciones de amida en C-3 no es necesariamente la última fase de la síntesis, pero puede ser adecuadamente cualquier momento que se estime práctico durante las transformaciones indicadas.

Como alternativa, la funcionalidad amida en C-3 en compuestos de fórmula general I-a puede introducirse ya en la fase intermedia de tetrahidroisoquinolina. Por ejemplo, la reacción de compuestos de fórmula general XI con derivados de ácido oxálico mono-amidados apropiadamente funcionalizados (XIII) en condiciones de acoplamiento peptídico convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica (véase anteriormente), seguido de saponificación del resto de éster etílico restante, puede proporcionar oxalamidas de estructura general XII. Las amidas de ácido oxálico requeridas de fórmula general XIII pueden obtenerse por reacción de las aminas apropiadas con cloruro de etil oxalilo y que resultan de la saponificación del éster etílico en condiciones convencionales. La cicloadición 1,3-dipolar posterior de oxalamidas XII en presencia de acetilenos adecuadamente funcionalizados de fórmula general VI, como se ha descrito anteriormente, puede dar acceso a los derivados deseados de fórmula general I-a.



La construcción de un doble enlace adicional entre C-5 y C-6 (véase, la conversión de 5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolinas en sus análogos aromáticos pirrolo[2,1-a]isoquinolinas) puede conseguirse generalmente por medio de reactivos que realizan la deshidrogenación/aromatización y son bien conocidos para los expertos en la técnica. Se uso preferentemente 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) para este fin.

Con el fin de sintetizar las 3-aminometil cetonas de estructura general I-b, de hecho homólogos de C1 de las amidas que se han mencionado previamente I-a, el procedimiento global usado fue bastante similar. La estructura principal de 5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolina presente en los compuestos de fórmula general XV (en este caso, R3 = H en lugar de un carboxilato), se obtiene por reacción de ácidos tetrahidroisoquinolin-1-carboxílicos sustituidos con N-formilo (XIV) con anhídrido acético y acetilenos apropiadamente protegidos de fórmula general VI. Para la introducción de la funcionalidad requerida en C-3 en primer lugar se realizó una acilación de tipo Friedel-Crafts con derivados de ácido carboxílico apropiadamente funcionalizados, conduciendo a compuestos de fórmula general XVI (X = grupos reactivo, como halógeno) o a compuestos de fórmula general XVII (R3 = alquilo o cicloalquilo). Los ejemplos de dichas en pirroles se documentan ampliamente en la bibliografía; véase, por ejemplo, M. Kakushima, y col., J. Org. Chem., 48, 3214 (1983); R.M. Silverstein, y col., J. Org. Chem., 20, 668 (1955). Las reacciones posteriores de etanonas XVI con amidas adecuadas pueden proporcionar derivados de estructura general I-b.



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

Se proporciona un análisis de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. El término "profármaco" se refiere a un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de Fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede darse mediante diversos mecanismos (por ejemplo, por procedimientos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, a través de hidrólisis en sangre. Se proporciona un análisis del uso de profármacos en T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada, así como en forma solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física incluye grados variables de uniones iónicas y covalentes, incluyendo uniones de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas disolventes se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula disolvente es H₂O.

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales cuyas sales farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de Fórmula I en el presente documento se entiende que incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal (o sales)", como se emplea en el presente documento, designa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/o orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación una piridina o un imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal (o sales)" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I),

así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma cis como la forma trans, así como sus mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención.

5 Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo
10 (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de columna de HPLC quiral.

15 También es posible que los compuestos de Fórmula (I) puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

20 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes documentos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención, ya que son isómeros posicionales. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar substancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los demás estereoisómeros u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener
25 la configuración S o R como se define por las IUPAC 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato, estere y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

30 Se descubrió que los compuestos de (dihidro)pirrolo[2,1-a]isoquinolina de la invención estimulaban el receptor de FSH. Se conocen bien procedimientos para determinar la unión al receptor, así como ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar la actividad biológica de gonadotropinas. En general, se incubaba receptor expresado con el compuesto a ensayar y se mide la unión o estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

35 Para medir una respuesta funcional, se expresa ADN aislado que codifica el gen del receptor de FSH, preferentemente el receptor humano, en células huésped adecuadas. Una célula tal podría ser la célula de Ovario de Hámster Chino, pero también son adecuadas otras células. Preferentemente las células son de origen mamífero (Jia y col., Mol. Endocrin., 5, 759-776, (1991)).

40 Se conocen bien en la técnica procedimientos para construir líneas celulares que expresan receptor de FSH recombinante (Sambrook y col., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor). La expresión del receptor se consigue por expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Hasta el momento se conocen bien en la materia todas las técnicas para mutagénesis dirigida, ligación de secuencias adicionales, PCR y construcción del sistema de expresión adecuadas. Pueden construirse partes, o todo, del ADN que codifica la proteína deseada sintéticamente usando técnicas de fase sólida convencionales, preferentemente para incluir sitios de restricción para facilidad de ligación. Pueden proporcionarse elementos de control adecuados para transcripción y traducción de la secuencia codificante incluida en las secuencias codificantes
45 de ADN. Como se conoce bien, están ahora disponibles sistemas de expresión que son compatibles con una amplia diversidad de huéspedes, incluyendo huéspedes procariotas tales como bacterias y huéspedes eucariotas tales como levadura, células vegetales, células de insecto, células de mamífero, células de ave y similares.

Se incuban después células que expresan el receptor con el compuesto de ensayo para observar la unión del compuesto de ensayo o estimulación de la respuesta funcional.

50 Como alternativa, pueden usarse membranas celulares aisladas que contienen el receptor expresado para medir la unión del compuesto de ensayo.

Para medir la unión, pueden usarse compuestos radiactivos o fluorescentes. Tales compuestos también son parte de la invención.

Como alternativa también pueden realizarse ensayos de unión de competición.

55 Otro ensayo implica explorar con respecto a compuestos agonistas del receptor de FSH determinando la estimulación de la acumulación de AMPc mediada por receptor. Por lo tanto, un procedimiento tal implica expresión del receptor en una célula huésped y exponer la célula al compuesto de ensayo. Se mide después la cantidad de

AMPc. El nivel de AMPc aumentará, mediante el efecto estimulador del compuesto de ensayo tras la unión al receptor.

Para la medición de actividad intrínseca puede usarse FSH recombinante humana como un compuesto de referencia.

5 Además de la medición directa de por ejemplo los niveles de AMPc en la célula expuesta, pueden usarse líneas celulares que además de transfección de ADN que codifica el receptor de FSH se transfectan también con un segundo ADN que codifica un gen indicador y la expresión del cual responde al nivel de AMPc. Tales genes indicadores podrían ser inducibles por AMPc o podrían construirse de tal manera que se conecten a elementos sensibles a AMPc nuevos. En general, la expresión del gen indicador podría controlarse por cualquier elemento de
10 respuesta que reaccione a los niveles cambiantes de AMPc. Los genes indicadores adecuados son por ejemplo LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína verde fluorescente. Los principios de tales ensayos de transactivación se conocen bien en la técnica y se describen por ejemplo en Stratowa, Ch., Himmler, A. y Czernilofsky, A.P., Curr. Opin. Biotechnol., 6, 574-581 (1995).

15 Para investigar si el agonista del receptor de FSH LMW tiene un efecto directo en el ovario, pueden tratarse ratas inmaduras por vía oral dos veces al día durante 3 días, con el aumento del peso ovárico como parámetro final (determinado el cuarto día). Co-administrando una cantidad fija de hCG para maximizar la producción de andrógenos (también en animales con placebo) este ensayo es muy selectivo para la actividad de FSH del compuesto de ensayo. Si estuviera presente cualquier actividad de LH, esto se invalida por la actividad de hCG. Este ensayo es una adaptación del ensayo de Steelman Pohley usado para la liberación de FSH recombinante
20 (Steelman y Pohley, 1953).

El efecto de los agonistas del receptor de FSH LMW en el crecimiento folicular puede investigarse adicionalmente en un modelo usando ratas cíclicas tratadas con antagonista de GnRH. La estimulación ovárica puede determinarse por peso ovárico aumentado y el número de óvulos ovulados (después de la inducción de ovulación por hCG). Además, pueden determinarse biomarcadores clínicamente relevantes como estradiol e inhibina B. En este modelo, la
25 estimulación con FSH (agonistas) conducirá a súper ovulación (más de 15 óvulos).

Para la investigación de la calidad de los oocitos los animales pueden también aparearse después de la inducción de ovulación y puede determinarse la fertilidad.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de (dihidro)pirrolo[2,1-a]isoquinolina o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tengan la fórmula general I en mezcla con adyuvantes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los
30 adyuvantes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no deletéreos para los receptores de la misma.

Las composiciones incluyen por ejemplo las adecuadas para administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, nasal, local o rectal y similares, todas en formas farmacéuticas unitarias para
35 administración.

Para administración oral, el principio activo puede presentarse como unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones y similares.

Para administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención puede presentarse en envases de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, líquidos de inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales
40 sellados y ampollas y también pueden almacenarse en una condición de congelación en seco (liofilizada) que requiere solamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de su uso.

Mezclado con tales adyuvantes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se ha descrito en la referencia convencional, Gennaro, A.R. y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª Edición., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente Parte 5: Fabricación Farmacéutica), el principio activo puede
45 comprimirse en unidades farmacéuticas sólidas, tales como píldoras, comprimidos o puede procesarse en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables el agente activo puede aplicarse como una composición fluida, por ejemplo como una preparación de inyección en forma de una solución, suspensión, emulsión o como una pulverización, por ejemplo una pulverización nasal.

Para preparar unidades farmacéuticas sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente
50 aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los vehículos adecuados con los que el principio activo de la invención puede administrarse como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas. Para administración parenteral, pueden usarse suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles,
55 que contienen agentes de dispersión y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en combinación con material de envasado adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envasado instrucciones para el uso de la composición para el uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

- 5 La dosis y régimen exactos de administración del principio activo, o una composición farmacéutica del mismo, pueden variar con el compuesto particular, la vía de administración y la edad y condición del sujeto individual al que se va a administrar el medicamento.

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

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en terapia. Estos pueden usarse para los mismos fines clínicos que la FSH nativa.

Un aspecto adicional de la invención consiste en el uso de compuestos de (dihidro)pirrolo[2,1-a]isoquinolina que tienen la fórmula general I para la fabricación de un medicamento a usar para el tratamiento de trastornos sensibles a rutas mediadas por receptor de FSH, preferentemente para el tratamiento de trastornos de fertilidad. Por lo tanto, puede administrarse a los pacientes que lo necesiten cantidades adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención.

En otro aspecto más la invención consiste en el uso de compuestos de (dihidro)pirrolo[2,1-a]isoquinolina que tienen la fórmula general I para la fabricación de un medicamento a usar para el tratamiento de infertilidad. En particular, los compuestos pueden usarse para inducir ovulación (OI) o en protocolos de estimulación ovárica controlada (COS).

25 La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Comentarios Generales:

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos: DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, TFA = ácido trifluoroacético, HATU = Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, Fmoc = 9-fluorenilmetoxycarbonilo, Fmoc-Cl = Cloruro de 9-fluorenilmetoxycarbonilo, Alloc = aliloxycarbonilo, DMF = N,N-dimetilformida, DME = 1,2-dimetoxietano, THF = tetrahidrofurano, Boc = t-butoxicarbonilo, NMP = N-metilpirrolidona, TBTU = Tetrafluoro-borato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrabutyluronio, BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetil-amino)-fosfonio, HOBt = 1-hidroxibenzotriazol hidrato, DMAP = 4-(dimetilamino)piridina.

35 A menos que se indique otra cosa, todos los productos finales de los ejemplos a continuación se liofilizaron en mezclas de agua/1,4-dioxano, agua/terc-butanol o agua/acetonitrilo. Si el compuesto se preparó en forma de una sal TFA, el ácido se añadió en una cantidad apropiada con respecto a la mezcla de disolvente antes de la liofilización.

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

Los siguientes procedimientos de HPLC analítica se usaron para la determinación de tiempos de retención:

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

45 Procedimiento 2: Idéntico al procedimiento 1, excepto por el gradiente usado: 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).

Procedimiento 3: Idéntico al procedimiento 1, excepto por el gradiente usado: Gradiente: disolvente A/B/C = 35/60/5 a 10/85/5 (v/v/v) en 30,00 min, después constante durante 10,00 min más a A/B/C = 10/85/5 (v/v/v).

Procedimiento 4: Idéntico al procedimiento 1, excepto por el gradiente usado: 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).

50 Procedimiento 5: Idéntico al procedimiento 1, excepto por el gradiente usado: Gradiente: disolvente A/B/C = 75/25/0 a 0/100/0 (v/v/v) en 30,00 min, después constante durante 10,00 min más a A/B/C = 0/100/0 (v/v/v).

Procedimiento 6: Idéntico al procedimiento 1, excepto por el gradiente usado: Gradiente: disolvente A/B/C = 60/40/0 a 0/100/0 (v/v/v) en 30,00 min, después constante durante 10,00 min más a A/B/C = 0/100/0 (v/v/v).

Procedimiento 7: Columna: 3 µm Luna C-18(2) 100 x 2 mm (Phenomenex); flujo: 0,25 ml/min; detección: 210 nm; temperatura de la columna: 40 °C; disolvente A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v); disolvente B: CH₃CN; gradiente: disolvente A/B = 65/35 a 10/90 (v/v) en 30,00 min, en 2,00 minutos a A/B = 0/100 (v/v), después constante durante 8,00 min más a A/B = 0/100 (v/v), después en 1,00 minutos a A/B = 65/35 (v/v) y finalmente constante durante 15,00 min más a A/B = 65/35 (v/v).

Procedimiento 8: Idéntico al procedimiento 7, excepto por el gradiente usado: Gradiente: Disolvente A/B = 40/60 a 0/100 (v/v) en 30,00 min, en 2,00 minutos a A/B = 0/100 (v/v), después constante durante 8,00 min más a A/B = 0/100 (v/v), después en 1,00 minutos a A/B = 40/60 (v/v) y finalmente constante durante 15,00 min más a A/B = 40/60 (v/v).

Procedimiento 9: Idéntico al procedimiento 7, excepto por el gradiente usado: Gradiente: Disolvente A/B = 100/0 a 50/50 (v/v) en 30,00 min, en 2,00 minutos a A/B = 0/100 (v/v), después constante durante 8,00 min más a A/B = 0/100 (v/v), después en 1,00 minutos a A/B = 100/0 (v/v) y finalmente constante durante 15,00 min más a A/B = 100/0 (v/v).

Procedimiento 10: Columna: 3 µm Luna C-18(2) 100 x 2 mm (Phenomenex); flujo: 0,25 ml/min; detección: 210 nm; temperatura de la columna: 40 °C; disolvente A: CH₃CN/H₂O/TFA = 1/9/0,0035 (v/v); disolvente B: CH₃CN/TFA = 1/0,0035 (v/v); gradiente: disolvente A/B = 65/35 a 10/90 (v/v) en 30,00 min, en 2,00 minutos a A/B = 0/100 (v/v), después constante durante 8,00 min más a A/B = 0/100 (v/v), después en 1,00 minutos a A/B = 65/35 (v/v) y finalmente constante durante 15,00 min más a A/B = 65/35 (v/v).

Procedimiento 11: Idéntico al procedimiento 10, excepto por el gradiente usado: Gradiente: Disolvente A/B = 40/60 a 0/100 (v/v) en 30,00 min, en 2,00 minutos a A/B = 0/100 (v/v), después constante durante 8,00 min más a A/B = 0/100 (v/v), después en 1,00 minutos a A/B = 40/60 (v/v) y finalmente constante durante 15,00 min más a A/B = 40/60 (v/v).

Procedimiento 12: Idéntico al procedimiento 10, excepto por el gradiente usado: Gradiente: Disolvente A/B = 100/0 a 50/50 (v/v) en 30,00 min, en 2,00 minutos a A/B = 0/100 (v/v), después constante durante 8,00 min más a A/B = 0/100 (v/v), después en 1,00 minutos a A/B = 100/0 (v/v) y finalmente constante durante 15,00 min más a A/B = 100/0 (v/v).

Procedimiento 13: CLAR/EM (Acquity Ultra Performance LC; Waters): Columna: Acquity UPLC BEH C18 2,1 x 100 mm 1,7 µm; flujo: 0,65 ml/min; detección: 210 nm; EM: 100-1000 AMU; temperatura de la columna: 40 °C; disolvente A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v); disolvente B: CH₃CN; gradiente: disolvente A/B = 60/40 a 20/80 (v/v) en 3,0 min, en 0,2 min a A/B = 0/100 (v/v), después durante 0,49 min a A/B = 0/100 (v/v), después en 0,1 min A/B = 60/40 (v/v) y finalmente a A/B = 60/40 (v/v) durante 1,3 min.

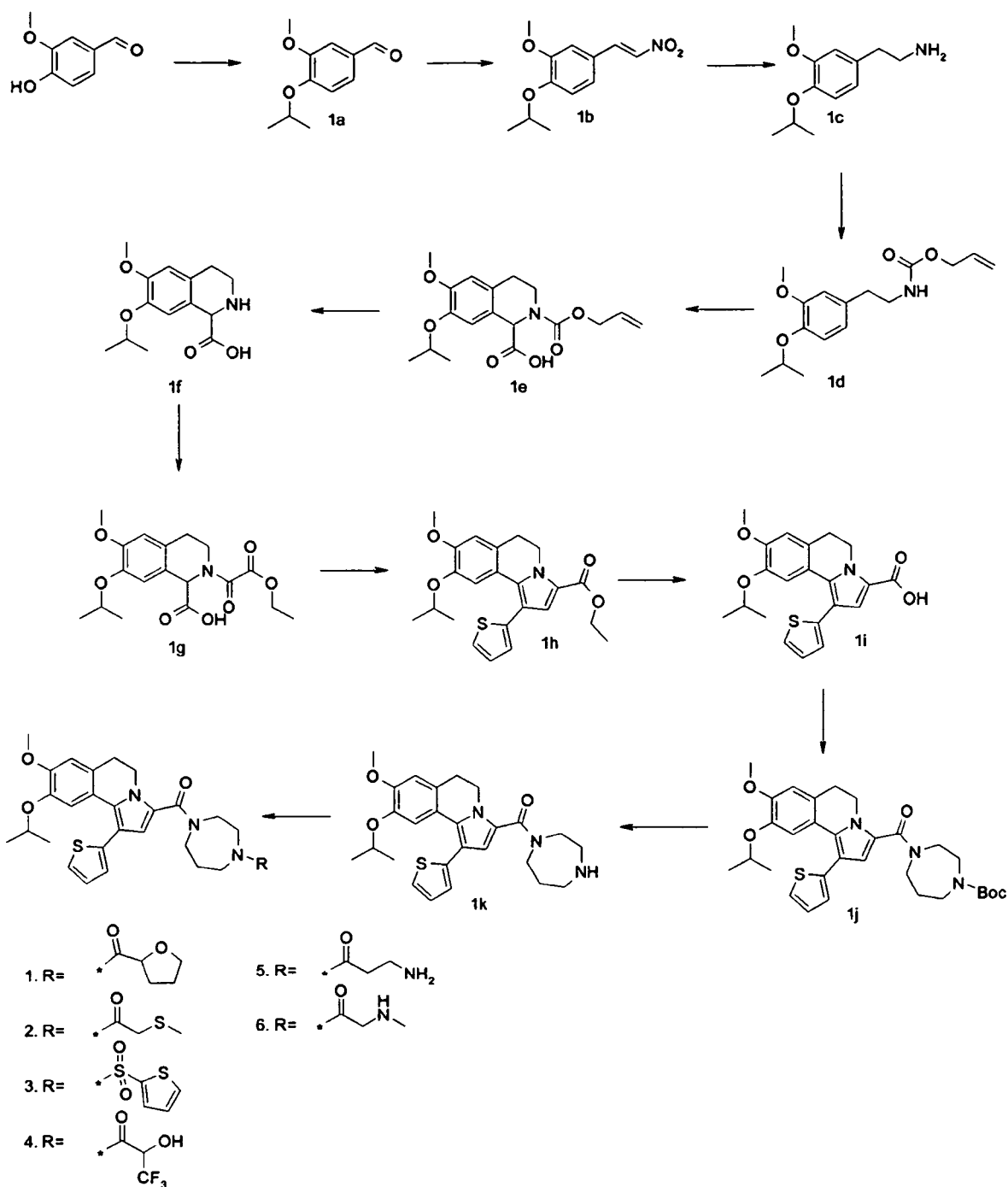
Los siguientes sistemas de HPLC preparativa se usaron para la purificación:

Sistema 1: Columna 5 µm Luna C18(2) 150 x 21,2 mm con mezclas de agua/acetonitrilo, opcionalmente en presencia de TFA acuoso al 0,1 %, usando el gradiente indicado: Flujo: 20 ml/min: Detección: 210 nm: Tiempo de Realización: 30 minutos.

Sistema 2: Columna 10 µm Luna C18(2) 250 x 50,00 mm con mezclas de agua/acetonitrilo, opcionalmente en presencia de TFA acuoso al 0,1 %, usando el gradiente indicado: Flujo: 50 ml/min: Detección: 210 nm: Tiempo de Realización: 60 minutos.

Las reacciones de microondas se realizaron en un horno microondas Biotage (modelo: Iniciador) con automuestreador.

La Cromatografía de Capa Fina (TLC) se realizó sobre gel de sílice 60 F₂₅₄ de placas de TLC Merck (5 x 10 cm).



Ejemplo 1

(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona

5 (a). 4-Isopropoxi-3-metoxi-benzaldehído

Una mezcla de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (100 g), carbonato potásico (182 g) y 2-bromopropano (81 ml) en DMF (500 ml) se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 124 g. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,40 (s, 6H), 3,95 (s, 3H), 4,7 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 9,85 (s, 1H)

(b). 1-Isopropoxi-2-metoxi-4-((E)-2-nitro-vinil)-benceno

Una mezcla del producto del ejemplo 1a (16,1 g), nitrometano (120 ml) y acetato amónico (6,1 g) se agitó a 70 °C durante 18 h (Cuidado: la reacción puede realizarse a temperatura más alta, pero no se recomienda debido a que puede causar una explosión). A temperatura ambiente el precipitado se filtró. El precipitado se lavó con agua y etanol frío. El precipitado se recogió en diclorometano y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 13,54 g. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,40 (s, 6H), 3,9 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,95 (d, 1H)

(c). 2-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-etilamina

El producto del ejemplo 1b (20 g) se disolvió en THF (80 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (12,8 gramos) en éter seco (70 ml) y THF seco (70 ml). Después de que la adición se completara, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (15 ml) en THF (50 ml). Después, se añadieron una solución acuosa de NaOH (30 ml, 2 N) y H₂O (4 ml). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de HCl (2 N). A la capa de agua se le añadió NaOH sólido hasta pH = 10. La fase de agua se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 13,8 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 210,1

(d). Éster alílico del ácido [2-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-etil]-cerámico

Se añadió cloroformiato de alilo (25 ml) en diclorometano (100 ml) a una mezcla del producto del ejemplo 1c (44,9 g) y DIPEA (75 ml) en diclorometano (400 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de HCl (2 N), agua, una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [3/2 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 9,7 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 294,1

(e). 2-Alil éster del ácido 7-isopropoxi-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1,2-dicarboxílico

Se añadió ácido sulfúrico (120 ml) a una solución del producto del ejemplo 1d (45,6 g), ácido glioxílico (21,5 g) y ácido acético (350 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [95/5 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 43,5 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 350,2

(f). Ácido 7-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 1e (43,5 g), dimedona (26,2 g) y Pd(PPh₃)₄ (500 mg) se agitó en THF a reflujo durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadieron éter (300 ml) y agua (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el precipitado se filtró y se secó al vacío (50 °C).

Rendimiento: 27 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 266,2

(g). Ácido 2-etoxioxalil-7-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

Se añadió cloruro de etil oxalilo (1,85 ml) a una suspensión del producto del ejemplo 1f (2,2 g) en THF a reflujo (200 ml). Después de agitar a reflujo durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en metanol/diclorometano [1/9 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 2,75 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 366,2

(h). Éster etílico del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 1 g (601 mg), anhídrido acético (5 ml) y 2-etiniltiofeno (178 mg) en THF (5 ml) se agitó a 140 °C usando irradiación por microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en etanol y el precipitado se filtró y se secó al vacío (50 °C).

Rendimiento: 1,34 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 412,2

(i). Ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió KOH (1,2 g) a una suspensión del producto del ejemplo 1h (2,8 g) en 1/1 de EtOH/H₂O (v/v) (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de NaOH (2 N). La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

5 Rendimiento: 2,6 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 384,2

(j). Éster terc-butilico del ácido 4-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-carboxílico

10 Una mezcla del producto del ejemplo 1i (1 gramo), HATU (1,47 gramos) y 1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (564 ml) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de HCl (1 N). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [2/3 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 1,4 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 566,2

(k) [1,4]Diazepan-1-il-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

15 Se añadió TFA (3 ml) a una solución del producto del ejemplo 1j (1,4 g) en diclorometano (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de NaOH (2 N). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,3 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 466,2

20 (l) (9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(tetrahydro-furan-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona

Una mezcla del producto del ejemplo 1k (100 mg), ácido 2-tetrahidrofurano carboxílico (31 µl), HATU (160 mg) y DIPEA (110 µl) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 90 %; sistema 1).

25 Rendimiento: 120 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 564,2; HPLC anal.: T_r = 18,71 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 0,9 nM.

Ejemplo 2

1-[4-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-2-metilsulfanil-etanona

30 La formación de amida del producto del ejemplo 1k (100 mg) con ácido (metiltio)acético (33 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 11.

Rendimiento: 50 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 554,2; HPLC anal.: T_r = 20,36 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 0,5 nM

Ejemplo 3

35 (9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(tiofeno-2-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona

Una mezcla del producto del ejemplo 1k (60 mg), trietilamina (54 µl) y cloruro de 2-tiofenosulfonilo (29 mg) en diclorometano (2 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con H₂O y una solución acuosa de HCl (1 N). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0→90 %; sistema 1).

40 Rendimiento: 35 mg CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 612,2; HPLC anal.: T_r = 26,14 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 4,6 nM

Ejemplo 4

3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-propan-1-ona

45 Una mezcla del producto del ejemplo 1k (50 mg), ácido 3,3,3-trifluoroláctico (32 mg), DIPEA (90 µl) y BOP (114 mg) en diclorometano (2,5 ml) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10→90 %; sistema 1).

Rendimiento: 17 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 592,3$; HPLC anal.: $T_r = 21,77$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1,3$ nM

Ejemplo 5

3-Amino-1-[4-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-propan-1-ona

(a). Éster terc-butílico del ácido {3-[4-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-3-oxo-propil}-carbámico

El acoplamiento del producto del ejemplo 1k (100 mg) con ácido 3-terc-butoxicarbonilaminopropiónico (60 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 11.

Rendimiento: 53 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 637,2$; HPLC: $T_r = 21,63$ min (procedimiento 2)

(b). 3-Amino-1-[4-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-propan-1-ona

Una mezcla del producto del ejemplo 5a (40 mg) y TFA (100 μ l) en diclorometano se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0→90 %, TFA al 0,1 %; sistema 1)

Rendimiento: 34 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 537,2$; HPLC: $T_r = 9,97$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1400$ nM

Ejemplo 6

1-[4-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-2-metilamino-etanona

(a) Éster terc-butílico del ácido {2-[4-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-metil-carbámico

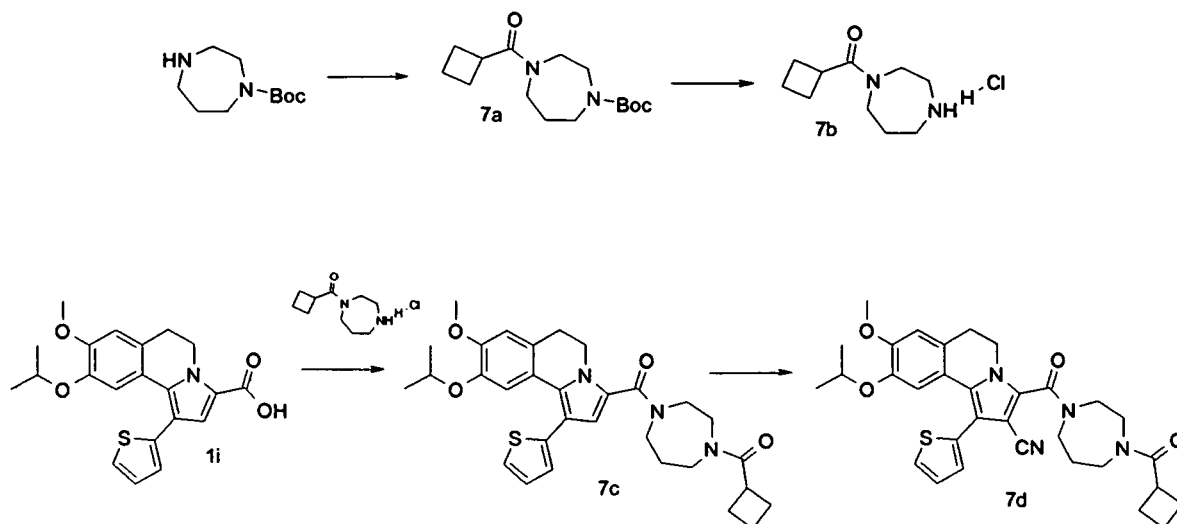
El acoplamiento del producto del ejemplo 1k (100 mg) con N-terc-butoxicarbonil-sarcosina (64 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 11.

Rendimiento: 64 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 637,2$; HPLC anal.: $T_r = 23,69$ min (procedimiento 2)

(b) 1-[4-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-2-metilamino-etanona

La Boc-desprotección del producto del ejemplo 6a (40 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 5b.

Rendimiento: 32,7 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 537,2$; HPLC anal.: $T_r = 10,11$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 264,0$ nM



Ejemplo 7

3-(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-2-carbonitrilo y (4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

5 (a). Éster terc-butílico del ácido 4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-carboxílico

Se añadieron cloruro de ciclobutanocarbonilo (3,7 ml) y trietilamina (14 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (4,9 ml) en diclorometano (175 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua, una solución acuosa de HCl (1 N), agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

10 Rendimiento: 7 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 283,4

(b). Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il-metanona, clorhidrato

Una mezcla del producto del ejemplo 7a (7 g) y una solución de HCl (33 ml, 4 N en dioxano) en diclorometano (166 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó al vacío (50 °C).

15 Rendimiento: 4,76 g (en forma de una sal HCl)

(c). (4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidropirrol[2,1-a]iso-quinolin-3-il)-metanona

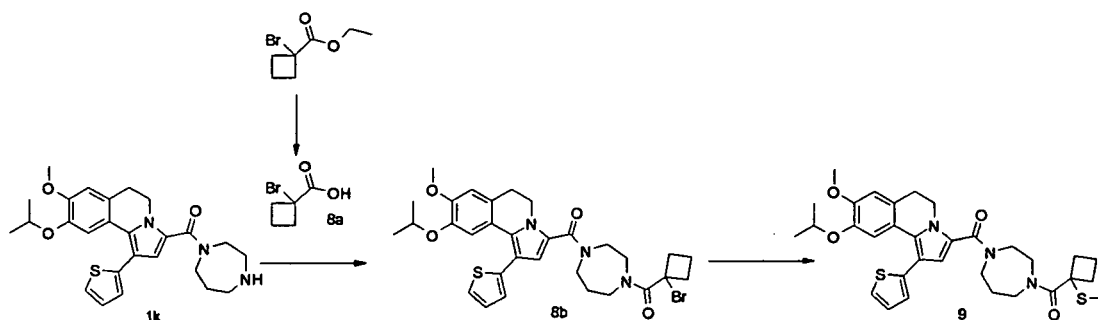
20 Una mezcla del producto del ejemplo 1i (250 mg), ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il-metanona, clorhidrato (214 mg), HATU (373 mg) y DIPEA (0,25 ml) en DMF (3 ml) se agitó durante 18 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [100/0 → 95/5 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 355 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 548,1; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 1,7 nM

25 (d). 3-(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-2-carbonitrilo

30 A -78 °C, se añadió isocianato de clorosulfonilo (0,112 ml) a una solución del producto del ejemplo 7c (350 mg) en THF (3 ml). Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió DMF (3 ml). Después de agitar durante 2,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 40 % → 60 %; sistema 2).

Rendimiento: 74 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 573,5; HPLC anal.: T_r = 14,18 min 1 (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 0,3 nM

**Ejemplo 8**

35 [4-(1-Bromo-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

(a). Ácido 1-bromo-ciclobutanocarboxílico

Una mezcla de éster etílico del ácido 1-bromo-ciclobutanocarboxílico (1,0 ml) en una solución acuosa de NaOH (10 ml, 2 N) se agitó vigorosamente durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con éter

dietílico. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 952 mg

(b). [4-(1-Bromo-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

Se añadió una mezcla de BOP (580 mg), DIPEA (540 μl) y el producto del ejemplo 8a (280 μl) en diclorometano (3 ml) a una solución del producto del ejemplo 1k (330 mg) en diclorometano (12 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico (5 %) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/acetona [1/0 $\rightarrow$ 9/1 (v/v)] como eluyente.

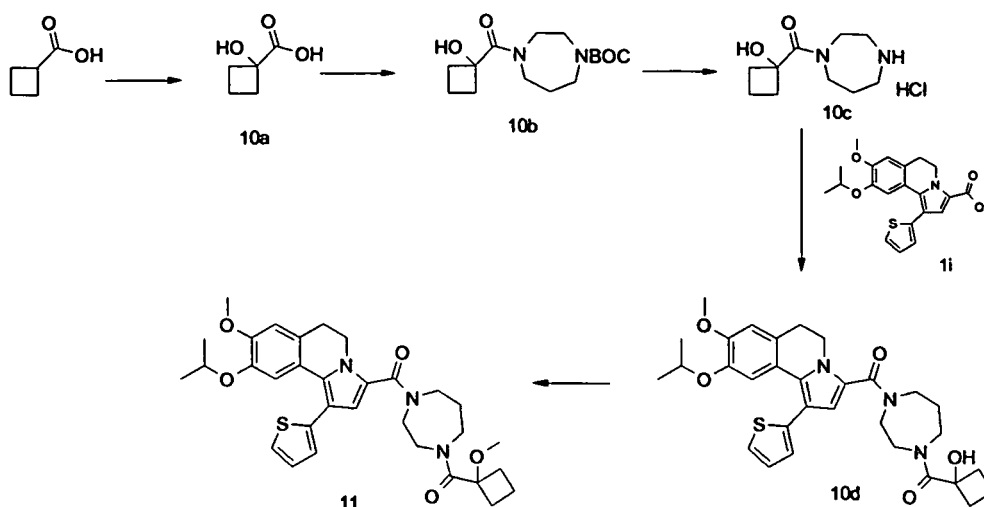
Rendimiento: 329 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 626,3/628,3$ (1:1); HPLC anal.: $T_r = 26,32$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 6,8$ nM

Ejemplo 9

(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(1-metilsulfanil-ciclobutancarbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona

Una mezcla del producto del ejemplo 8b (42 mg) y tiometóxido sódico (35 mg) en etanol (5 ml) se agitó durante 4 h a 40 °C, 2 días a temperatura ambiente y finalmente 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en una solución acuosa de NaOH (0,5 N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/acetona [1/0 $\rightarrow$ 9/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 20 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 594,3$; HPLC anal.: $T_r = 26,36$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 16,4$ nM



Ejemplo 10

[4-(1-Hidroxi-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

(a). Ácido 1-hidroxi-ciclobutanocarboxílico

Se añadió n-butil litio (14 ml, 1,6 M en heptano) a 0 °C a una solución de diisopropil amina en THF (30 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se añadió ácido ciclobutano carboxílico (960 μl) en THF (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, el oxígeno se pasó a través durante 1 h y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h en una atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (2 N) y se extrajo con acetato de etilo (2 x). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 690 mg

(b). Éster terc-butílico del ácido 4-(1-hidroxi-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 10a (340 mg), 1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (694 μ l), DIPEA (2,4 ml) y BOP (1,9 g) en diclorometano (15 ml) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico (5 %) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en tolueno/acetona [1/0 $\rightarrow$ 7/3 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 732 mg

(c). [1,4]Diazepan-1-il-(1-hidroxi-ciclobutil)-metanona, clorhidrato

Una mezcla de una solución de HCl (2 ml, 2,0 M en éter) y el producto del ejemplo 10b (420 mg) en diclorometano (18 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío.

Rendimiento: 330 mg

(d). [4-(1-Hidroxi-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

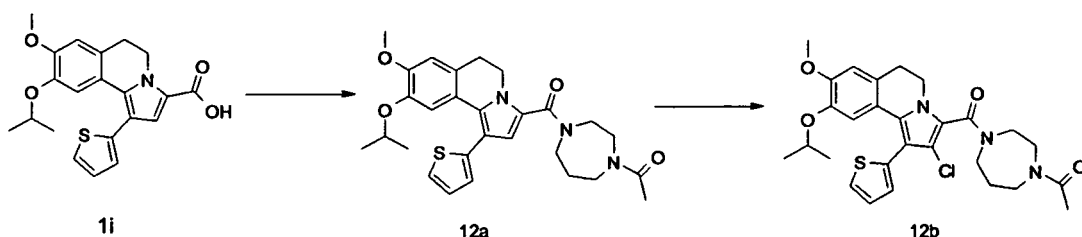
Una mezcla del producto del ejemplo 10c (330 mg), DIPEA (830 μ l), BOP (530 mg) y el producto del ejemplo 1k (383 mg) en diclorometano (15 ml) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico (5 %) y se extrajo con diclorometano (2 x). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/acetona [1/0 $\rightarrow$ 1/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 538 mg. CL-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564,4$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 1,4$ nM

Ejemplo 11(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(1-metoxi-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona

Una mezcla del producto del ejemplo 10d (82 mg), hidruro sódico (14 mg, dispersión al 60 % en aceite) y yodometano (70 μ l) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa sat. de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/acetona [1/0 $\rightarrow$ 9/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 46 mg. CL-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 578,4$; anal HPLC 24,57 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 5,4$ nM

**Ejemplo 12**1-[4-(2-Cloro-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona y éster etílico del ácido 2-acetil-9-etoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico(a). Éster etílico del ácido 2-acetil-9-etoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

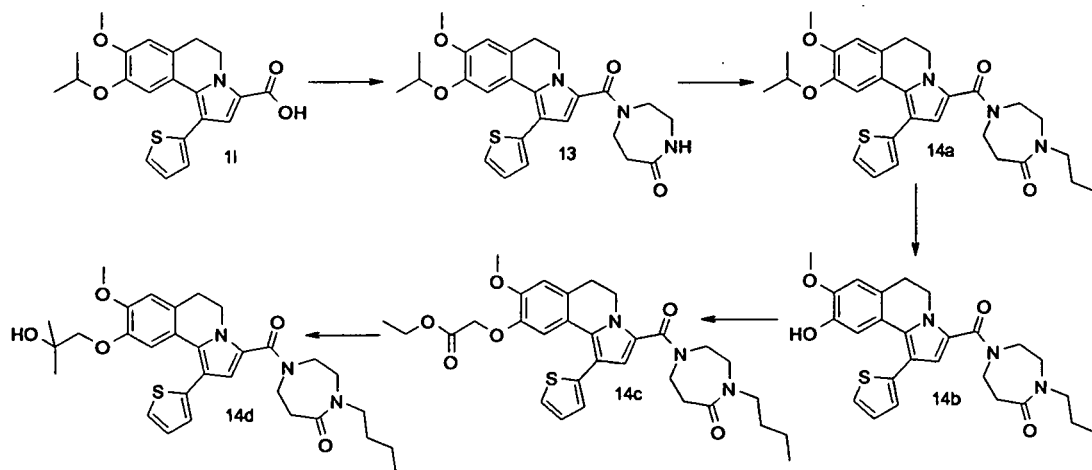
Una mezcla del producto del ejemplo 1i (160 mg), N-acetilhomopiperazina (89 mg), DIPEA (370 μ l) y HATU (192 mg) en diclorometano (5 ml) se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de HCl (0,2 M), agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [10/0 $\rightarrow$ 8/2 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 230 mg; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 5,2$ nM

(b). 1-[4-(2-Cloro-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4] diazepan-1-il]-etanona

Una mezcla del producto del ejemplo 12a (230 mg) y N-clorosuccinimida (64 mg) en DMF (3 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 120 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en acetato de etilo [isopropilamina al 0 → 10 % (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 150 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 542,2; anal. HPLC: T_r = 10,98 (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 1,9 nM

**Ejemplo 13**1-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-5-ona

Se añadieron BOP (111 mg), 2,3,6,7-tetrahidro-(1H)-1,4-diazepin-5(4H)-ona (50 mg) y DIPEA (0,2 ml) a una solución del producto del ejemplo 11 (80 mg) en diclorometano (4 ml). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de HCl (0,5 N) y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 % → 90 %; sistema 1).

Rendimiento: 38 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 480,2; HPLC anal.: T_r = 15,51 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 106,0 nM

Ejemplo 144-Butil-1-[9-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-1-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona, 4-butil-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-5-ona y éster etílico del ácido [3-(4-butil-5-oxo-[1,4]diazepan-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxil-acético(a). 4-Butil-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-5-ona

Se añadió hidruro sódico (160 mg, dispersión al 60 % en aceite) a una solución del producto del ejemplo 13 (767 mg) en DMF (24 ml). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, se añadió 1-yodobutano (1,46 ml) y la agitación continuó durante 18 h a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa sat. de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [100/0 → 90/0 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 1,26 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 536,4; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 0,8 nM

(b). 4-Butil-1-(9-hidroxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-5-ona

A 0 °C, se añadió gota a gota tricloroborano (3,2 ml) a una solución del producto del ejemplo 14a (857 mg) en diclorometano (10 ml). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [100/0 → 90/0 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 318 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 494,3$,

(c). Éster etílico del ácido [3-(4-butil-5-oxo-[1,4]diazepan-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético

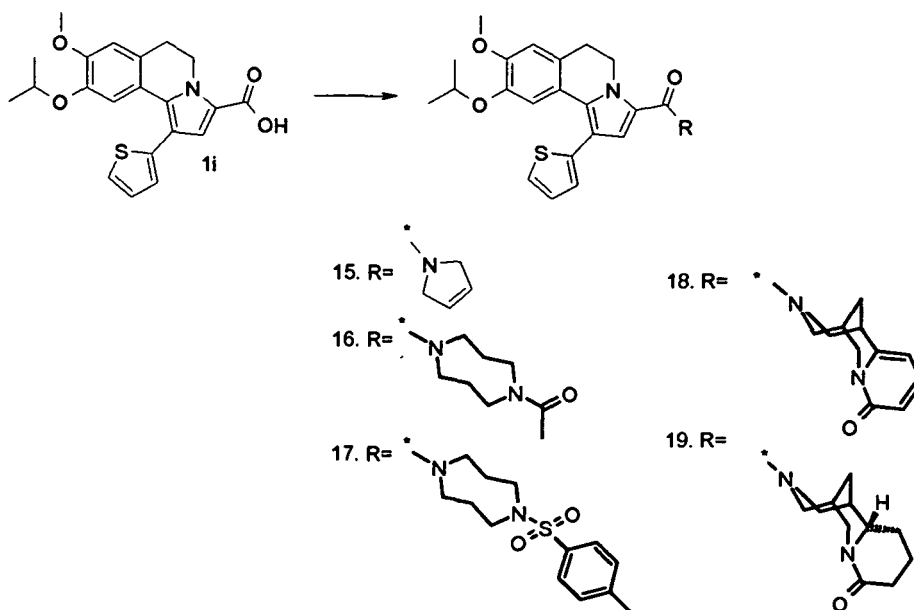
- 5 Una mezcla del producto del ejemplo 14b (100 mg), carbonato de cesio (198 mg) y bromoacetato de etilo (27 μ l) en DMF (6 ml) se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 % $\rightarrow$ 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 43 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 580,3$; HPLC anal.: $T_r = 11,76$ min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 11$ nM.

- 10 (d). 4-Butil-1-[9-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona

- 15 A 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (61 μ l) a una solución del producto del ejemplo 14c (36 mg) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la dilución con acetato de etilo, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa sat. de NH_4Cl . La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 % $\rightarrow$ 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 15,8 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 566,3$; HPLC anal.: $T_r = 9,15$ min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1,5$ nM



20 Ejemplo 15

(2,5-Dihidro-pirrol-1-il)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

- 25 Se añadieron HATU (74,5 g), 2,5-dihidro-1H-pirrol (30 μ l) y DIPEA (0,114 ml) a una solución del producto del ejemplo 1i (50 mg) en DMF (2 ml). Después de agitar durante 18 h a 50 °C, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa sat. de NH_4Cl , agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 % $\rightarrow$ 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 16,5 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 435,3$; HPLC anal.: $T_r = 20,78$ min (procedimiento 1); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 249,0$ nM

Ejemplo 16

- 30 1-[5-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,5]diazocan-1-il]-etanona

(a). [1,5]Diazocan-1-il-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

Se preparó 1,5-diazaciclooctano de acuerdo con procedimientos de macrociclación bien documentados descritos en la bibliografía en base a los protocolos de Richman y Atkins: J.E. Richman, T.J. Atkins, J. Am. Chem. Soc. 96, 2268, (1974); R.C. Hoye, J.E. Richman, G.A. Dantas, M.F. Lightbourne, L. Scott Shinneman, J. Org. Chem. 66, 2722 (2001); G. Ewin, J.O. Hill., J. Chem. Res (M), 3501 (1985); J.A. Halfen, H.L. Moore, D.C. Fox, Inorg. Chem. 41, 3935 (2002).

Una mezcla del producto del ejemplo 1i (170 mg) y [1,5]diazocano.HBr (140 mg), N-etilmorfolina (200 µl) y HATU (250 mg) en DMF (2 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [8/1 → 1/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 75 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 480,5; F_r de TLC = 0,45 (8/2 de diclorometano/metanol).

(b). 1-[5-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,5]diazocan-1-il]-etanona

A una solución del producto del ejemplo 16a (75 mg) en piridina (0,3 ml) se le añadieron anhídrido acético (75 mg) y DMAP (10 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con una solución acuosa de HCl (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/acetona [9/1 → 1/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 50 mg. P.f. 153-155 °C; CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 522,5; F_r de TLC = 0,35 (diclorometano/acetona 8/2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 5,0 nM

Ejemplo 17

(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[5-(tolueno-4-sulfonyl)-perhidro-1,5-diazocin-1-il]-metanona.

A una mezcla de bromhidrato de 1-(tolueno-4-sulfonyl)-perhidro-1,5-diazocina (60 mg) y el producto del ejemplo 1i (50 mg) en DMF (1,5 ml) se le añadieron N-etilmorfolina (50 µl) y TBTU (100 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en una solución acuosa de NH₄Cl (5 %). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice en diclorometano/acetato de etilo como eluyente, produciendo un sólido de color blanco.

Rendimiento: 45 mg. F_r de TLC = 0,60 (1/1 de diclorometano/acetato de etilo) CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 634,5. RMN ¹H (DMSO-d₆) 6,40 (s, 1H, H₂-pirrol), 6,85, 6,72 (2 x s, 2H, H₇ y H₁₀), 7,64 (2 x dd, 4, tosilo), 2,38 (s, 3, CH₃-tosilo), 4,13 (t, 2, H₅), 2,95 (t, 2, H₆), 3,75 (s, 3, CH₃O), 1,08 (d, 6, iPr); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 914,0 nM

Ejemplo 18

3-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona

Una mezcla del producto del ejemplo 1i (125 mg) y citisina racémica (80 mg), N-etilmorfolina (50 µl) y TBTU (200 mg) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/acetona como eluyente.

Rendimiento: 130 mg. P.f. 260 °C; Tlc: F_r de TLC = 0,50 (1/1 de diclorometano/acetona). CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 556.

RMN ¹H (DMSO-d₆) señales del anillo de piridona a 6,16 (d a, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 37,3 nM

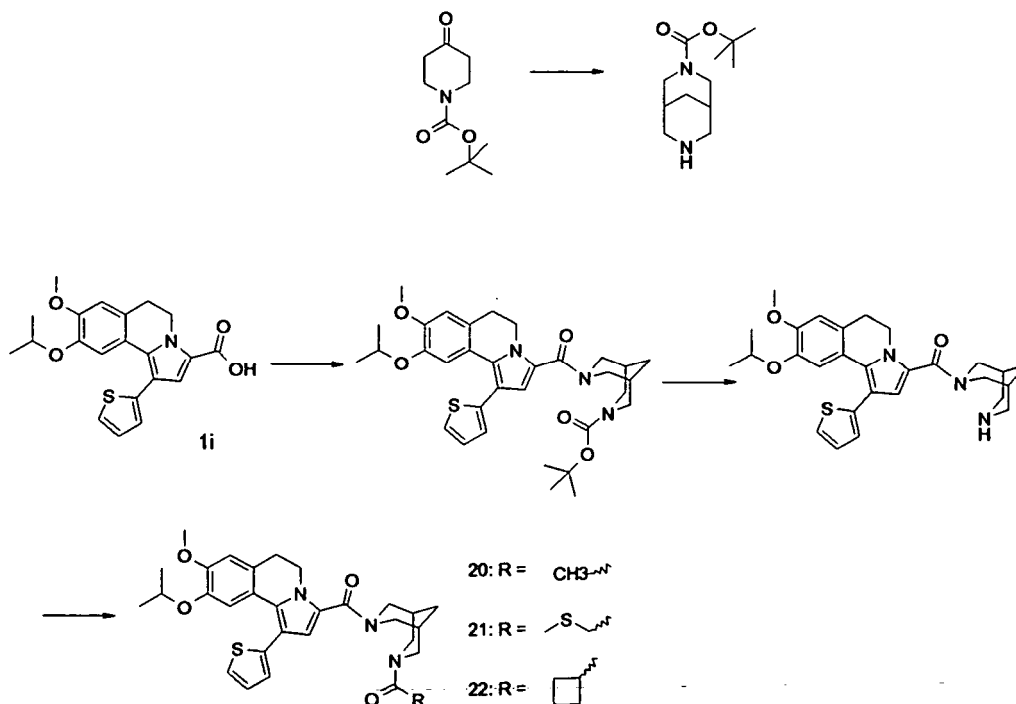
Ejemplo 19

3-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-decahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona

La citisina se hidrogenó de acuerdo con un procedimiento descrito; M.J. Johansson, L. Schwartz, S. Mamedjkouh, N. Kann, Tetrahedron Asymmetry, 15, 3531 (2004). P.f. 98-102 °C.

Una mezcla del producto del ejemplo 1i (125 mg) y 85 mg de tetrahidrocitisina (85 mg), N-etil-morfolina (50 µl) y TBTU (225 mg) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/acetona, seguido de trituración en éter dietílico.

Rendimiento: 130 mg. P.f. 207-208 °C; F_r de TLC = 0,64 (1/1 de diclorometano/acetona); CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 560;

hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 29,4$ nM**Ejemplo 20**

(a). Éster terc-butílico del ácido 7-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-3,7-diaza-biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 1i (150 mg) y éster terc-butílico del ácido 3,7-diaza-biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico (177 mg) [Preparado de acuerdo con O. Huttenloch, E. Laxman, H. Waldmann, Chem. Eur. J., 8(20), 4767 (2002)] en diclorometano (2 ml) se trató con TBTU (188 mg) y diisopropilamina (350 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se trató mediante la adición de una solución acuosa NH₄Cl (5 %) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en tolueno/acetona como eluyente.

Rendimiento: 153 mg. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,18 (d, 6H, isopropoxi), 1,4 (s a, 9H, terc-Bu), 6,45 (s, 1H, H-2, pirrol), 6,69 (s, 1H, H7-Ar), 6,93 (s, 1H, H-9 Ar), 7,04, 7,27 (m, 3H, tienilo). F_r de TLC = 0,62 (3/2 de tolueno/acetona). CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 592

(b). Clorhidrato de 3,7-diaza-biciclo[3,3,1]non-3-il)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

A una solución del producto del ejemplo 20b (150 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de HCl (3 ml, 2,0 M en éter). La mezcla se agitó durante 4 h y se concentró al vacío.

Rendimiento: 110 mg (en bruto). F_r de TLC = 0,23 (9/1 de diclorometano/metanol).

(c). 1-[7-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-3,7-diaza-biciclo[3,3,1]non-3-il]-etanona

Una solución del producto en bruto del ejemplo 20b (66 mg) en diclorometano (2 ml) se trató con diisopropilamina (100 ml) y cloruro de acetilo (12 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (10 %) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó con HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 29 mg. F_r de TLC = 0,70 (9/1 de diclorometano/metanol); CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 534, RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,18 (m, 6H, isopropilo), 2,18 (s, 3H, acetilo), 3,85 (s, 3H, MeO), 3,0 (t, 2H, C₆H₂), 6,33 (s, 1H, pirrol H), 6,69 (s, 1H, Ar H7), 6,92 (s, 1H, Ar H10); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 8,2$ nM.

Ejemplo 21

1-[7-9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol-2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-3,7-diaza-biciclo[3,3,1]non-3-il)-2-metilsulfaniletanona

La reacción del producto del ejemplo 20b (55 mg) con cloruro metilsulfanil-acetilo se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 20c.

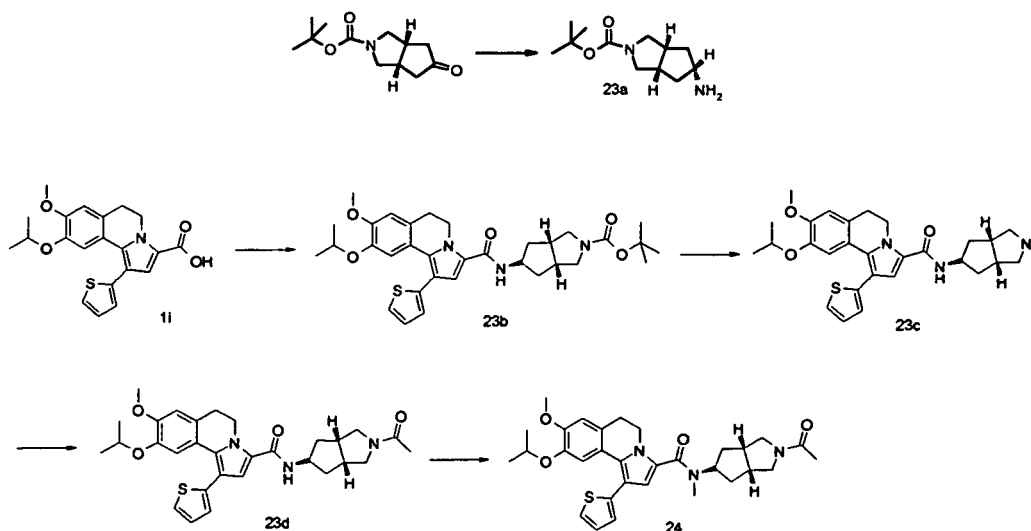
- 5 Rendimiento: 36 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 580$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,18 (m, 6, isopropilo), 2,16 (s, 3, SCH_3), 3,85 (s, 3, MeO), 3,0 (t, 2, C(6)H₂) 4,04 (t, 2, C(5)H₂), 6,35 (s, 1, pirrol H), 6,70 (3,1H, ArH7), 6,92 (s, 1, ArH10); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 77,8$ nM

Ejemplo 22

- 10 (7-Ciclobutanocarbonil-3,7-diaza-biciclo[3,3,1]non-3-il)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol-2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

El acoplamiento del producto del ejemplo 20b (55 mg) con cloruro de ciclobutano carbonilo se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 20c.

Rendimiento: 20 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 574$, hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 8,9$ nM.



- 15 **Ejemplo 23**

(2-Acetil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5(endo-il)-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol-2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Éster terc-butílico del ácido (3aS,5R,6aR)-5-amino-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico

- 20 Para la síntesis de carboxamidas obtenidas a partir de octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilamina, éster terc-butílico del ácido 5-oxo-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico se preparó, haciendo uso de procedimientos bien documentados (reacción de Pauson-Khand), partiendo de alil-propargilamina; véase: S.W. Brown, P.L. Pauson, J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1205 (1990); D.P. Becker, D.L. Flynn, Tetrahedron Lett., 34(10) 2087 (1993); D.P. Decker, D.L. Flynn, Tetrahedron, 49 (23), 5047 (1993); Y. Li, T. Marks, J. Am. Chem. Soc., 120, 1757 (1998).

- 25 A continuación, la función ceto se convirtió en una endoamina por medio de un procedimiento de aminación reductora bien conocido, a través de la bencil imina derivado seguido de reducción de $Na(OAc)_3BH$ y desbencilación catalítica (catalizador de Pearlman).

(b). Éster terc-butílico del ácido 5-(endoil)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol-2,1-a]iso-quinolin-3-carbonil)-amino]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico

- 30 A una mezcla del producto del ejemplo 1i (220 mg) y el producto del ejemplo 23a (145 mg) en DMF (1,5 ml) se añadió N-etilmorfolina (100 μ l) y TBTU (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (5 ml) seguido de filtración y el secado del precipitado. La trituración con heptano/diisopropiléter proporcionó el producto.

Rendimiento: 260 mg. P.f. 199-200 °C; F_r de TLC = 0,35 (1/1 de heptano/acetato de etilo).

(c). (Octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5(endo)-il)-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico, clorhidrato

- 5 A una solución del producto del ejemplo 23b (250 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió una solución de HCl (4 ml, 2 M en éter). La reacción se agitó durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se trató con éter, dando un sólido de color blanco.

Rendimiento: 210 mg. P.f. 140-142 C.

(d). (2-Acetil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5(endo)-il)-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

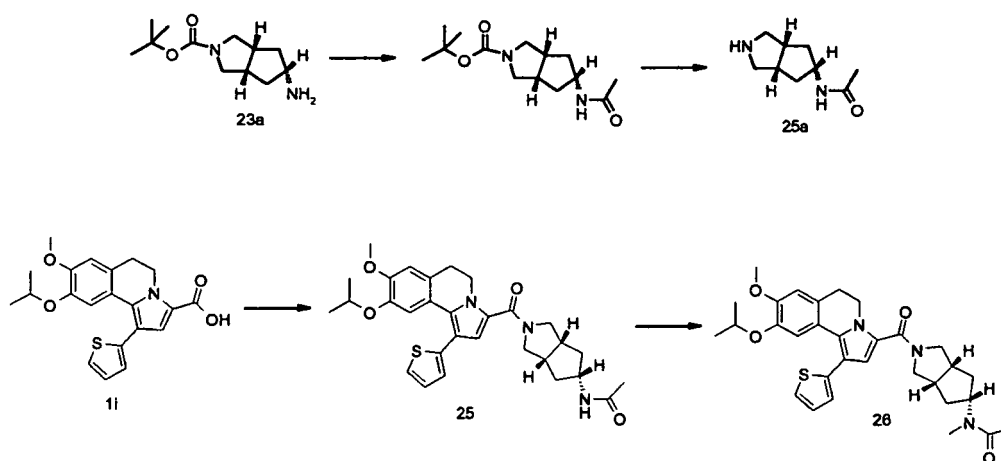
- 10 Una solución del producto del ejemplo 23c (210 mg) en acetato de etilo (10 ml) se trató con una solución acuosa sat. de NaHCO_3 para liberar la amina de su sal HCl. La solución orgánica se concentró al vacío. El residuo se recogió en piridina (2 ml) y se trató con anhídrido acético (150 ml) y DMAP (5 mg). La mezcla de reacción se agitó a 66 °C durante 10 min. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo restante se trató con éter.
- 15 Rendimiento: 170 mg. P.f. 207-208 °C; CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,5$; F_r de TLC = 0,45 (1/1 de diclorometano/acetona); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 787,0$ nM

Ejemplo 24

(2-acetil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5(endo)-il)-metil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 20 Una solución del producto del ejemplo 23d (50 mg) en DMF seca (1 ml) se trató con hidruro sódico (17 mg, dispersión al 60 % en aceite) y se agitó durante 15 min a 65 °C. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió yoduro de metilo (35 μl). Después de 30 min, la metilación se completó. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/acetona como eluyente, produciendo un sólido amorfo de color blanco.
- 25

Rendimiento: 170 mg. F_r de TLC = 0,45 (1/1 de diclorometano/acetona); CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,5$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 191,0$ nM



Ejemplo 25

- 30 N-[2-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-endo-il]-acetamida

(a). 5-Endo-N-(octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il)-acetamida

El producto del ejemplo 23a (100 mg) se acetiló con anhídrido acético en piridina, se desprotegió con HCl en diclorometano, proporcionando una sal clorhidrato higroscópica.

- 35 Rendimiento: 105 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 169,3$

(b). N-[2-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil-8-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-endo-il)-acetamida

Una mezcla del producto del ejemplo 1i (153 mg) y el producto del ejemplo 25a (75 mg) en DMF seca (2 ml) se trató con N-etilmorfolina (200 μ l) y TBTU (160 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/acetona.

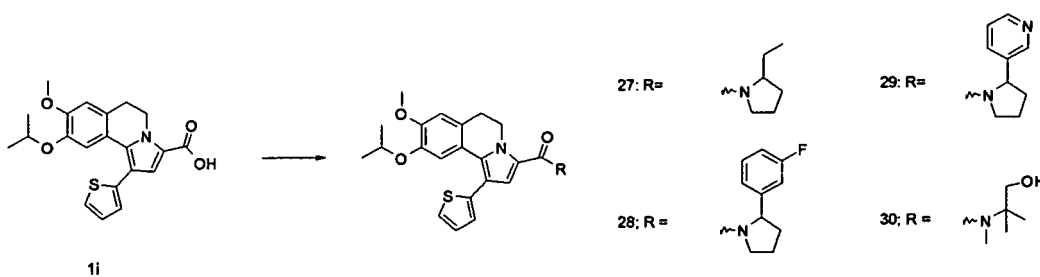
Rendimiento: 130 mg. P.f. 106-112 °C; CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,5$; F_r de TLC = 0,52 (1/1 de diclorometano/acetona); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 45,4$ nM

Ejemplo 26

10 N-[2-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]-N-metil-acetamida

La metilación del producto del ejemplo 25b (50 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 24.

15 Rendimiento: 35 mg. F_r de TLC = 0,58 (1/1 de diclorometano/acetona); CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,3$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 173,0$ nM



Ejemplo 27

(2-Etil-pirrolidin-1-il)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

20 Una mezcla del producto del ejemplo 1i (168 mg), 2-etil-pirrolidina (130 mg), N-etilmorfolina (170 ml) y TBTU (260 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 % $\rightarrow$ 100 %; sistema 2).

Rendimiento: 150 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,3$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 16,2$ nM

Ejemplo 28

25 [2-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 1i (168 mg) y 2-(3-fluorofenil)-pirrolidina de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 27.

Rendimiento: 187 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531,3$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 752,0$ nM

Ejemplo 29

30 (9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)-(2-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-metanona

Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 1i (168 mg) y 3-pirrolidin-2-il-piridina de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 27. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 % $\rightarrow$ 100 %; sistema 2).

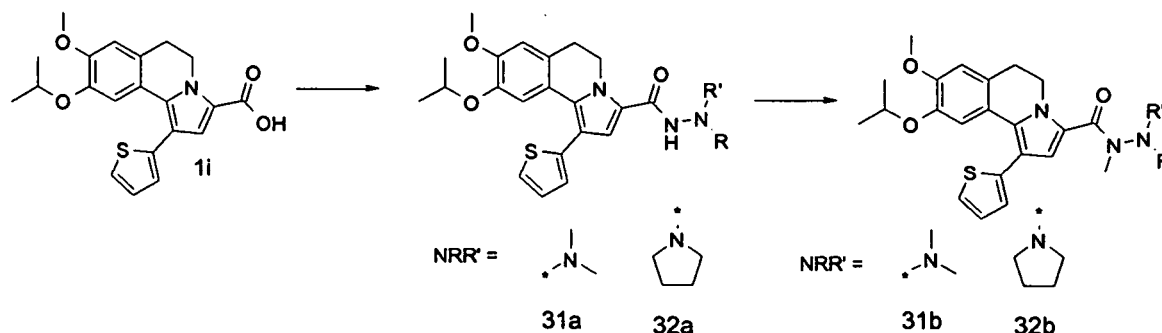
Rendimiento: 174 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,3$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{20} = 624,0$ nM

Ejemplo 30

(2-Hidroxil-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 1i (60 mg) y 2-metil-2-metilamino-propan-1-ol [preparado de acuerdo con S.G. Kuznetsov, A.V. Eltsov, J. Gen. Chem. USSR, 32, 502 (1962)] de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 27.

Rendimiento: 14 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 469,5$; P.f. 150-152 °C; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1,0$ nM



5

Ejemplo 31

Trimetilhidrazida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). N,N'-dimetil-hidrazida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 10 Una mezcla del producto del ejemplo 1i (75 mg), DIPEA (0,171 ml), HATU (112 mg) y 1,1-dimetilhidrazina (19,5 μ l) en diclorometano (2 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en heptano/acetato de etilo [7/3 $\rightarrow$ 1/1 (v/v)] como eluyente.

- 15 Rendimiento: 75 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 426,1$

(b). Trimetilhidrazida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- Se añadió yoduro de metilo (11 μ l) a una solución del producto del ejemplo 31a (72 mg) y KOH (10 mg) en acetona (5 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 $\rightarrow$ 90 %, TFA al 0,1 %; sistema 1).

- 20 Rendimiento: 42 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 440,1$; HPLC anal.: $T_r = 17,61$ min (procedimiento 4); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 241,0$ nM

Ejemplo 32

- 25 Metil-pirrolidin-1-il-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Pirrolidin-1-ilamida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

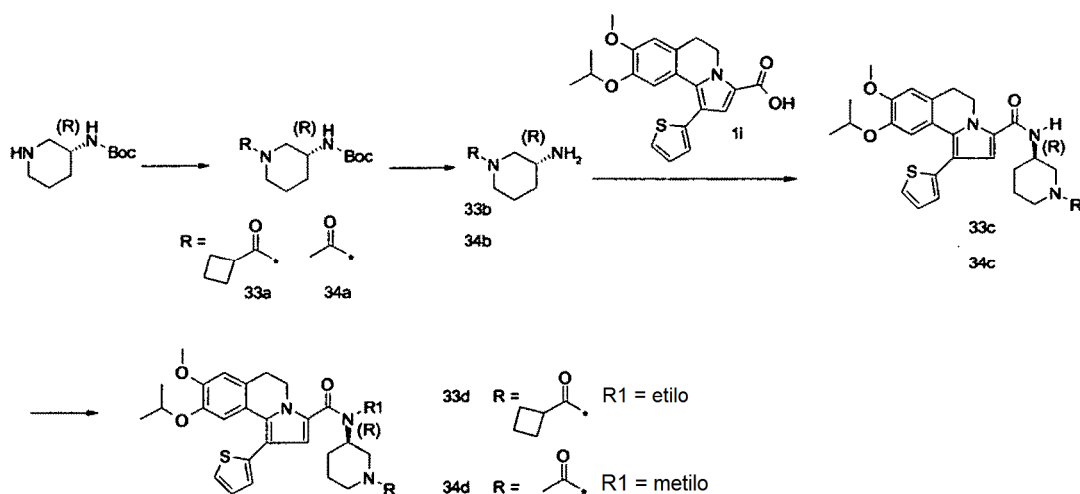
La formación hidrazida del producto del ejemplo 1i (75 mg) con clorhidrato de pirrolidin-1-ilamina (31 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31a.

Rendimiento: 94 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 452,1$

- 30 (b). Metil-pirrolidin-1-il-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

La metilación del producto del ejemplo 32a (94 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31b.

- 35 Rendimiento: 51 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 466,1$; HPLC anal.: $T_r = 18,92$ min (procedimiento 4); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 55,2$ nM



Ejemplo 33

((R)-1-ciclobutano-carbonil-piperidin-3-il)-etil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico y ((R)-1-ciclobutanocarbonil-piperidin-3-il)-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Éster terc-butílico del ácido ((R)-1-ciclobutanocarbonil-piperidin-3-il)-carbámico

La acilación del éster terc-butílico del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico (300 mg) con cloruro de ciclobutil carbonilo (0,342 ml) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 20c. El residuo se concentró al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Rendimiento: 423 mg.

(b). ((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-ciclobutil-metanona

La desprotección del producto del ejemplo 33a (423 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 7b.

Rendimiento: 327 mg (en forma de una sal HCl).

(c). ((R)-1-Ciclobutanocarbonil-piperidin-3-il)-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

La formación de amida del producto del ejemplo 33b (214 mg) con el producto del ejemplo 1i (250 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 13. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en tolueno/acetona [100/0 → 6/4 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 316 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 548,5; HPLC anal.: T_r = 25,16 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 252 nM.

(d). ((R)-1-Ciclobutanocarbonil-piperidin-3-il)-etil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadieron yoduro de etilo (80 µl) y hidruro sódico (12,6 mg, dispersión al 60 % en aceite) a una solución del producto del ejemplo 33c (69 mg) en DMF (1 ml). Después de agitar durante 3 h a 50 °C, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 % → 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 26,4 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 576,5; HPLC anal.: T_r = 26,46 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 279 nM

Ejemplo 34

((R)-1-Acetil-piperidin-3-il)-metil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico y ((R)-1-acetil-piperidin-3-il)-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Éster terc-butílico del ácido ((R)-1-acetil-piperidin-3-il)-carbámico

La acilación de éster terc-butílico del ácido ((R)-1-acetil-piperidin-3-il)-carbámico (300 mg) con cloruro de acetilo (0,214 ml) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 20c. El residuo se concentró al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Rendimiento: 348 mg.

5 (b). 1-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-etanona

La desprotección del producto del ejemplo 34a (348 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 7b.

Rendimiento: 256 mg (en forma de una sal HCl).

10 (c). ((R)-1-Acetil-piperidin-3-il)-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

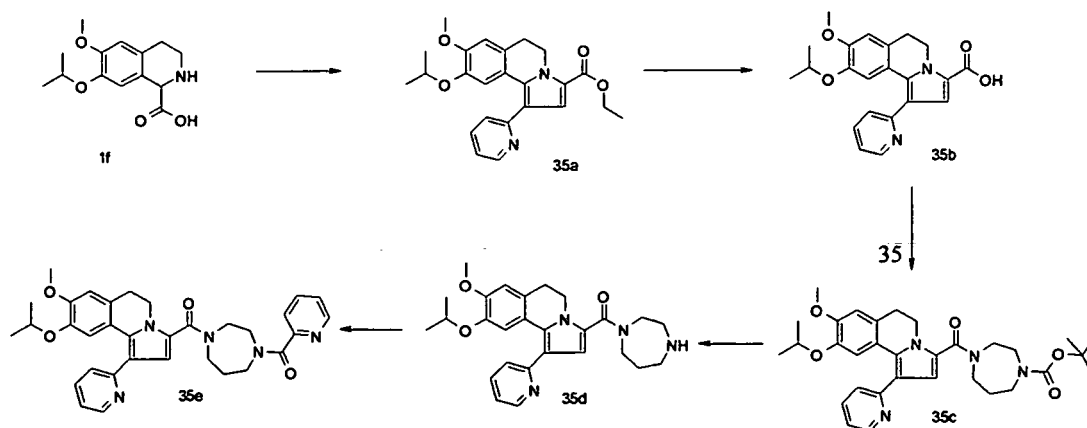
La formación de amida del producto del ejemplo 34b (175 mg) con el producto del ejemplo 1i (250 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 13. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en tolueno/acetona [100/0 → 4/6 (v/v)] como eluyente. El producto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 % → 90 %; sistema 1).

15 Rendimiento: 32 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 508,3; HPLC anal.: T_r = 18,32 min (procedimiento 1); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 251 nM.

(d). ((R)-1-Acetil-piperidin-3-il)-metil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

20 La alquilación del producto del ejemplo 34c (50 mg) con yoduro de metilo (62,3 μl) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 33d.

Rendimiento: 36,6 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 522,5; HPLC anal.: T_r = 18,45 min (procedimiento 1); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 496,0 nM



Ejemplo 35

25 (9-Isopropoxi-8-metoxi-1-piridin-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(piridina-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona; ácido trifluoro acético

(a). Éster etílico del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-piridin-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 1f (800 mg) y cloruro de etil oxalilo (0,4 ml) en THF (5 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 100 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Una mezcla del residuo y 2-etinil-piridina (340 μl) en anhídrido acético (5 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 140 °C durante 15 min. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 960 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 407,5

35 (b). Ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-piridin-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 35a (850 mg) y KOH sólido (500 mg) en etanol (15 ml) y agua (15 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de HCl (1,0 M) hasta un pH = 6-7 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

5 Rendimiento: 673 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 379,3

(c). Éster terc-butílico del ácido 4-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-piridin-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-carboxílico

10 A una solución del producto del ejemplo 35b (473 mg), DIPEA (1,0 ml) y éster terc-butílico del ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (370 µl) en diclorometano (5 ml) se le añadió HATU (950 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 75 %; TFA al 0,1 %; sistema 2).

Rendimiento: 768 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 561,5

(d). [1,4]Diazepan-1-il-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-piridin-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

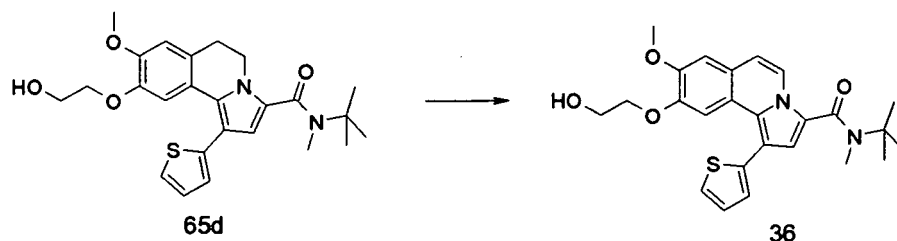
15 A temperatura ambiente, se añadió gota a gota TFA (1 ml) a una solución del producto del ejemplo 35c (768 mg) en diclorometano (9 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío.

Rendimiento: 630 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 461,3

20 (e). (9-Isopropoxi-8-metoxi-1-piridin-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(piridina-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona; ácido trifluoro acético

Una mezcla del producto del ejemplo 35d (105 mg), DIPEA (200 ml), ácido piridin-2-carboxílico (57 mg) y HATU (350 mg) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 75 %; TFA al 0,1 %; sistema 1).

25 Rendimiento: 96 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 566,5; anal. HPLC T_r = 15,08 min (procedimiento 4); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 244,0 nM.

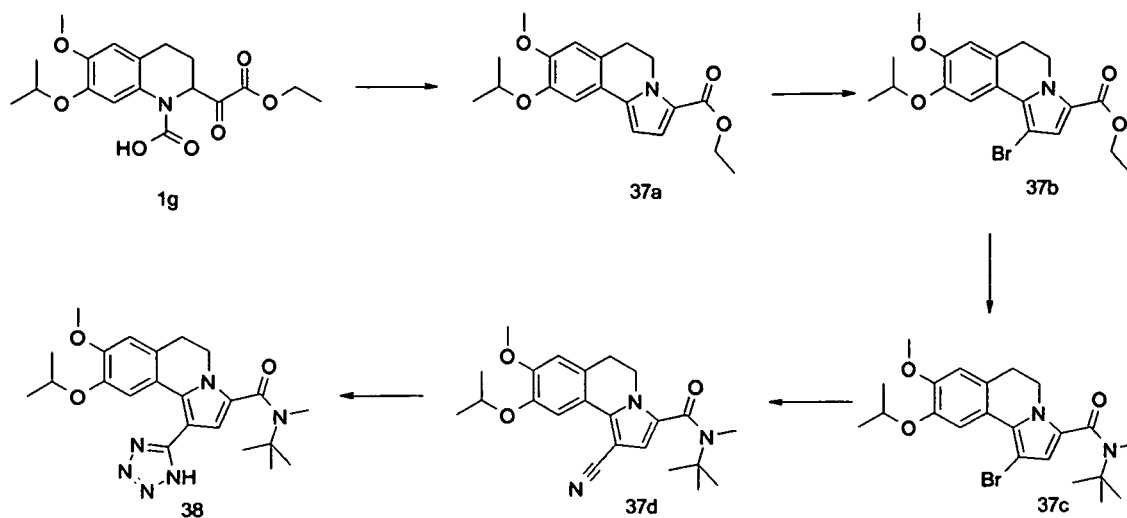


Ejemplo 36

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-hidroxi-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

30 Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (197 mg) a una solución del producto del ejemplo 65d (376 mg) en tolueno (10 ml). Después de agitar durante 7 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 → 100 %; sistema 2).

35 Rendimiento: 200 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 453,2; HPLC anal.: T_r = 15,79 min (procedimiento 11); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 2,5 nM



Ejemplo 37

Terc-butil-metil-amida del ácido 1-ciano-9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico y Terc-butil-metil-amida del ácido 1-bromo-9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

5 (a). Éster etílico del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 1 g (6,5 g) y trimetilsilil-acetileno (3,3 ml) en anhídrido acético (15 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas durante 15 min a 140 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 3/1 (v/v)] como eluyente.

10 Rendimiento: 1,8 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 330,1.

(b). Éster etílico del ácido 1-bromo-9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió N-bromosuccinimida (980 mg) a una solución del producto del ejemplo 37a (1,8 g) en DMF (20 ml). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [4/1 → 1/4 (v/v)] como eluyente.

15 Rendimiento: 1,65 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 408,1/410,1 (1:1).

(c). Terc-butil-metil-amida del ácido 1-bromo-9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió una solución acuosa de NaOH (8 ml, 2 N) a una solución del producto del ejemplo 37b (1,6 g) en etanol (50 ml). Después de agitar durante 4 h a 70 °C, la mezcla de reacción se concentró, dando un pequeño volumen, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de HCl (2 N) y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Este residuo se disolvió en DMF (10 ml) y se añadieron HATU (2,1 g), N-metil-N-terc-butil-amina (3,4 ml) y DIPEA (3,1 ml). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa sat. NH₄Cl, los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos se recogieron en acetato de etilo, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 1,76 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 409,1/412,1 (1:1); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 234,0 nM

25 (d). Terc-butil-metil-amida del ácido 1-ciano-9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 37c (485 mg), yoduro de cobre (I) (21 mg), sim-dimetiletileno diamina (236 µl) y cianuro de cobre (I) (197 mg) en NMP (10 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas durante 20 min a 200 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso sat./NH₄Cl acuoso sat. (1:1), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 1/1 (v/v)] como eluyente.

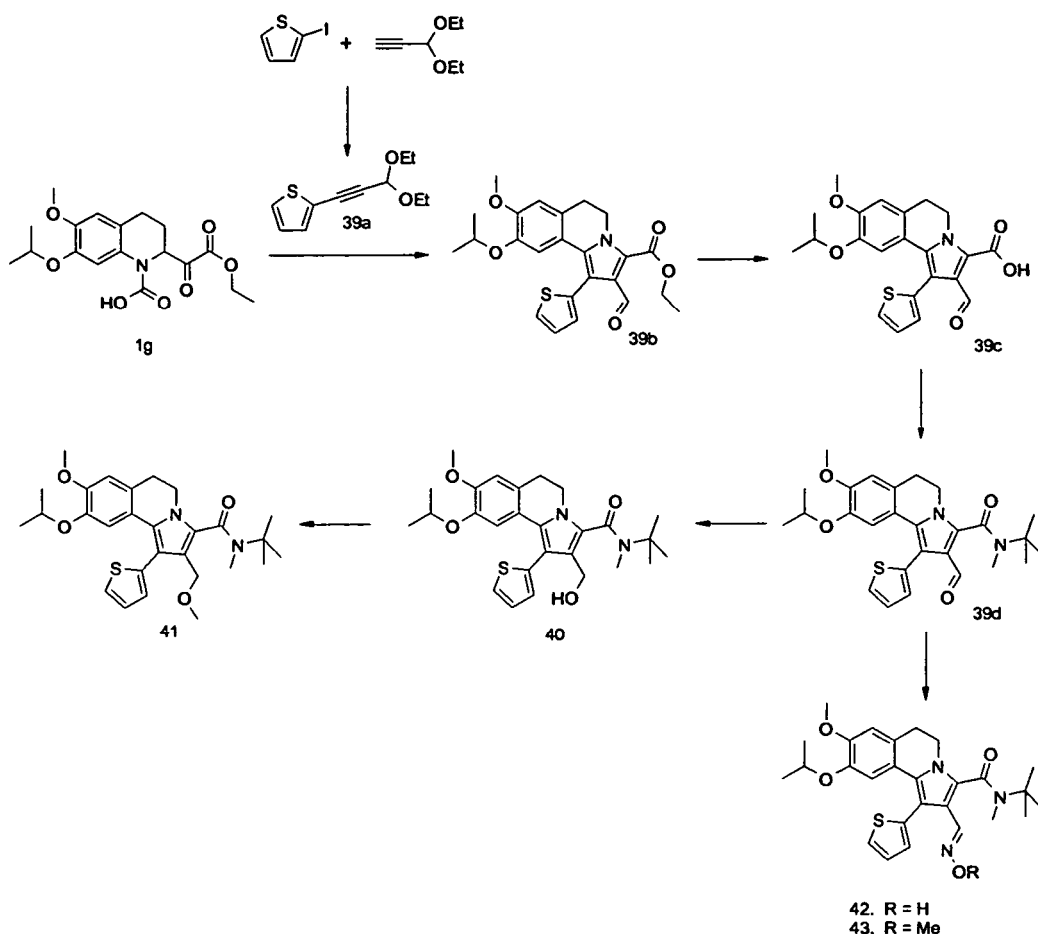
Rendimiento: 326 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 330,1; HPLC anal.: T_r = 15,88 min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 67,1 nM

Ejemplo 38

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

5 Una mezcla del producto del ejemplo 37d (22,5 mg) y azidotributilestaño (20 ml) en xileno (200 ml) se agitó a 110 °C durante 44 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía directamente sobre sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 6/4 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 9,6 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 439,3; HPLC anal.: T_r = 11,49 min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 1640,0 nM



Ejemplo 39

10 Terc-butil-metil-amida del ácido 2-formil-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). 2-(3,3-Dietoxi-prop-1-inil)-tiofeno

15 A una solución de propargilaldehído dietil acetal (405 mg) en diisopropilamina (8 ml) se le añadieron 2-yodotiofeno (1,2 g) y acetato de cobre (II) monohidrato (66,4 mg). La suspensión se lavó abundantemente con una corriente de N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (75 mg) y la mezcla de reacción se lavó de nuevo abundantemente con nitrógeno. La suspensión se agitó durante 1 h a 55 °C. Se formó un precipitado y fue necesario diluir la mezcla de reacción con diisopropilamina (6 ml) para mantener la agitación. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 17/3 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 680 mg.

20 (b). Éster etílico del ácido 2-formil-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 1 g (300 mg) y el producto del ejemplo 39a (350 mg) en anhídrido acético (6,5 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas durante 12 min a 140 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 3/2

(v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 283 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 440,2$,

(c). Ácido 2-formil-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (sal sódica)

5 Se añadió una solución acuosa de NaOH (5 ml, 2 N) a una solución del producto del ejemplo 39b (220 mg) en etanol (10 ml). Después de agitar durante 2 h a 60 °C la mezcla de reacción se concentró al vacío.

Rendimiento: 216 mg.

(d). Terc-butil-metil-amida del ácido 2-formil-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

10 Se añadieron HATU (103 mg), N-metil-N-terc-butil-amina (125 µl) y DIPEA (182 µl) a una solución del producto del ejemplo 39c (86 mg) en NMP (5 ml). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 45 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 481,2$; HPLC anal.: $T_r = 16,90$ min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 2,7$ nM

15 **Ejemplo 40**

Terc-butil-metil-amida del ácido 2-hidroximetil-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

20 Se añadió borohidruro sódico (3,6 mg) a una solución del producto del ejemplo 39d (38 mg) en metanol (5 ml). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de borohidruro sódico (3,6 mg) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 1/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 27 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 482,3$; HPLC anal.: $T_r = 14,77$ min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 8,8$ nM

Ejemplo 41

25 Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-2-metoximetil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

30 Una mezcla del producto del ejemplo 40 (20 mg), hidruro sódico (3,3 mg, dispersión al 60 % en aceite) y yodometano (13 µl) en THF (2,5 ml) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 1/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 12 mg. CL-EM: $[M+H]^+ = 497,3$; anal HPLC 20,40 min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 2,8$ nM

Ejemplo 42

35 Terc-butil-metil-amida del ácido 2-(hidroxiimino-metil)-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

40 Una mezcla del producto del ejemplo 39d (74 mg) y clorhidrato de hidroxilamina (21,5 mg) en piridina (1,5 ml) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 3/7 (v/v)] como eluyente.

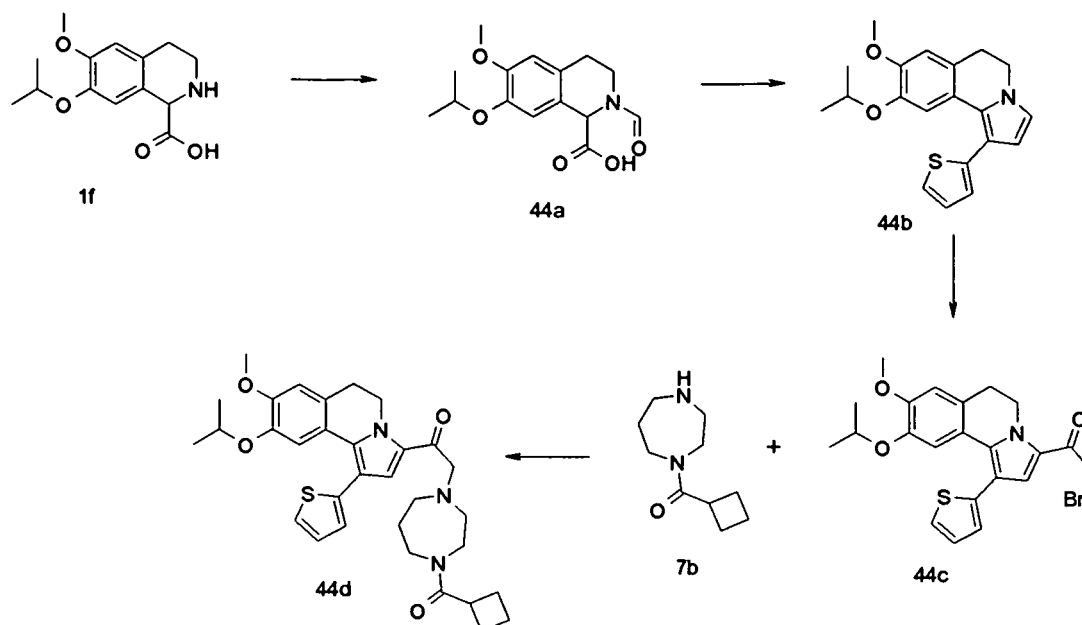
Rendimiento: 40 mg. EM: $[M+H]^+ = 496,3$; anal HPLC 15,33 min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1,2$ nM

Ejemplo 43

45 Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-2-(metoxiimino-metil)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

La formación de metoxima del producto del ejemplo 39d (76 mg) con clorhidrato de o-metilhidroxilamina (26,4 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 42.

Rendimiento: 60 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 452,1$; anal HPLC 22,60 min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 4,3$ nM



Ejemplo 44

5 2-(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-etanona

(a). Ácido 2-formil-7-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

Se añadió gota a gota anhídrido acético (8,9 ml) a una solución enfriada del producto del ejemplo 1f (5 g) disuelto en ácido fórmico (35,5 ml) a 5 °C. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [95/5 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 2,28 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 294,3$

(b). 9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolina

Una mezcla del producto del ejemplo 44a (400 mg) y 2-etiniltiofeno (134 μ l) en tetrahidrofurano/anhídrido acético = 1:1 (v/v) (10 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 140 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [7/3 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 209 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 340,2$

(c). 2-Bromo-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-etanona

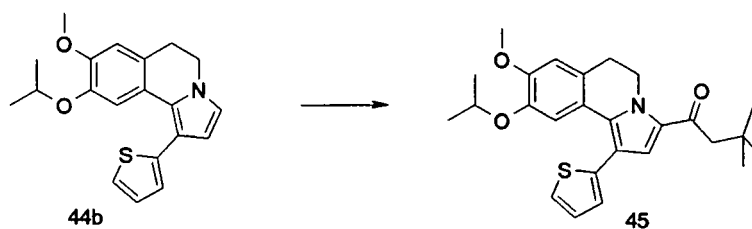
Se añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (902 μ l) a una mezcla agitada del producto del ejemplo 44b (1,17 g) en dioxano (50 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$, se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 209 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 460,0/462,0$

25 (d). 2-(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-etanona

Una mezcla del producto del ejemplo 44c (105 mg), DIPEA (200 μ l) y el producto del ejemplo 7b (125 mg) en THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 $\rightarrow$ 100 %, TFA al 0,1 %; sistema 1).

Rendimiento: 15 mg (en forma de la sal TFA). CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 562,3$; HPLC anal.: $T_r = 13,47$ (Procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1120,0$ nM

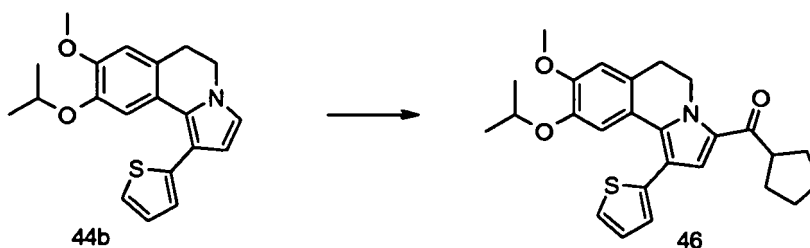


Ejemplo 45

5 1-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3,3-dimetil-butan-1-ona

Una mezcla del producto del ejemplo 44b (100 mg), cloruro de 3,3-dimetilbutirilo (102 μ l) y $AlCl_3$ (cantidad catalítica) en dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 30 $\rightarrow$ 100 %; sistema 1).

10 Rendimiento: 56 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 438,1$; HPLC anal.: $T_r = 27,07$ (Procedimiento 3); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 65,1$ nM

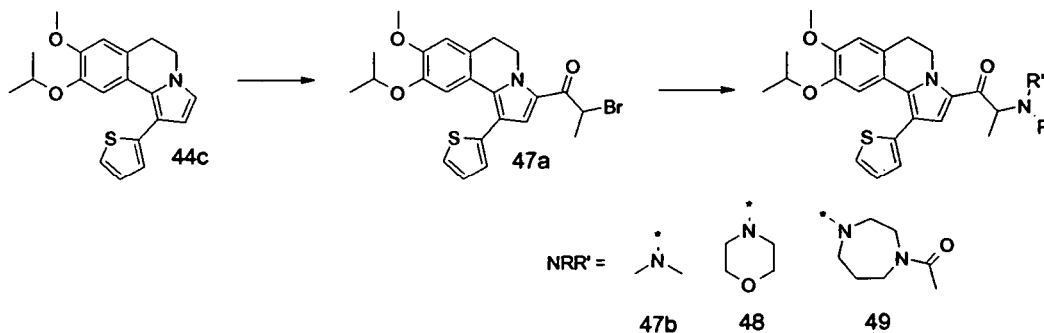


Ejemplo 46

Ciclopentil-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

15 Una mezcla del producto del ejemplo 44b (100 mg), cloruro de ciclopentanocarbonilo (90 μ l) y $AlCl_3$ (40 mg) en dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 30 $\rightarrow$ 100 %; sistema 1).

20 Rendimiento: 29 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 436,1$; HPLC anal.: $T_r = 26,71$ (Procedimiento 3); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 78,2$ nM



Ejemplo 472-Dimetilamino-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propan-1-ona(a). 2-Bromo-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propan-1-ona

- 5 Se añadió gota a gota bromuro de 2-bromopropionilo (0,625 ml) a una solución del producto del ejemplo 44b (500 mg) en dioxano (20 ml). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 700 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474/476$.

(b). 2-Dimetilamino-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propan-1-ona

- 10 Una mezcla del producto del ejemplo 47a (50 mg) y dimetilamina (0,133 ml, 40 % en peso en agua) se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 % $\rightarrow$ 90 %, TFA al 0,1 %; sistema 1).

Rendimiento: 20 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439,1$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 149,0$ nM

Ejemplo 481-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-2-morfolin-4-il-propan-1-ona

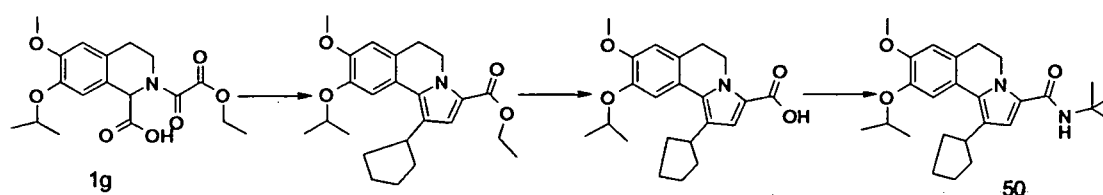
La sustitución del bromo en el producto del ejemplo 47a (68 mg) con morfolina (38 μl) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 47b.

- 20 Rendimiento: 32 mg. EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,3$; HPLC anal.: $T_r = 18,64$ (procedimiento 4); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 89,4$ nM

Ejemplo 492-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propan-1-ona

- 25 La sustitución del bromo en el producto del ejemplo 47a (75 mg) con 1-[1,4]diazepan-1-il-etanona (0,106 ml) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 47b.

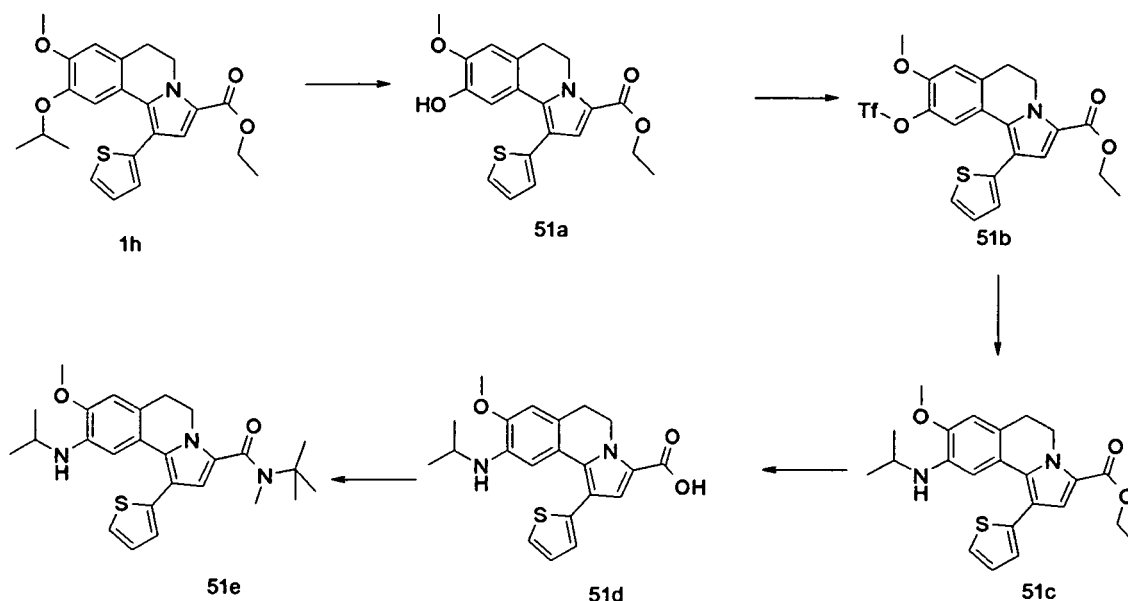
Rendimiento: 28 mg. EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536,5$; anal. HPLC: $T_r = 18,37$ (procedimiento 4); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 200,0$ nM

**Ejemplo 50**1-Ciclopentil-9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-terc-butilamida

- 30 El producto del ejemplo 1g (270 mg) y etinil-ciclopentano (100 mg) se sometieron a condiciones similares a las que se han descrito en el ejemplo 1, produciendo ácido 1-ciclopentil-9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico. El ácido (18 mg) se trató con t-butilamina en condiciones de acoplamiento de amina convencionales con HATU como se ha descrito en el ejemplo 1j. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [isopropilamina al 0 $\rightarrow$ 100 % (v/v)] como eluyente.

- 35

Rendimiento: 19 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 220,0$ nM

**Ejemplo 51**

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isopropilamino-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

5 (a). Éster etílico del ácido 9-hidroxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió gota a gota tricloruro de boro (100 ml) a una solución del producto del ejemplo 1h (51,2 g) en diclorometano (400 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [30 → 50 % (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 44,3 g.

(b). Éster etílico del ácido 8-metoxi-1-tiofen-2-il-9-trifluorometanosulfonilo-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometano sulfónico (982 µl) a una solución del producto del ejemplo 51a (716 mg) en piridina (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de HCl (1 N). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 875 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 502,1

20 (c). Éster etílico del ácido 9-isopropilamino-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 51b (100 mg), isopropilamina (42 µl), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (5 mg), fosfato potásico tribásico (130 mg) y 2-(di-t-butilfosfina)bifenilo (10 mg) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/1 (v/v)].

25 Rendimiento: 73 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 411,1

(d). Ácido 9-isopropilamino-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

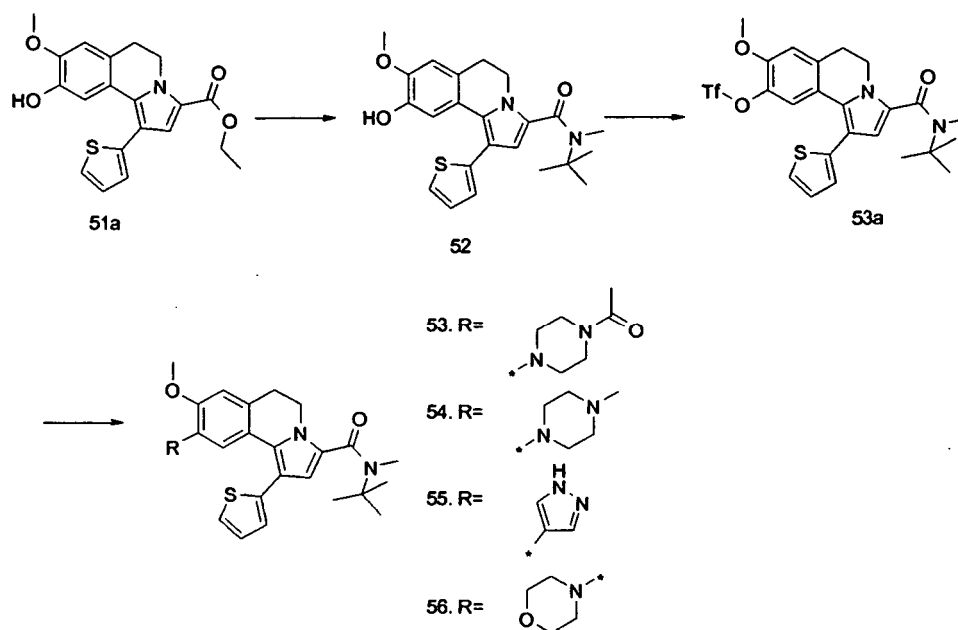
Una mezcla del producto del ejemplo 51c (73 mg) y KOH (exceso) en metanol/agua [1/1 (2 ml)] se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con una solución ac. de ácido cítrico (1 M) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

30 Rendimiento: 58 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 383,2

(e). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isopropilamino-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 51d (58 mg), DIPEA (79 μ l), HATU (86 mg) y N-metil-N-terc-butil-amina (187 μ l) en diclorometano (3 ml) se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 $\rightarrow$ 90 %; sistema 1).

Rendimiento: 29,7 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 452,3$; anal HPLC: $T_r = 6,99$ min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 4,2$ nM

10 **Ejemplo 52**Terc-butil-metil-amida del ácido 9-hidroxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió cloruro de etil magnesio (50,8 ml, 2 M en THF) a una solución de N-metil-N-terc-butil-amina (13,4 ml) en THF seco (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución del producto del ejemplo 51a (7,5 g) en THF seco (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa sat. de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en éter.

Rendimiento: 6,2 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 411,2$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 356,0$ nM

Ejemplo 5320 Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(4-acetil-piperazin-1-il)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico(a). 3-(terc-Butil-metil-carbamoil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

La síntesis de 3-(terc-butil-metil-carbamoil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico 53a se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 51b, partiendo de 52 (6,2 g).

Rendimiento: 7,45 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 543,1$

(b). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(4-acetil-piperazin-1-il)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

30 La reacción del producto del ejemplo 53a (100 mg) con 1-acetilpiperazina (60 mg) se realizó de acuerdo con el

procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 51c.

Rendimiento: 22 mg. EM-IEN $[M+H]^+ = 521,5$; HPLC anal.: $T_r = 8,71$ min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 678,0$ nM

Ejemplo 54

5 Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(4-metil-piperazin-1-il)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

La sustitución del resto triflato en el producto del ejemplo 53a (100 mg) con 1-metilpiperazina (46 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 51c.

10 Rendimiento: 38 mg. EM-IEN $[M+H]^+ = 493,5$; HPLC anal.: $T_r = 27,45$ min (procedimiento 12); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 455,0$ nM

Ejemplo 55

15 Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una solución del producto del ejemplo 53a (25,5 mg) en DME (2 ml) se roció con nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,5 mg) y la solución se roció de nuevo con nitrógeno. Después, se añadieron K_2CO_3 (25,5 mg), pinacol éster del ácido 1H-pirazol-4-borónico (26,8 mg) y agua (200 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 $\rightarrow$ 90 %, TFA al 0,1 %; sistema 1).

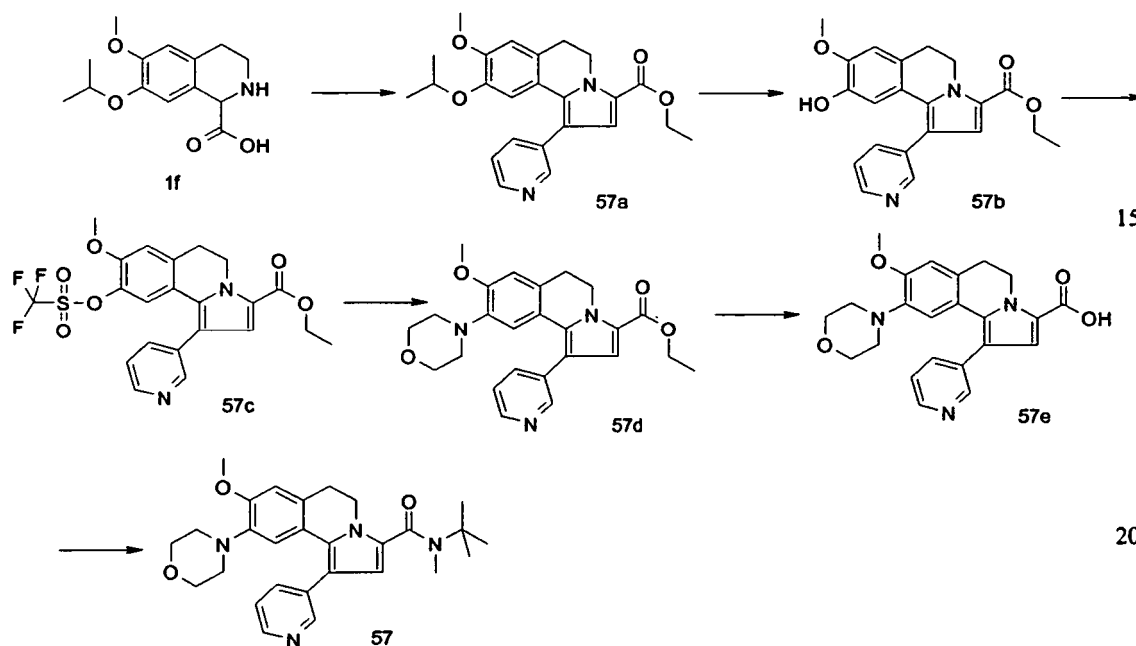
20 Rendimiento: 10 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 561,2$ HPLC anal.: $T_r = 36,38$ min (procedimiento 12); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1,1$ nM

Ejemplo 56

25 Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-morfolin-4-il-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

La sustitución del producto del ejemplo 53a (274 mg) con morfolina (110 μ l) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 51c.

Rendimiento: 65 mg. CL/EM-IEN $[M+H]^+ = 480,3$ HPLC anal.: $T_r = 12,89$ min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 15,7$ nM



Ejemplo 57

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-morfolin-4-il-1-piridin-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico; ácido trifluoro acético

(a). Éster etílico del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-piridin-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 5 La síntesis de éster etílico del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-piridin-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (57a) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 35a, partiendo de 1f (1,5 g) y 3-etinil-piridina.

Rendimiento: 2,08 g. EM-IEN: [M+H]⁺ = 407,4

(b). Éster etílico del ácido 9-hidroxi-8-metoxi-1-piridin-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 10 La síntesis de éster etílico del ácido 9-hidroxi-8-metoxi-1-piridin-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (57b) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 51a, partiendo de 57a (634 mg).

Rendimiento: 613 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 365,2

(c). Éster etílico del ácido 8-metoxi-1-piridin-3-il-9-trifluorometanosulfoniloxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 15 Una mezcla del producto del ejemplo 57b (220 mg), Cs₂CO₃ (787 mg) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (647 mg) en DMF (10 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

- 20 Rendimiento: 140 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 497,1

(d). Éster etílico del ácido 8-metoxi-9-morfolin-4-il-1-piridin-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 25 Una mezcla del producto del ejemplo 57c (140 mg), morfolina (61 µl), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (cantidad catalítica), fosfato potásico tribásico (180 mg) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (cantidad catalítica) en DME (1 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 150 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:3 → 0:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 101 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 434,4

(e). Ácido 8-metoxi-9-morfolin-4-il-1-piridin-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

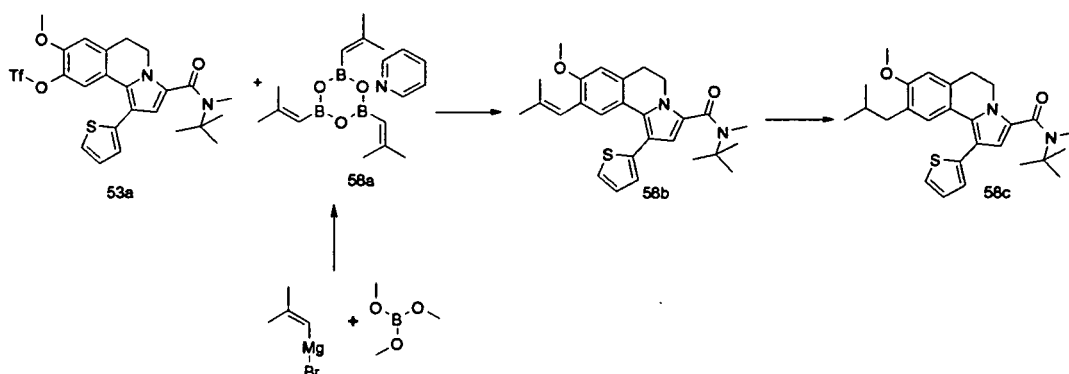
- 30 Una mezcla del producto del ejemplo 57d (101 mg), KOH sólido en etanol (3 ml) y agua (3 ml) se agitó a 78 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico (0,5 M) hasta pH = 5-6 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 92 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 406,1

(f). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-morfolin-4-il-1-piridin-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico; ácido trifluoro acético

- 35 Se añadió HATU (129 mg) a una solución del producto del ejemplo 57e (92 mg), DIPEA (198 µl) y N-metil-N-terc-butil-amina (54 µl) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 100 %; TFA al 0,1 %; sistema 1).

- 40 Rendimiento: 46 mg. Anal. HPLC T_r = 17,90 min (procedimiento 12)); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 276 nM



Ejemplo 58

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isobutil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico y Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). 2,4,6-Tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxano piridina

Se añadió gota a gota bromuro de 2-metil-1-propenilmagnesio en THF (536 ml, 0,5 M) a una solución de borato de trimetilo (54 ml) en THF (320 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución acuosa al HCl (2 N) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 4 con una solución acuosa de HCl (2 N). La mezcla de reacción se extrajo con éter y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en piridina (80 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la residual piridina se retiró por co-evaporación con tolueno. El residuo se secó a temperatura ambiente al vacío (3 mm) durante 1 h.

Rendimiento: 27,5 g.

(b). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

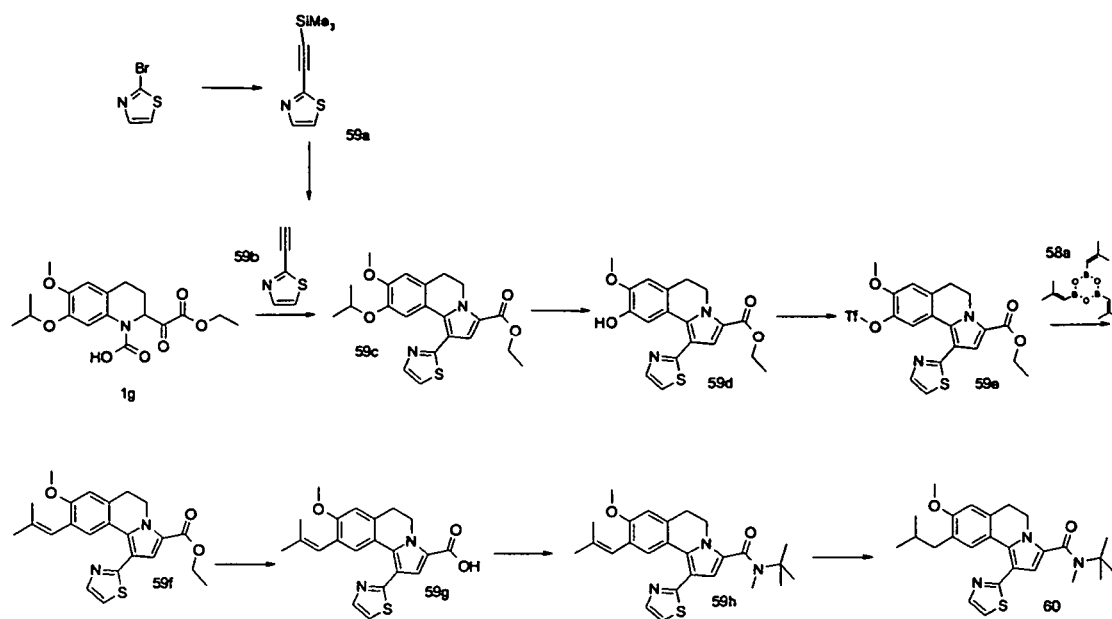
Una solución del producto del ejemplo 53a (5,39 g) en DME (150 ml) se roció con nitrógeno durante 2 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (585 mg) y la solución se roció de nuevo con nitrógeno (g) durante 2 min seguido de la adición del producto del ejemplo 58a (4,98 g), K₂CO₃ (2 g) y agua (30 ml). La reacción se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [0 → 50 % (v/v)].

Rendimiento: 3 g. CL/EM-IEN [M+H]⁺: 449,2; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 0,7 nM.

(c). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isobutil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (20 mg) a una solución del producto del ejemplo 58b (40 mg) en acetato de etilo (4 ml) y metanol (4 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío.

Rendimiento: 37 mg. CL/EM-IEN [M+H]⁺: 451,2; HPLC anal.: T_r = 31,03 min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 4,3 nM



Ejemplo 59

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

5 (a). 2-Trimetilsilaniletinil-tiazol

A 50 °C, se añadió 2-bromotiazol (3 ml, recién destilado) a una solución de Pd(PPh₃)₄ (462 mg), Cu(OAc)₂ (429 mg) y etinil trimetilsilano (10,5 ml) en diisopropil amina (200 ml, rociado con nitrógeno). Después de agitar durante 2 h a 50 °C, la mezcla de reacción se filtró sobre decalite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en tolueno/acetato de etilo [9/1 (v/v)] como eluyente.

10 Rendimiento: 1,1 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 182,1

(b). 2-Etinil-tiazol

Se añadió una solución acuosa de KOH (0,5 ml, 0,1 N) a una solución del producto del ejemplo 59a (1,1 g) en metanol (5 ml). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, dando un pequeño volumen. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 650 mg.

(c). Éster etílico del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 59b (650 mg) y el producto del ejemplo 1 g (1,46 g) en anhídrido acético (10 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas durante 15 min a 140 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en heptano/acetato de etilo [9/1 → 7/3 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 580 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 413,1

(d). Éster etílico del ácido 9-hidroxi-8-metoxi-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

A 0 °C, se añadió gota a gota tricloruro de boro (2,52 ml) a una solución del producto del ejemplo 59c (520 mg) en diclorometano (12 ml). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 478 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 371,2

30 (e). Éster etílico del ácido 8-metoxi-1-tiazol-2-il-9-trifluorometanosulfonilo-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]-metanosulfonamida (901 mg), Cs_2CO_3 (822 mg) y el producto del ejemplo 59d (467 mg) en DMF (25 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en heptano/acetato de etilo [7/3 $\rightarrow$ 3/2 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 601 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503,2$.

(f). Éster metílico del ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg), K_2CO_3 (60 mg), el producto del ejemplo 58a (194 mg) y el producto del ejemplo 59e (200 mg) en DME (3 ml, rociado con nitrógeno) se agitó durante 18 h a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en heptano/acetato de etilo [7/3 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 127 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409,2$

(g). Ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió una solución acuosa de NaOH (4 ml, 1 N) a una solución del producto del ejemplo 59f (127 mg) en etanol (8 ml). Después de agitar durante 2 h a 60 °C, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (2 M), agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 117 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381,3$,

(h). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadieron HATU (175 mg), N-metil-N-terc-butil-amina (55 μl) y DIPEA (0,286 ml) a una solución del producto del ejemplo 59 g (117 mg) en DMF (5 ml). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, una solución acuosa de HCl (2 N), agua, una solución acuosa sat. de NaHCO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 % $\rightarrow$ 90 %; sistema 1).

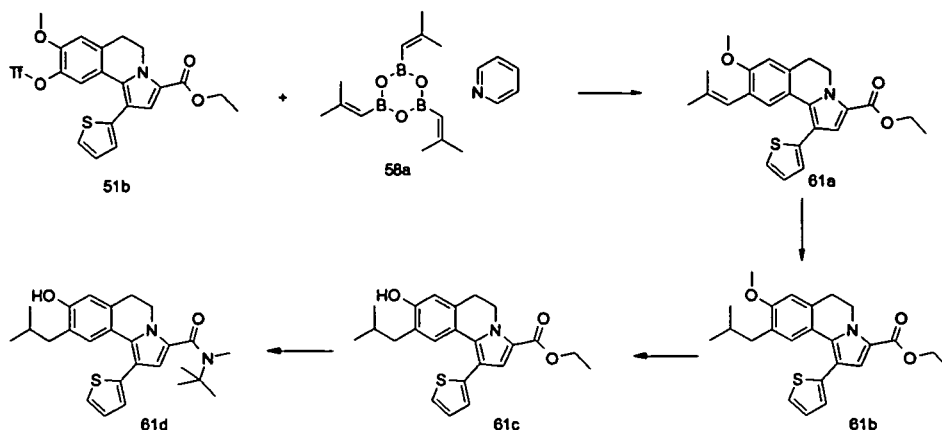
Rendimiento: 63 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450,3$; HPLC anal.: $T_r = 20,41$ min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 2,6$ nM

Ejemplo 60

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isobutil-8-metoxi-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 59h (55 mg) y paladio sobre carbono activado (6 mg) se agitó durante 18 h en una atmósfera de hidrógeno en un aparato Parr. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 % $\rightarrow$ 90 %; sistema 1).

Rendimiento: 50 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,3$; HPLC anal.: $T_r = 22,92$ min (procedimiento 5); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 19,0$ nM



Ejemplo 61

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-hidroxi-9-isobutil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico(a). Éster etílico del ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una solución del producto del ejemplo 51b (0,7 g) en DME (20 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (82 mg). La solución se roció de nuevo con nitrógeno durante 1 min seguido de la adición del producto del ejemplo 58a (0,7 g), K₂CO₃ (0,3 g) y agua (4 ml). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. Posteriormente, se añadió más cantidad del producto del ejemplo 58a (200 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 85 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [0 → 40 % (v/v)].

Rendimiento: 519 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 408,2

(b). Éster etílico del ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (25 mg) a una solución del producto del ejemplo 61 a (155 mg) en acetato de etilo (4 ml) y metanol (4 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3,2 bar de presión) a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [0 → 40 % (v/v)].

Rendimiento: 102 mg.

(c). Éster etílico del ácido 8-hidroxi-9-isobutil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

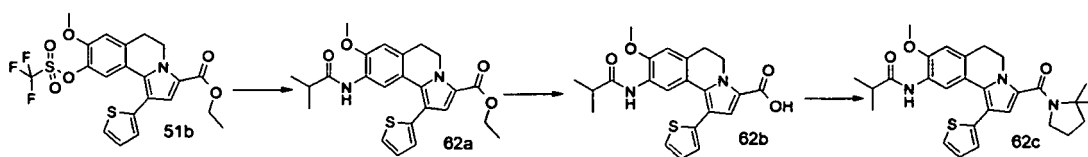
Se añadió tribromuro de boro (118 µl) a -20 °C a una solución del producto del ejemplo 61b (100 mg) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a -20 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se inactivó con metanol y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [0 → 50 % (v/v)].

Rendimiento: 48 mg.

(d). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-hidroxi-9-isobutil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió lentamente cloruro de etil magnesio (419 ml, 25 % en peso en THF) a una solución de N-metil-N-terc-butil-amina (146 ml) en THF (5 ml). Después de agitar durante 1 h a 75 °C, se añadió gota a gota el producto del ejemplo 61c (48 mg) disueltos en THF (2 ml). Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción enfriada se vertió en una solución acuosa sat. de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 % → 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 32 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 437,2; HPLC anal.: T_r = 23,06 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 5,2 nM

**Ejemplo 62**N-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-iso-butiramida(a). Éster etílico del ácido 9-isobutirilamino-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 51b (1 g), isobutiramida (347 mg), Cs₂CO₃ (1,9 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (196 mg) y Pd₂(dba)₃ (310 mg) en dioxano (15 ml, rociado con nitrógeno) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas durante 1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [100/0 → 7/3 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 460 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 439,2,

(b). Ácido 9-isobutirilamino-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

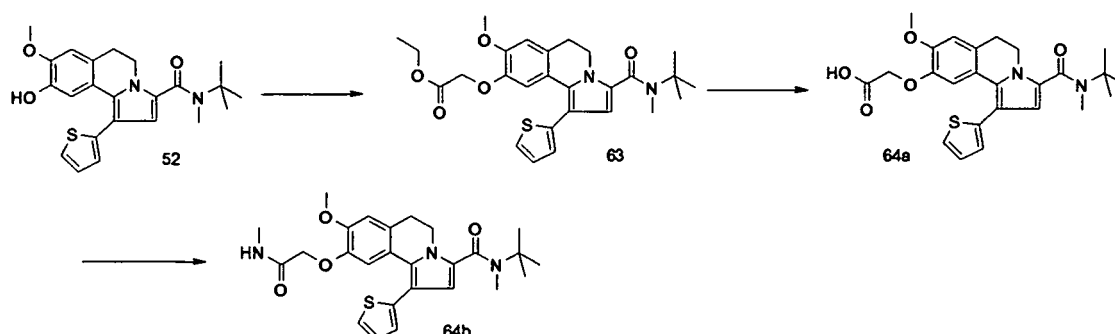
Se añadió KOH (588 mg) a una solución del producto del ejemplo 62a (460 mg) en etanol/agua (24 ml, 2/1 (v/v)). Después de agitar durante 1,5 h a 80 °C, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

5 Rendimiento: 462 mg.

(c). N-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-isobutiramida

10 Se añadieron HATU (66 mg), 2,2-dimetilpirrolidina (50 mg) y DIPEA (0,120 ml) a una solución del producto del ejemplo 62b (30 mg) en diclorometano (3 ml). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 17 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 492,3; HPLC anal.: T_r = 17,90 min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 3,7 nM



15

Ejemplo 63

Éster etílico del ácido [3-(terc-butil-metil-carbamoil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético

20 Una mezcla del producto del ejemplo 52 (250 mg), éster etílico del ácido bromo-acético (81 µl) y Cs₂CO₃ (595 mg) en DMF (10 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl (0,5 M) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 270 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 497,1; LC/MS T_r = 4,60 min; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 252,0 nM

25 Ejemplo 64

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-metilcarbamoilmetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Ácido [3-(terc-butil-metil-carbamoil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acético

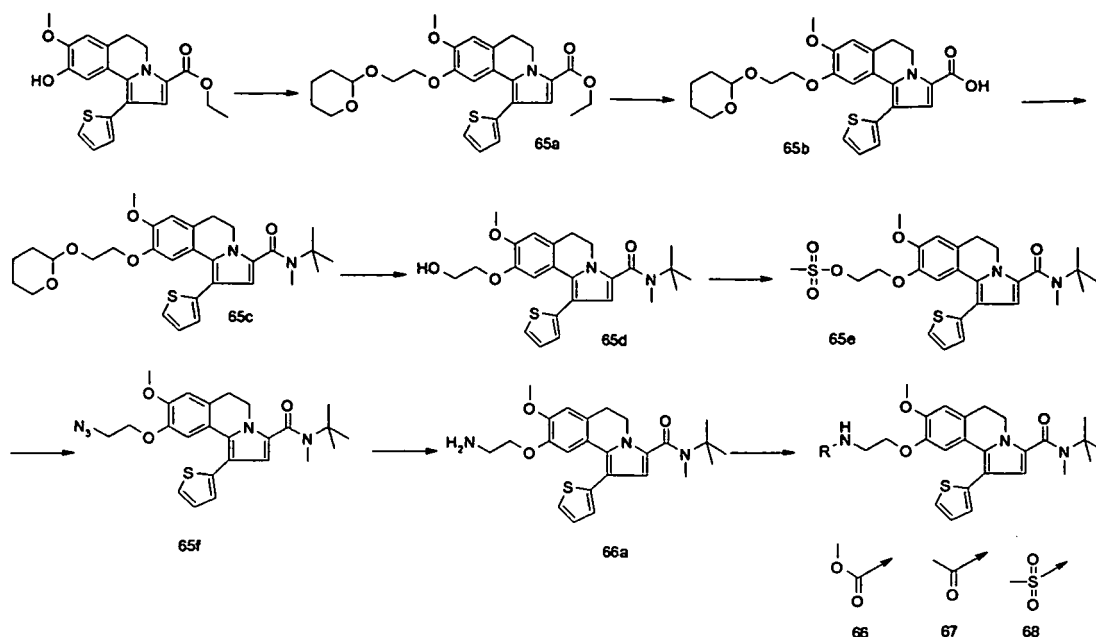
30 Una mezcla del producto del ejemplo 63 (150 mg) y KOH sólido (51 mg) en etanol (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 78 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl (1,0 M) hasta pH = 1-2 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 119 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 469,0

35 (b). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-metilcarbamoilmetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 64a (50 mg), DIPEA (93 µl), HATU (61 mg) y clorhidrato de metilamina (5,3 mg) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de HCl (0,5 M) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 → 100 %, sistema 1).

Rendimiento: 28 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 482,5$; HPLC anal.: $T_r = 11,73$ min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 3,1$ nM



Ejemplo 65

- 5 Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-azido-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-1-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico, terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico, terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-hidroxi-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico y 2-[3-(terc-butil-metil-carbamoyl)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-etil éster del ácido metanosulfónico

- 10 (a). Éster etílico del ácido 8-metoxi-9-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 51a (600 mg), Cs_2CO_3 (1,32 g) y 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidropirano (294 μ l) en DMF (15 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. A temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 731 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 498,3$

- (b). Ácido 8-metoxi-9-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 20 Una mezcla del producto del ejemplo 65a (731 mg) y KOH sólido (250 mg) en etanol (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a 78 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico (2 M) hasta pH = 5-6 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 682 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 468,1$

- 25 (c). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 65b (682 mg), DIPEA (1,27 ml), N-metil-N-terc-butil-amina (348 μ l) y HATU (827 mg) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

- 30 Rendimiento: 726 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 539,5$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 102,0$ nM

- (d). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-hidroxi-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-

carboxílico

- 5 Se añadió gota a gota una solución acuosa de HCl (2 ml, 5 M) a una mezcla del producto del ejemplo 65c (716 mg) en metanol (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:2 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 414 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 455,0; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 1,3 nM

(e). 2-[3-(Terc-butil-metil-carbamoyl)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxil-etil éster del ácido metanosulfónico

- 10 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (85 µl) a una mezcla del producto del ejemplo 65d (414 mg) y trietilamina (380 µl) en diclorometano (25 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:2 (v/v)] como eluyente.
- 15 Rendimiento: 465 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 533,0; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 15 nM

(f). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-azido-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 20 Una mezcla del producto del ejemplo 65e (250 mg) y azida sódica (92 mg) en DMF (15 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 210 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 480,0; HPLC anal.: T_r = 24,73 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 7,1 nM

Ejemplo 66

- 25 Éster metílico del ácido {2-[3-(terc-butil-metil-carbamoyl)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxil-etil}-carbámico

(a). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-amino-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 30 Una mezcla del producto del ejemplo 65f (210 mg), trifenilfosfina unida a polímero (290 mg; carga de 3 mmol/g de resina), agua (1 ml) en THF (5 ml) y diclorometano (5 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con diclorometano y metanol. El filtrado se concentró al vacío, se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 197 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 454,1

- 35 (b). Éster metílico del ácido {2-[3-(terc-butil-metil-carbamoyl)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxil-etil}-carbámico

Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (15 µl) a una mezcla del producto del ejemplo 66a (66 mg) y DIPEA (76 µl) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de HCl (0,5 M) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 → 100 %; sistema 1).

- 40 Rendimiento: 42 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 512,5; HPLC anal.: T_r = 15,50 min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 31,3 nM

Ejemplo 67

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-acetilamino-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 45 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (13 µl) a una mezcla del producto del ejemplo 66a (66 mg) y DIPEA (76 µl) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de HCl (0,5 M) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 → 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 49 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 496,3; HPLC anal.: T_r = 10,67 min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc)

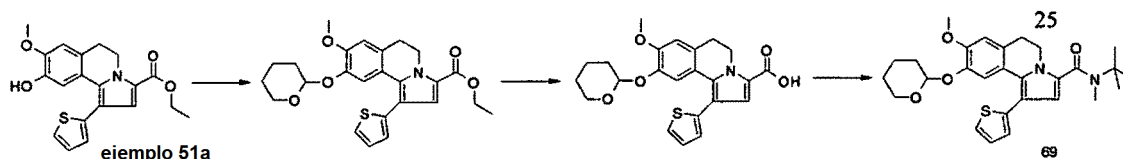
CE₅₀ = 36,5 nM

Ejemplo 68

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 5 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (15 µl) a una mezcla del producto del ejemplo 66a (66 mg) y DIPEA (76 µl) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de HCl (0,5 M) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 → 100 %; sistema 1).

10 Rendimiento: 49 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 532,5; HPLC anal.: T_r = 13,94 min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc)
CE₅₀ = 16,0 nM



Ejemplo 69

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 15 (a). Éster etílico del ácido 8-metoxi-9-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

A 0 °C, se añadieron 2,3-dihidropirano (50 µl) y p-toluenosulfonato de piridinio (cantidad catalítica) a una solución del producto del ejemplo 51a (100 mg) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 100 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 454,0

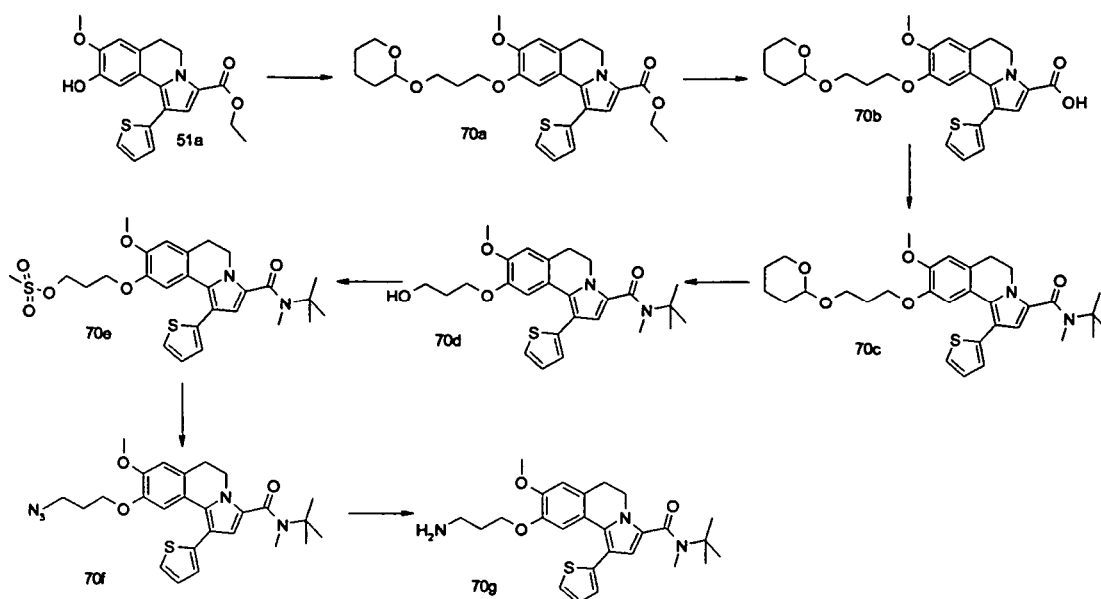
(b). Ácido 8-metoxi-9-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 25 Una mezcla del producto del ejemplo 69a (100 mg) y KOH sólido (37 mg) en etanol (4 ml) y agua (4 ml) se agitó a 78 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó a pH = 5 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 100 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 426,3

(c). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 30 Una mezcla del producto del ejemplo 69b (100 mg), DIPEA (205 µl), N-metil-N-terc-butil-amina (56 µl) y HATU (134 mg) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

35 Rendimiento: 85 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 495,5; T_r de HPLC anal.: 23,59 min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc)
CE₅₀ = 6,9 nM



Ejemplo 70

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-amino-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico, terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propoxi]-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico, terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-hidroxi-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico, 3-[3-(terc-butil-metil-carbamoyl)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propil éster del ácido metanosulfónico y terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-azido-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico.

(a) éster etílico del ácido 8-metoxi-9-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 51a (1,31 g), K_2CO_3 (12,3 g) y 2-(1-bromo-3-propoxi)-tetrahidropirano (1,21 ml) en DMF (45 ml) se agitó durante 2 h a 60 °C y durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,83 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 512,1$,

(b). Ácido 8-metoxi-9-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió KOH (1 g) a una solución del producto del ejemplo 70a (1,83 g) en etanol/agua (60 ml, 1/1 (v/v)). Después de agitar durante 1 h a 80 °C, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,63 g.

(c). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propoxi]-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadieron HATU (1,93 g), N-metil-N-terc-butilamina (2,02 ml) y DIPEA (2,79 ml) a una solución del producto del ejemplo 70b (1,63 g) en DMF (20 ml). Después de agitar durante 2 h a 50 °C, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 6/4 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 1,9 g. EM-IEN: $[M+H]^+ = 553,1$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 155,0$ nM

(d). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-hidroxi-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 70c (1,83 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (942 mg) en metanol (30 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con

una solución acuosa sat. de NaHCO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [100/0 $\rightarrow$ 0/100 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 1,28 g. EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469,2$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 1,3$ nM

5 (e). 3-[3-(Terc-butil-metil-carbamoyl)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-propil éster del ácido metanosulfónico

Se añadieron cloruro de mesilo (0,99 ml) y trietilamina (0,443 ml) a una solución del producto del ejemplo 70d (500 mg) en diclorometano (25 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [100/0 $\rightarrow$ 1/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 503 mg. EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 547,1$

15 (f). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-azido-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

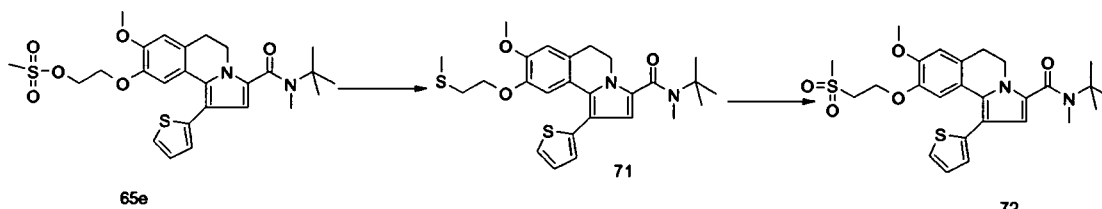
Se añadió azida sódica (179 mg) a una solución del producto del ejemplo 70e (503 mg) en DMF (25 ml). Después de agitar durante 2 h a 90 °C, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 452 mg. EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494,1$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 10,9$ nM

20 (g). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-amino-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadieron agua (3 ml) y trifenilfosfina unida a polímero (613 mg; carga de 3 mmol/g de resina) a una solución del producto del ejemplo 70f (454 mg) en THF/diclorometano (30 ml, 1/1 (v/v)). Después de agitar durante 18 h a 40 °C, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío.

Rendimiento: 442 mg. EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468,2$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 111,0$ nM



Ejemplo 71

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(2-metilsulfanil-etoxi)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 65e (124 mg) y metil sulfuro sódico (32 mg) en DMF (5 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:2 (v/v)] como eluyente.

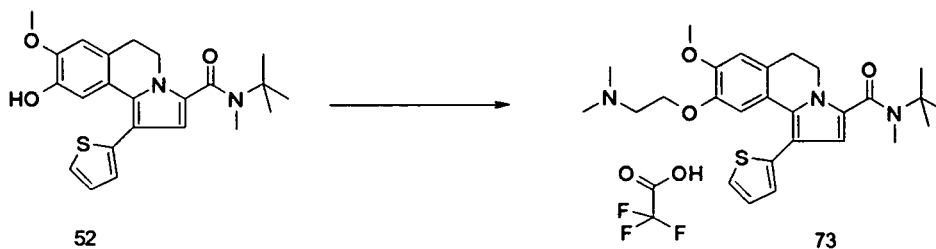
Rendimiento: 97 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485,2$; anal. HPLC $T_r = 22,30$ min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 26,3$ nM

Ejemplo 72

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-metanosulfonil-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

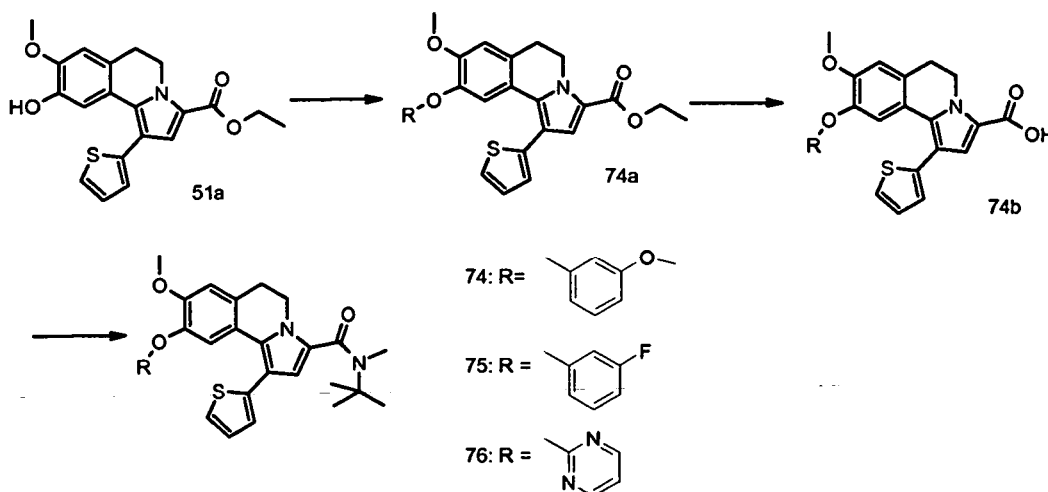
Una mezcla del producto del ejemplo 71 (30 mg) y ácido 3-cloroperbenzoico (45,8 mg) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 $\rightarrow$ 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 12 mg. EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,5$; HPLC anal.: $T_r = 15,23$ min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc)

CE₅₀ = 16,9 nM**Ejemplo 73**

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-dimetilamino-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico; ácido trifluoro acético

- 5 Una mezcla del producto del ejemplo 52 (50 mg), Cs₂CO₃ (120 mg) y (2-cloroetil)-dimetil-amina (20 mg) en DMF (5 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 100 %; TFA al 0,1 %; sistema 1).
- 10 Rendimiento: 42 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 482,5; HPLC anal.: T_r = 11,98 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 118 nM

**Ejemplo 74**

N-terc-butil-8-metoxi-9-(3-metoxifenoxi)-N-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida

- 15 (a). 8-Metoxi-9-(3-metoxifenoxi)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]iso-quinolin-3-carboxilato de etilo
- Una mezcla del producto del ejemplo 51a (150 mg), ácido 3-metoxifenil borónico (140 mg), diclorometano (2,5 ml), Cu(OAc)₂ (80 mg), piridina (250 µl), 4 Å mol de tamices (2 g) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, una solución acuosa sat. de NH₄Cl y acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se filtró a través de Hyflo y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de una columna corta de sílice usando heptano/acetato de etilo como eluyente.
- 20 Rendimiento: 160 mg. F_r de TLC = 0,55 (1/1 de heptano/acetato de etilo); RMN ¹H (DMSO-d₆) 3,70 (s, 3, OCH₃), 3,78 (s, 3, OCH₃), 3,10 (t, 2, C(6)H₂), 4,55 (t, 2, C(5)H₂), 6,85 (s, 1, H(3)); CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 476.
- (b). Ácido 8-metoxi-9-(3-metoxifenoxi)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]iso-quinolin-3-carboxílico
- 25 Una mezcla del producto del ejemplo 74a (160 mg), dioxano (2 ml), agua (2 ml) y 100 mg de KOH (100 mg) se calentó a 100 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró, dando un pequeño volumen al vacío y se acidificó con ácido cítrico ac. (1 M) a pH 3-4. El producto que precipitó en forma de un material cristalino de color

blanco, se secó al vacío (50 °C).

Rendimiento: 120 mg. P.f.: 172-174 °C (descomp.); F_r de TLC = 0,15 (1/1 de heptano/acetato de etilo); CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 448$.

(c). N-terc-butil-8-metoxi-9-(3-metoxifenoxi)-N-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida.

- 5 Una mezcla del producto del ejemplo 74b (120 mg), N-etilmorfolina (120 μ l), 120 ml de N-metil-N-terc-butilamina (120 μ l), 1 ml de DMF (1 ml), HOBt (20 mg) y TBTU (160 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una solución acuosa sat. de NH_4Cl . La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo como eluyente.
- 10 Rendimiento: 75 mg. P.f.: 176-177 °C; F_r de TLC = 0,53 (heptano/acetona 1/1); CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 517$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 203,0$ nM

Ejemplo 75

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-fluoro-fenoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 15 (a) 9-(3-Fluorofenoxi)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-a]iso-quinolin-3-carboxilato de etilo

Este producto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 74a, partiendo del producto del ejemplo 51a.

P.f.: 139-140 °C; F_r de TLC = 0,60 (hept/acetato de etilo 1/1); CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 446$.

(b) Ácido 9-(3-fluorofenoxi)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico.

- 20 Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 75a (130 mg) de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 74b.

Rendimiento: 100 mg. P.f.: 179-183 °C (descarb.); F_r de TLC = 0,15 (1/1 de heptano/acetato de etilo); CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 436$.

- 25 (c) Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-fluoro-fenoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico.

Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 75b (200 mg) de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 74c.

- 30 Rendimiento: 120 mg. P.f.: 158-159 °C; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 6,38 (s, 1H, H2), 6,96 (s, 1H, H7), 7,18 (s, 1H, H10), 7,38 (dd, 1H, tiofeno), 6,98 (dd, 1H, tiofeno), 6,92 (m, 1H, tiofeno), 7,30, 6,85, 6,62 (m, 4H, 4F-Phe), 3,75 (s, 3H, OCH3), 4,18 (t, 2H, H6), 3,05 (m, 5H, H6 + NMe), 1,41 (s, 9H, terc-butilo); CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 505,5$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 16,3$ nM

Ejemplo 76

N-terc-butil-8-metoxi-N-metil-9-(pirimidin-2-iloxi)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida

(a). 8-Metoxi-9-(pirimidin-2-iloxi)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo.

- 35 Una mezcla del producto del ejemplo 51a (100 mg), 2-bromopirimidina (50 mg), Cs_2CO_3 (300 mg), polvo de Cu (9 mg) en DMF (2 ml) se calentó usando irradiación por microondas a 140 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa sat. de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se pasó a través de un lecho corto de sílice (diclorometano/acetato de etilo) y se trituró con diisopropil éter, proporcionando cristales de color blanco.
- 40

Rendimiento: 145 mg. F_r de TLC = 0,20 (1/1 de heptano/acetato de etilo) Material de partida de F_r de TLC = 0,40; P.f.: 163-164 °C; CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 448$.

(b). Ácido 8-metoxi-9-(pirimidin-2-iloxi)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

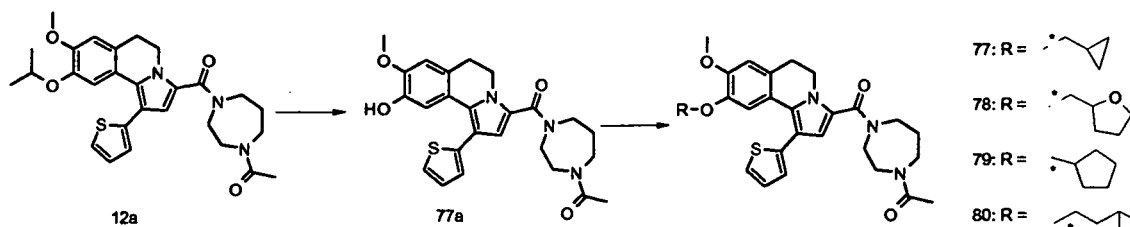
- 45 Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 76a (140 mg) de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 74b.

Rendimiento: 95 mg. F_r de TLC = 0,30 (1/1 de diclorometano/acetona v/v); P.f.: 227 °C.

(c) N-terc-butil-8-metoxi-N-metil-9-(pirimidin-2-iloxi)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida

Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 76b (90 mg) de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 74c.

Rendimiento: 65 mg. P.f.: 164-165 °C; F_r de TLC = 0,45 (1/1 de heptano/acetona); CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 489,3$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 18,9$ nM



Ejemplo 77

1-[4-(9-Ciclopropilmetoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]iso-quinolin-3-carbonil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-etanona

(a) 1-[4-(9-Hidroxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-etanona.

A una solución del producto del ejemplo 12a (315 mg) en diclorometano (20 ml) se le añadió a -10 °C una solución de tricloruro de boro (5 ml, 1 M en diclorometano). La reacción se completó después de 15 min y se interrumpió mediante la adición de agua. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetona/éter.

Rendimiento: 284 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 366$.

(b). 1-[4-(9-Ciclopropilmetoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]iso-quinolin-3-carbonil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-etanona

Una mezcla del producto del ejemplo 77a (36 mg), K_2CO_3 (70 mg) y ciclopropilmetilo bromuro (30 mg) en DMF (1 ml) se agitaron y se calentó usando un reactor para irradiación por microondas durante 5 min a 220 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 → 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 15 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 520$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 57,6$ nM

Ejemplo 78

1-[4-[8-Metoxi-9-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-etanona

Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 77a (15 mg) de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 77b.

Rendimiento: 2,2 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 550$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 96,2$ nM

Ejemplo 79

1-[4-(9-Ciclopentiloxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-etanona

Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 77a (15 mg) de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 77b.

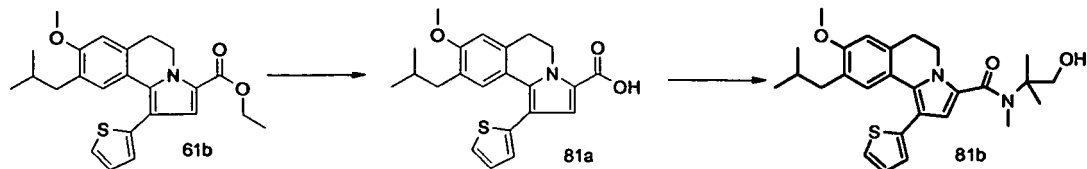
Rendimiento: 4,4 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 534$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 14,2$ nM

Ejemplo 80

1-[4-[8-Metoxi-9-(3-metil-butoxi)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-etanona

Este producto se preparó a partir del producto del ejemplo 77a (215 mg) de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 77b.

Rendimiento: 60 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 536$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 101,0$ nM



5 Ejemplo 81

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 9-isobutil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Ácido 9-isobutil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

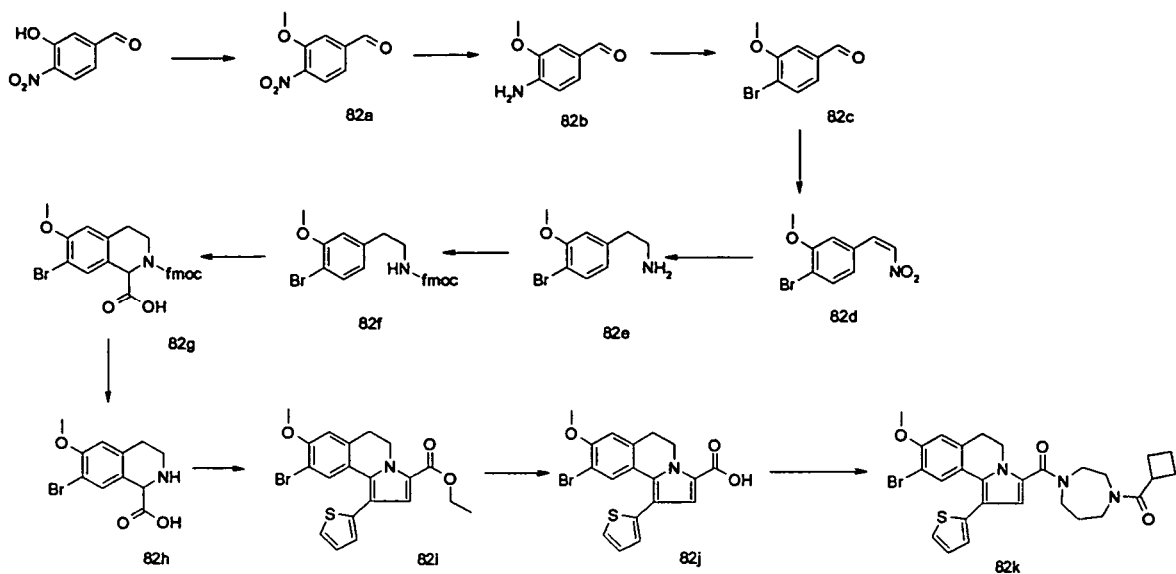
Este producto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 1i partiendo del producto del ejemplo 61b (3,19 g).

Rendimiento: 3,2 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 382,2$

(k). (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 9-isobutil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una suspensión del producto del ejemplo 81a (215 mg) en diclorometano (2 ml) se trató con una solución de cloruro de oxalilo (400 μ l, 2 M en diclorometano). Se añadió una gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en diclorometano (2 ml). Esta solución se trató con 2-metil-2-metilamino-propan-1-ol (175 mg; preparado de una manera similar a la que se ha descrito por S.G. Kuznetsov, A.V. Eltsov, J. Gen. Chem. USSR, 32, 502 (1962)) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de NaHCO_3 (5 %) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con heptano/acetato de etilo, proporcionando el material cristalino.

Rendimiento: 80 mg. P.f. 114-116 °C; CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 476,5$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 6,0$ nM



Ejemplo 82

(9-Bromo-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-(4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

(a). 3-Metoxi-4-nitro-benzaldehído

Una mezcla de 3-hidroxi-4-nitrobenzaldehído (51,3 g), yodometano (38,3 ml) y K_2CO_3 (85 g) en DMF (250 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (600 ml). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío (50 °C).

5 Rendimiento: 49,7 g.

(b). 4-Amino-3-metoxi-benzaldehído

Se añadió hierro (112 g) a una mezcla del producto del ejemplo 82a (49,7 g) y cloruro de amonio (103 g) en etanol (500 ml) y agua (500 ml). Después de agitar con un agitador mecánico a 78 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y al residuo se le añadió agua (400 ml). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío (50 °C).

10 Rendimiento: 38,3 g.

(c). 4-Bromo-3-metoxi-benzaldehído

Se añadió gota a gota una solución del producto del ejemplo 82b (38,3 g) en acetonitrilo (600 ml) a una mezcla de nitrato de n-butilo (43,1 ml) y bromuro de cobre (I) (63,6 g) en acetonitrilo (1300 ml). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de HCl (1 N). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)].

Rendimiento: 27,4 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 215,1/217,0$.

20 (d). 1-Bromo-2-metoxi-4-((E)-2-nitro-vinil)-benceno

Una mezcla del producto del ejemplo 82c (27,4 g), acetato amónico (10,8 g) y nitrometano (35 ml) en ácido acético (125 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (1 l). Los sólidos se recogieron por filtración y se disolvieron en diclorometano (2 l). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío.

25 Rendimiento: 29,8 g.

(e). 2-(4-Bromo-3-metoxi-fenil)-etilamina

A 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución de complejo de borano-THF (262 ml, 1 M) a una solución del producto del ejemplo 82d (15 g) en THF (250 ml). Después de la adición, el baño de hielo se retiró. Se añadió borohidruro sódico (0,11 g) (tuvo lugar una ligera reacción de exotermia). Después de agitar durante 18 h a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa de HCl (250 ml, 2 M). Después de agitar durante 1,5 h a 70 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase acuosa se hizo básica con NaOH sólido hasta pH = 10 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío.

35 Rendimiento: 13,5 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 230,1/232,1$ (f). 9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido [2-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-etil]-carbámico

Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (29,2 g) en diclorometano (100 ml) a una solución del producto del ejemplo 82e (22,4 g) y DIPEA (51 ml) en diclorometano (300 ml). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de HCl (1 M), agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en éter dietílico, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío (50 °C).

Rendimiento: 35,1 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 454,1$

(g). 2-(9H-Fluoren-9-ilmetil) éster del ácido 7-bromo-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1,2-dicarboxílico

A 0 °C, se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (140 ml) a una solución del producto del ejemplo 82f (35,1 g) y ácido glioxílico hidrato (8,57 g) en ácido acético (700 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl (0,2 M) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. Los disolventes residuales se retiraron por co-evaporación (dos veces) con tolueno.

Rendimiento: 39,8 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 508,1/510,1$

50 (h). Ácido 7-bromo-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 82 g (37,8 g) y piperidina (36,7 ml) en DMF (350 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en THF (200 ml) y éter dietílico (200 ml). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío (50 °C).

Rendimiento: 18,5 g

5 (i). éster etílico del ácido 9-bromo-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 82h (3 g) y cloruro de etil oxalilo (1,4 ml) en THF (25 ml) se agitó a 65 °C durante 30 min y la mezcla de reacción se concentró al vacío. Una mezcla del residuo y 2-etinil-tiofeno (1,24 ml) en anhídrido acético (10 ml) se calentó usando irradiación por microondas a 140 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [2/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 3,82 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 432,0/434,0

15 (j). Ácido 9-bromo-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

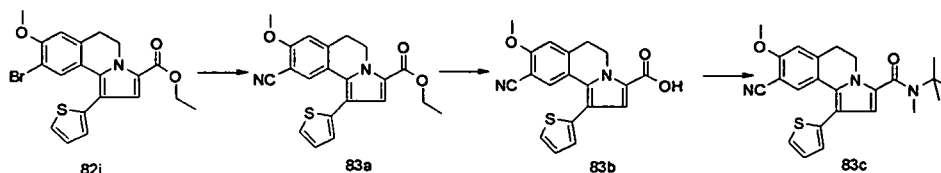
Una mezcla del producto del ejemplo 82i (200 mg) y KOH sólido (100 mg) en etanol (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl (6 M). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 180 mg.

20 (k). (9-Bromo-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-(4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

Una mezcla del producto del ejemplo 82j (50 mg), DIPEA (150 µl), BOP (137 mg) y ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il-metanona (55 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 30 → 90 %; sistema 1).

25 Rendimiento: 42 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 568,1/570,1; anal. HPLC T_r = 23,89 min; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 5,8 nM



Ejemplo 83

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-ciano-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

30 (a). Éster etílico del ácido 9-ciano-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 80i (48 mg), cianuro de cobre (I) (20 mg) y yoduro de cobre (I) (2,1 mg) en NMP (1 ml) se calentó usando irradiación por microondas a 180 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

35 Rendimiento: 41 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 379,3

(b). Ácido 9-ciano-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

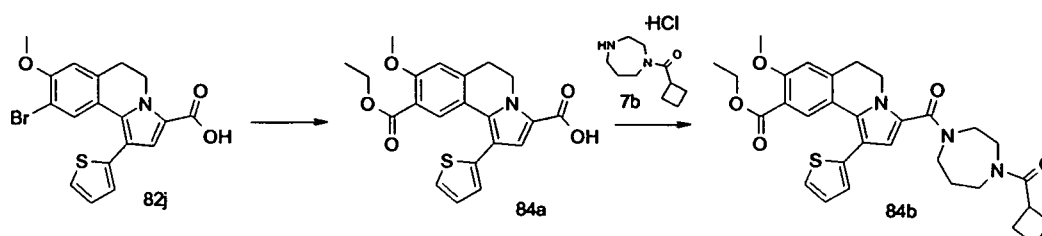
Una mezcla del producto del ejemplo 83a (41 mg) y KOH sólido (18 mg) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico (2 M) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 43 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 351,1

(c). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-ciano-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió HATU (70 mg) a una solución del producto del ejemplo 83b (43 mg), DIPEA (107 ml) y N-metil-N-terc-butil-amina (29 μ l) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de HCl (0,5 M) y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 26 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 420,2$; HPLC anal.: $T_r = 19,52$ min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 4,3$ nM



Ejemplo 84

10 éster etílico del ácido 3-(4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico

(a). 9-Etil éster del ácido 8-Metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3,9-dicarboxílico

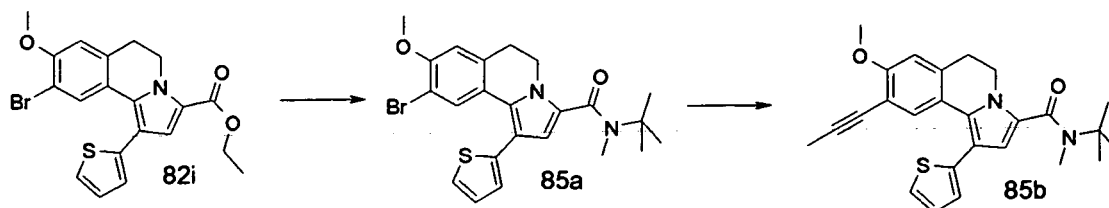
A -70°C , se añadió gota a gota n-butil litio (1,26 ml, 1,6 M en heptano) a una solución del producto del ejemplo 80j (370 mg) en THF (15 ml). Después de agitar durante 30 min a -70°C , la mezcla de reacción se trató con cloroformiato de etilo (0,4 ml). A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 100 mg.

(b). éster etílico del ácido 3-(4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico

20 La formación amida del producto del ejemplo 7b (50 mg) y el producto del ejemplo 84a (50 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 13.

Rendimiento: 52 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 548,2$; HPLC anal.: $T_r = 17,3$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 2,9$ nM



25 Ejemplo 85

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-prop-1-inil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico y Terc-butil-metil-amida del ácido 9-bromo-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico.

(a). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-bromo-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

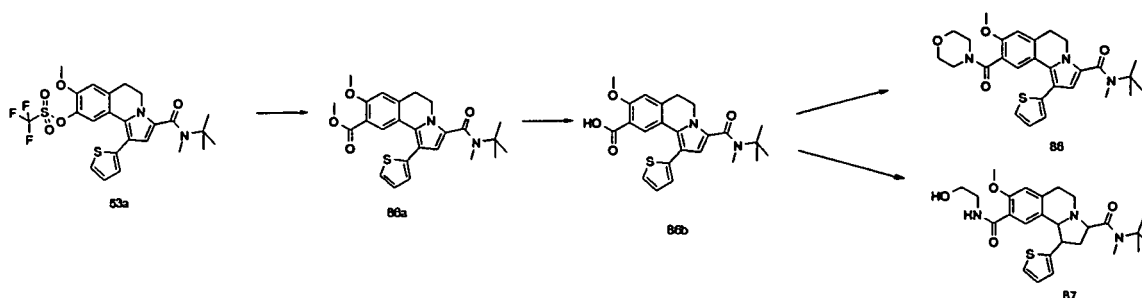
Se añadió lentamente cloruro de etilmagnesio (6,6 ml, 25 % en peso en THF) disuelto en THF (6 ml) a una solución de N-metil-N-terc-butil-amina (2,3 ml) en THF (6 ml). Después de agitar durante 1 h a 75°C , se añadió gota a gota el producto del ejemplo 82i (1,1 g) disuelto en THF (3 ml). Después de agitar durante 1 h más a 75°C , la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa sat. de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de etanol seguido de la adición de una pequeña cantidad de agua. Después de la refrigeración en un baño de hielo, el precipitado se filtró.

Rendimiento: 667 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 473/475$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 11,3$ nM

(b). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-prop-1-inil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 5 Una mezcla del producto del ejemplo 85a (50 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (12,2 mg) y tributil(1-propinil)estaño (104 mg) en tolueno (1 ml, rociado con nitrógeno) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas durante 20 min a 150 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 → 90 %; sistema 1).

Rendimiento: 10 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 433,2$; HPLC anal.: $T_r = 24,47$ min (procedimiento 5); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 2,7$ nM



Ejemplo 86

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(morfolin-4-carbonil)-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 15 (a). Éster metílico del ácido 3-(terc-butil-metil-carbamoil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico

- 20 Una mezcla del producto del ejemplo 53a (1 g), trietilamina (0,771 ml) y 1,3-di(fenilfosfino)propano (184 mg) en 10 ml de DMF y 10 ml de metanol se lavó abundantemente con CO (g) durante 10 min. Después, se añadió acetato de paladio (II) (103 mg). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de CO (g) durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [acetato de etilo al 0 → 50 %].

Rendimiento: 476 mg. LC-EM-IEN: $[M+H]^+ = 453,2$

(b). Ácido 3-(terc-butil-metil-carbamoil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico

- 25 El producto del ejemplo 86a (500 mg) se suspendió en metanol (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió KOH (620 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (2 N). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 485 mg LC-EM-IEN: $[M+H]^+ = 439,2$

- 30 (c). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(morfolin-4-carbonil)-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 86b (60 mg), HATU (86 mg), DIPEA (70 μ l) y morfolina (36 ml) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 → 100 %; sistema 1).

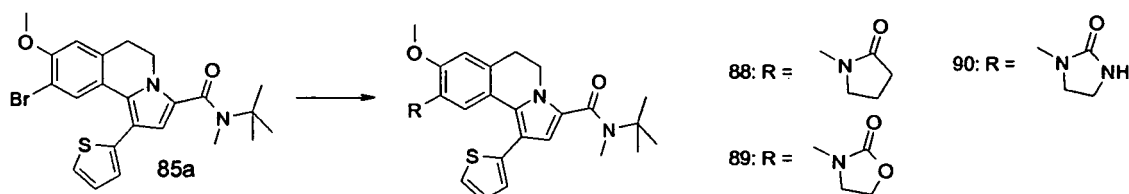
- 35 Rendimiento: 41 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 508,2$; HPLC anal.: $T_r = 1,95$ min (procedimiento 13); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 69,4$ nM

Ejemplo 87

3-(Terc-butil-metil-amida) 9-[(2-hidroxi-etil)-amida] del ácido 8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3,9-dicarboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 86b (60 mg), HATU (186 mg), DIPEA (70 μ l) y etanolamina (25 μ l) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 $\rightarrow$ 100 %; sistema 1).

- 5 Rendimiento: 30 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482,2$; HPLC anal.: $T_r = 1,55$ (procedimiento 13); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 23,9$ nM



Ejemplo 88

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 10 Una mezcla del producto del ejemplo 85a (25 mg), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)-xanteno (6 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (5 mg), Cs_2CO_3 (20 mg) y 2-pirrolidinona (24 mg) en dioxano/NMP [0,5 ml 9/1 (v/v)] se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 150 $^\circ\text{C}$ durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [2/8 $\rightarrow$ 7/3 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 1 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 310,0$ nM

Ejemplo 89

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 20 Este producto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 88 partiendo del producto del ejemplo 85a (25 mg).

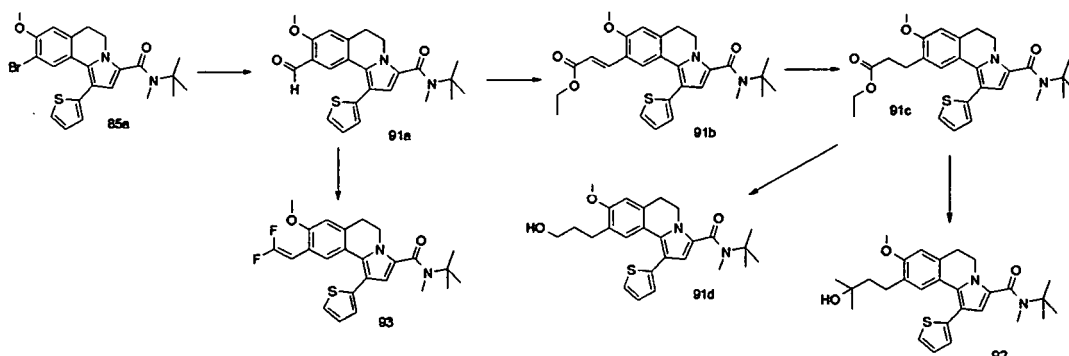
Rendimiento: 5 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 245,0$ nM

Ejemplo 90

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 25 Este producto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el ejemplo 88, partiendo del producto del ejemplo 85a (25 mg).

Rendimiento: 5 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 218,0$ nM



Ejemplo 91

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-hidroxi-propil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico y terc-butil-metil-amida del ácido 9-formil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico.

5 (a). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-formil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

A una suspensión del producto del ejemplo 85a (1,27 g) en una mezcla de éter dietílico (12 ml) y THF (3 ml) se le añadió a -60 °C una solución de n-butil litio (2 ml, 1,6 M en heptano). La mezcla se agitó durante 30 min a -60 °C y después se trató con DMF (300 ml). El equipo de refrigeración se retiró y la agitación continuó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las

10 fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía a través de una columna corta de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente). El producto se trituró con heptano/diisopropiléter.

Rendimiento: 650 mg. P.f. 193-194 °C; F_r de TLC = 0,35 (1/1 de heptano/acetato de etilo); CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 423,3; hF- SHRago (CHO luc) CE₅₀ = 6 nM.

15 (b). Éster etílico del ácido (E)-3-[3-(terc-butil-metil-carbamoyl)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-acrílico

Una solución de trietilsfosfonioacetato (200 µl) en THF (2 ml) se trató con hidruro sódico (60 mg, dispersión al 60 % en aceite). Después de agitar durante 20 min, el producto del ejemplo 91a (400 mg) se añadió en pequeñas porciones. La reacción se completó después de 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía a través de una columna corta de sílice y se trituró con heptano, dando un material cristalino de color blanco.

20 Rendimiento: 350 mg. P.f. 163-164 °C; F_r de TLC = 0,28 (1/1 de heptano/acetato de etilo); CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 493,5

25 (c). éster etílico del ácido 3-[3-(terc-butil-metil-carbamoyl)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-propiónico

Una solución del producto del ejemplo 91b (350 mg) en etanol y acetato de etilo [20 ml, 1/2 (v/v)] se hidrogenó a 2 bar de presión en presencia de Pd al 10 %/C (200 mg). Después de 48 h, la hidrogenación por compresión casi se completó. El producto de reacción se purificó por cromatografía a través de una columna corta de sílice y se trituró con heptano, proporcionando un material cristalino de color blanco.

30 Rendimiento: 170 mg. P.f. 127-128 °C F_r de TLC = 0,50 (1/1 de heptano/acetato de etilo); CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 495,5

(d). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-hidroxi-propil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

35 Una solución del producto del ejemplo 91 c (60 mg) en THF (2 ml) se trató con LiAlH₄ (6 mg). Después de agitar durante 60 min reducción se completó. La reacción se diluyó con una solución acuosa sat. de Na₂SO₄ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (1/1 de heptano/acetato de etilo) a través de una columna de sílice, seguido de tratamiento con acetato de etilo/éter dietílico, produciendo un sólido de color blanco.

40 Rendimiento: 45 mg. P.f. 163-164 °C. F_r de TLC = 0,30 (1/1 de heptano/acetato de etilo); CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 453,5; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 0,4 nM

Ejemplo 92

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

45 Una solución del producto del ejemplo 91c (85 mg) en THF (2 ml) se trató con cloruro de metil magnesio (200 µl, solución 2 M en THF) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la reacción se completó. Se añadió una solución acuosa sat. de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía a través de una columna corta de sílice, seguido de cristalización en éter, proporcionando un sólido de color blanco.

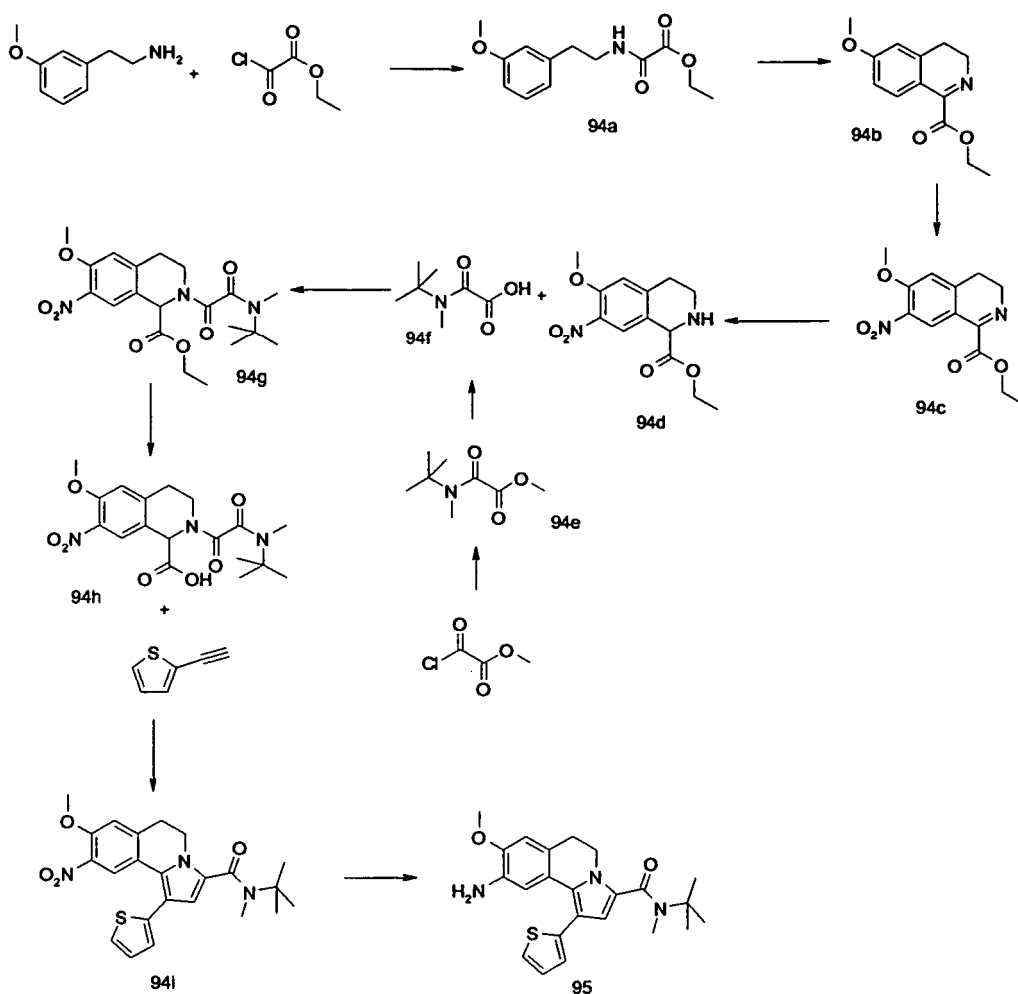
50 Rendimiento: 70 mg. P.f. 153-154 °C. F_r de TLC = 0,24 (1/1 de heptano/acetato de etilo); CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 481,5; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 6,0 nM

Ejemplo 93

Terc-butil-metil-amida del ácido (9-(2,2-difluoro-vinil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico.

- 5 A una solución de LDA, preparada a partir de diisopropilamina (50 μ l) y n-butil litio (200 μ l, 16 M en heptano) en THF seco (2 ml) se le añadió a -70 °C, una solución de óxido de difluorometildifenilfosfina (75 mg; preparada a partir de dibromodifluorometano y trifenilfosfina) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min y después se añadió una solución del producto del ejemplo 91 a (125 mg) en 0,5 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se calentó a 80 °C durante 30 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (2/1 de heptano/acetato de etilo). El producto aislado se trituró con heptano frío.
- 10

Rendimiento: 55 mg. P.f. 111-112 °C. F_r de TLC = 0,47 (1/1 de heptano/acetato de etilo), material de partida de F_r de TLC = 0,30; hFSHRago (CHO luc) CE_{50} = 3,0 nM

**Ejemplo 94**

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-nitro-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). éster etílico del ácido N-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-oxalámico

- Se añadió gota a gota una solución de cloruro de etil oxalilo (1,5 ml) en diclorometano (5 ml) a una solución de 3-metoxifenetilamina (2,0 ml) y DIPEA (4,8 ml) en diclorometano (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (2 M), agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [6/4 (v/v)] como eluyente.
- 20

Rendimiento: 2,76 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 252,2

(b). éster etílico del ácido 6-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-1-carboxílico

5 El producto del ejemplo 94a (10 g) disuelto en diclorometano (20 ml) se añadió a una solución de pentóxido de fósforo (10 g) en ácido metanosulfónico (40 ml) a 80 °C. Después de agitar durante 2 h a 80 °C, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ sólido, se diluyó con hielo agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 9,3 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 234,2

(c). éster etílico del ácido 6-metoxi-7-nitro-3,4-dihidro-isoquinolin-1-carboxílico

10 Se añadió nitrato potásico (3,59 g) a una solución agitada del producto del ejemplo 94b (9,2 g) en ácido sulfúrico (50 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en hielo agua, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [2/8 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 6,04 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 279,1

15 (d). éster etílico del ácido 6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

Se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (10,64 g) a una solución agitada del producto del ejemplo 94c (6,04 g) en ácido acético (100 ml) durante un periodo de 15 min. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo agua, se hizo básica con Na₂CO₃, se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [2/8 (v/v)] como eluyente.

20 Rendimiento: 3,6 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 281,1

(e). éster etílico del ácido N-terc-butil-N-metil-oxalámico

Se añadió gota a gota metil terc-butilamina (13,2 ml) a una solución de cloruro de metil oxalilo (9,2 ml) y piridina (10,5 ml) en diclorometano (140 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de HCl (2 M) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

25 Rendimiento: 17,3 g.

(f). Ácido N-terc-butil-N-metil-oxalámico

30 Se añadió gota a gota hidróxido potásico (6,2 g) disuelto en metanol (100 ml) a una solución del producto del ejemplo 94e (17,3 g) en metanol (120 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 ml), se acidificó con una solución de ácido sulfúrico (10 %) a pH = 4, se filtró y se secó al vacío.

Rendimiento: 7 g.

(g). éster etílico del ácido 2-(terc-butil-metil-aminoxalil)-6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

35 Una mezcla del producto del ejemplo 94d (3,2 g), el producto del ejemplo 94f (2,0 g), TBTU (5,5 g) y DIPEA (9,94 ml) en diclorometano (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [3/7 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 3,79 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 422,2

(h). Ácido 2-(terc-butil-metil-aminoxalil)-6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico

40 Una mezcla del producto del ejemplo 94 g (3,78 g) e hidróxido potásico (1,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl (10 %) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 3,11 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 394,2

(i). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-nitro-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

45 Una mezcla del producto del ejemplo 94h (2,62 g) y 2-etiniltiofeno (0,779 ml) en anhídrido acético (15 ml) se calentó usando irradiación por microondas a 140 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua, se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al

vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [2/8 (v/v)] como eluyente.

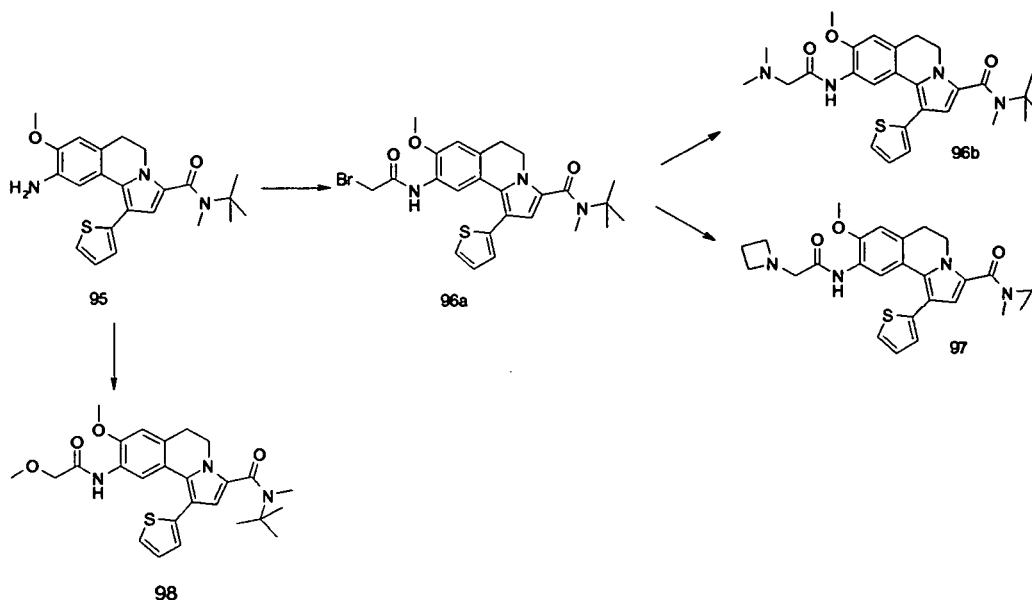
Rendimiento: 2,51 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 440,1$; HPLC anal.: $T_r = 19,67$ (Procedimiento 12); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 3,0$ nM

5 Ejemplo 95

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-amino-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió en porciones ácido acético (0,39 ml) a una solución del producto del ejemplo 94 (300 mg) en THF (10 ml) a 0 °C, seguido de la adición en porciones de cinc (893 mg). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre decalite. El filtrado se concentró al vacío y se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 159 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 410,2$; HPLC anal.: $T_r = 26,18$ min (Procedimiento 12); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 44,8$ nM



15 Ejemplo 96

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-dimetilamino-acetilamino)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-bromo-acetilamino)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Se añadió bromuro de bromoacetilo (0,137 ml) a una solución agitada del producto del ejemplo 95 (500 mg) y DIPEA (0,425 ml) en diclorometano (20 ml) durante un periodo de 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

Rendimiento: 648 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 530,1/532,1$

(b). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-dimetilamino-acetilamino)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 96a (100 mg), DIPEA (0,165 ml) y ácido N,N-dimetilamina clorhídrico (66 mg) en THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 80 %, TFA al 0,1 %; sistema 1).

Rendimiento: 33 mg (en forma de una sal TFA). CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 495,2$; HPLC anal.: $T_r = 24,61$ (Procedimiento 12); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 2,8$ nM

Ejemplo 97

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-azetidín-1-il-acetilamino)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

5 Una mezcla del producto del ejemplo 96a (100 mg), DIPEA (0,165 ml) y azetidina (37 mg) en THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 $\rightarrow$ 80 %, TFA al 0,1 %; sistema 1).

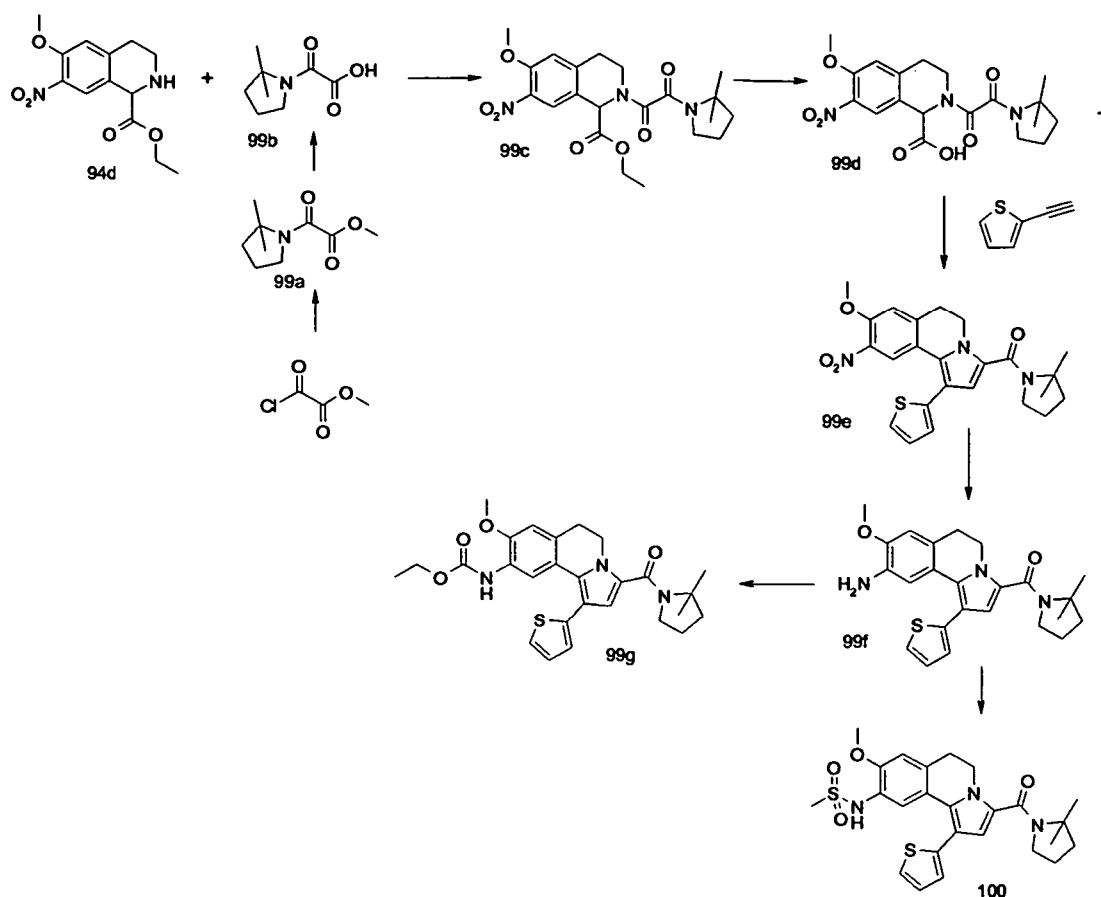
Rendimiento: 11 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 507,3$; HPLC anal.: $T_r = 25,06$ (Procedimiento 12); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 4,0$ nM

Ejemplo 98

10 Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(2-metoxi-acetilamino)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

15 Una mezcla del producto del ejemplo 95 (30 mg), trietilamina (10,2 μl) y cloruro de metoxiacetilo (6,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 $\rightarrow$ 90 %; sistema 1).

Rendimiento: 16 mg. EM-IEN $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482,5$; HPLC anal.: $T_r = 35,92$ min (procedimiento 12); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 1,4$ nM



Ejemplo 99

20 Éster etílico del ácido [3-(2,2-dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirroló[2,1-a]isoquinolin-9-il]-carbámico

(a). Éster etílico del ácido (2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-oxo-acético

Se añadió gota a gota cloruro de metil oxalilo (5 ml) a una solución de 2,2-dimetilpirrolidina (8,11 g) y piridina (5,7 ml) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se lavó con una solución

acuosa de HCl (2 N) y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 6,62 g.

(b). Ácido (2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-oxo-acético

5 Se añadió gota a gota KOH (2,20 g) disuelto en metanol (100 ml) a una solución del producto del ejemplo 99a (6,62 g) en metanol (120 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (30 ml), se acidificó con una solución acuosa de H_2SO_4 (10 %) a pH = 4, se filtró y se secó al vacío.

Rendimiento: 3,35 g.

10 (c) Éster etílico del ácido 2-[2-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-acetil]-6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 94d (3,0 g), el producto del ejemplo 99b (2,2 g), TBTU (5,16 g) y DIPEA (9,3 ml) en diclorometano (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [10/0 → 0/10 (v/v)] como eluyente.

15 Rendimiento: 4,37 g. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,2$

(d). Ácido 2-[2-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-acetil]-6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

20 Una mezcla del producto del ejemplo 99c (4,37 g) e hidróxido potásico (1,13 g) en THF (100 ml) y agua (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 3,18 g. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406,2$

(e) (2,2-Dimetil-pirrolidin-1-il)-(8-metoxi-9-nitro-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

25 Una mezcla del producto del ejemplo 99d (3,18 g) y 2-etiniltiofeno (1,82 ml) en anhídrido acético (15 ml) se calentó usando irradiación por microondas a 140 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua, se neutralizó con NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en éter dietílico.

Rendimiento: 2,28 g. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,2$

(f) (9-Amino-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona

30 Se añadió en porciones cinc (29,0 g) a una solución del producto del ejemplo 99e (10,0 g) en THF (500 ml) y ácido acético (12,7 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró sobre decalite. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 10,36 g. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422,18$

35 (g). Éster etílico del ácido [3-2,2-dimetil-pirrolidina-1-carbonil]-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il-carbámico

Una solución del producto del ejemplo 99f (50 mg), DIPEA (0,041 ml) y cloroformiato de etilo (0,011 ml) en diclorometano (2 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 → 100 %; sistema 1).

40 Rendimiento: 38 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494,1$; HPLC anal.: $T_r = 15,28$ (Procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 22 \text{ nM}$

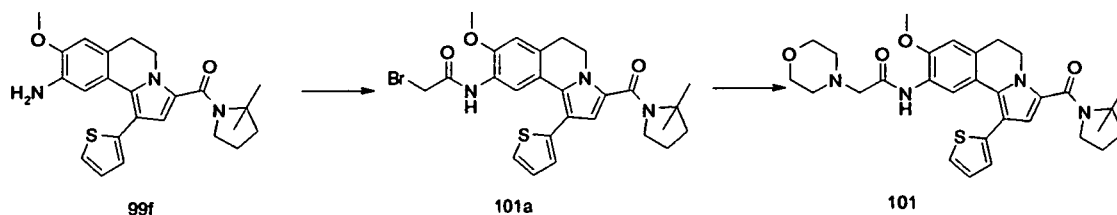
Ejemplo 100

N-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-metanosulfonamida

45 Una solución del producto del ejemplo 99f (50 mg), DIPEA (0,041 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,011 ml) en diclorometano (2 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 → 80 %; sistema 1).

Rendimiento: 25 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500,1$; HPLC anal.: $T_r = 21,15 \text{ min}$ (Procedimiento 10); hFSHRago (CHO

luc) $CE_{50} = 1,0 \text{ nM}$



Ejemplo 101

N-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-morfolin-4-il-acetamida

(a). 2-Bromo-N-[3-(2,2-dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-acetamida

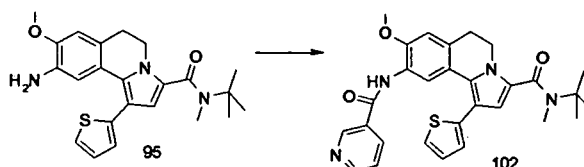
Se añadió bromuro de bromoacetilo (0,155 ml) a una solución agitada del producto del ejemplo 99f (500 mg) y DIPEA (0,413 ml) en diclorometano (20 ml) durante un periodo de 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

Rendimiento: 643 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 542,0/544,0$

(b). N-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-morfolin-4-il-acetamida

Una mezcla del producto del ejemplo 101a (100 mg), DIPEA (0,165 ml) y morfolina (62 mg) en THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (ACN al 0 $\rightarrow$ 80 %, TFA al 0,1 %; sistema 1).

Rendimiento: 95 mg (en forma de la sal TFA). CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 549,2$; HPLC anal.: $T_r = 27,19 \text{ min}$ (Procedimiento 12); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 2,0 \text{ nM}$

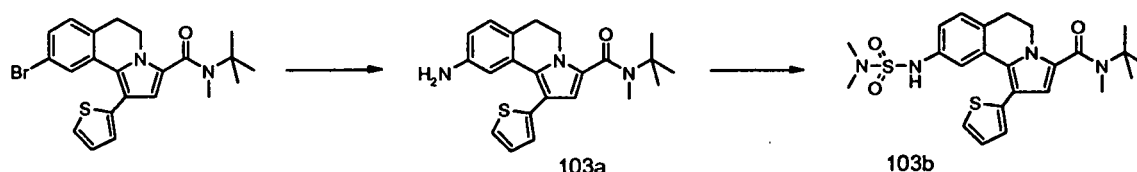


Ejemplo 102

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-[(piridina-3-carbonil)-amino]-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico.

Una mezcla del producto del ejemplo 95 (50 mg), ácido piridina-3-carboxílico (30 mg), TBTU (150 mg), DIPEA (300 μ l) y HOBT (20 mg) en piridina (1 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (1/1 de heptano/acetona v/v) y se trituró usando éter dietílico.

Rendimiento: 30 mg. P.f. 223-224 $^{\circ}C$, F_r de TLC = 0,25 (heptano/acetona 1/1); CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 515,3$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 13,0 \text{ nM}$



Ejemplo 103

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-dimetilaminosulfonilamino-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-amino-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

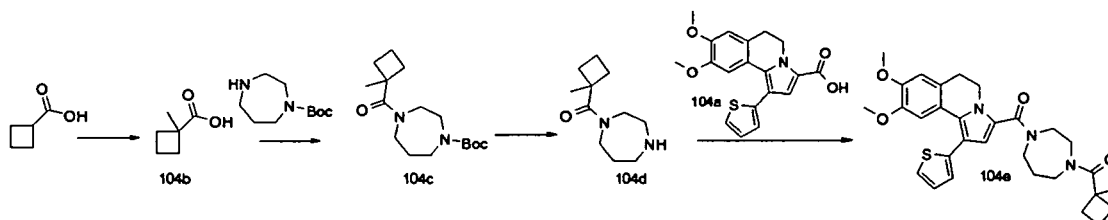
- 5 Una solución de terc-butil-metil-amida del ácido 9-bromo-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (500 mg), LiHMDS (1,25 ml, solución al 20 % en THF), (terc-Bu)₃P (3 mg), Pd₂(dba)₃ (10 mg) en tolueno (20 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y después se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con una solución de NaOH (10 ml, 2 N) y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (heptano/acetato de etilo).

10 Rendimiento: 153 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 380.

(b). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-dimetilaminosulfonilamino-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 15 Una solución del producto del ejemplo 103a (36 mg), trietilamina (20 mg) y cloruro de dimetilsulfamóilo (15 mg) en diclorometano (1 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 140 °C durante 5 min. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de HCl (2 N) y una solución acuosa de NaHCO₃ (10 %). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó pasando a través de una columna corta de sílice usando tolueno/EtOAc (2/1 v/v) como eluyente.

Rendimiento: 13 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 487; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 756,0 nM

**Ejemplo 104**

(8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(1-metil-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona

(a). Ácido 8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

- 25 La síntesis de ácido 8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico, partiendo de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina, se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 1i.

Rendimiento: 3,16 g. EM-IEN: [M+H]⁺ = 356,0

(b). Ácido 1-metil-ciclobutanocarboxílico

- 30 A 0 °C, se añadió gota a gota n-butil litio (13,75 ml, 1,6 M en heptano) a una solución de diisopropilamina (3,08 ml) en THF (30 ml). Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se enfrió a -20 °C seguido de la adición gota a gota de ácido ciclobutanocarboxílico (0,956 ml) disuelto en THF (10 ml, seco), produciendo una solución de aniones de aproximadamente 0,25 M. A 0 °C, se añadió gota a gota yoduro de metilo (1,0 ml) a la solución de aniones recién preparada (20 ml, 0,25 M). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa sat. de NH₄Cl y se concentró al vacío, dando un pequeño volumen. El residuo se disolvió en una solución acuosa de NaOH (5 %) y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 470 mg.

(c). Éster terc-butílico del ácido 4-(1-metil-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-carboxílico

- 40 Se añadieron HATU (1,71 g), éster terc-butílico del ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (0,813 ml) y DIPEA (3,58 ml) a una solución del producto del ejemplo 104b (470 mg) en diclorometano (20 ml). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico (10 %) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en tolueno/acetona [100/0 → 3/1 (v/v)]

como eluyente.

Rendimiento: 591 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 297,4$

(d). [1,4]Diazepan-1-il-(1-metil-ciclobutil)-metanona, clorhidrato

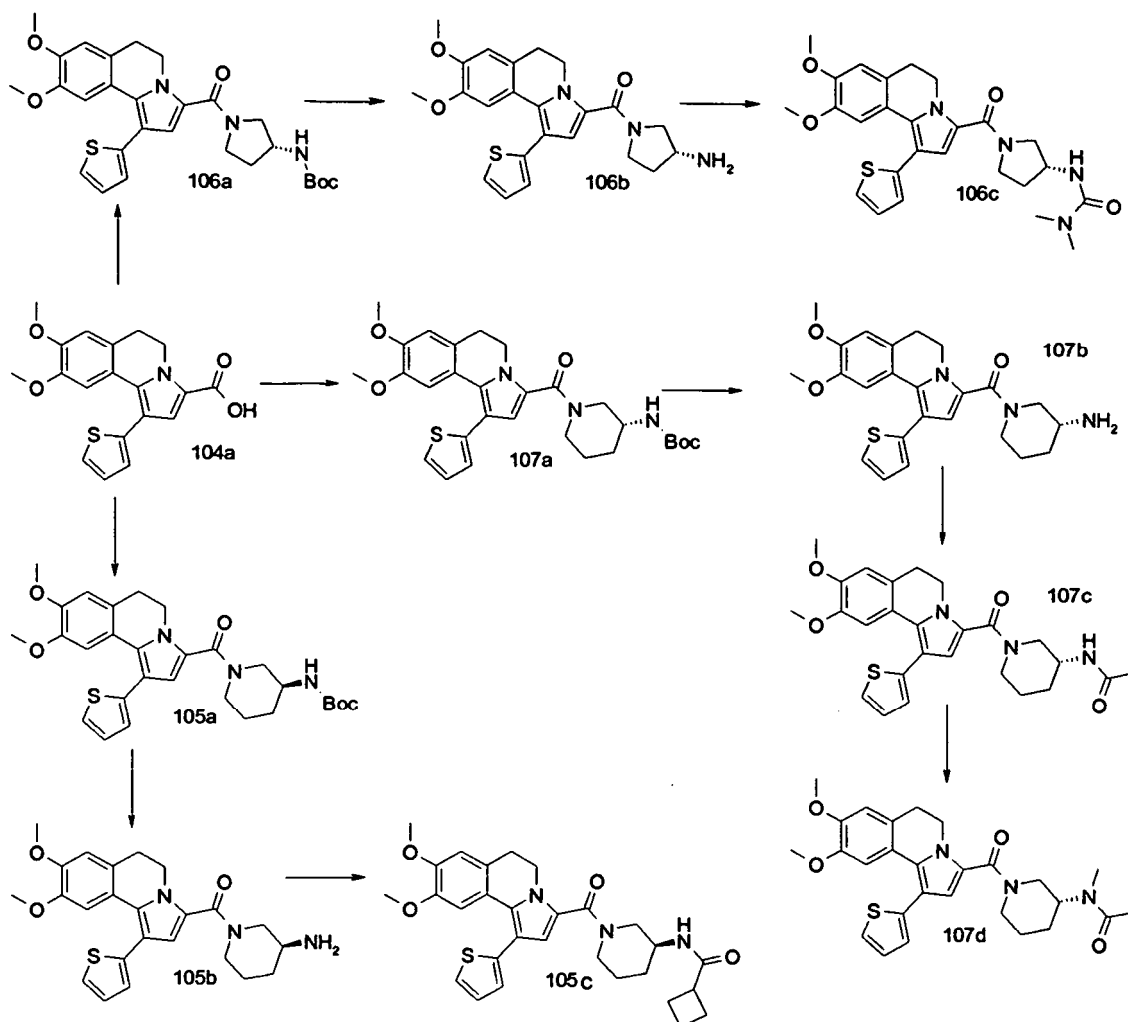
5 Se añadió una solución de HCl (4 ml, 4 N en dioxano) a una solución del producto del ejemplo 104c (580 mg) en diclorometano (25 ml). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío.

Rendimiento: 473 mg (en forma de una sal HCl).

(e). (8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(1-metil-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona

10 La formación amida del producto del ejemplo 104d (85 mg) con el producto del ejemplo 104a (64 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 104c. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 % → 100 %; sistema 1).

Rendimiento: 60,4 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 534,3$; HPLC anal.: $T_r = 18,67$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 3,0$ nM



15

Ejemplo 105

[(S)-1-(8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

(a). Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-piperidin-3-il]-carbámico

La formación de amida de éster terc-butílico del ácido (S)-piperidin-3-il-carbámico (168 mg) con el producto del ejemplo 104a (200 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 104c. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en heptano/acetato de etilo [1/1 → 0/100 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 345 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 538,4

(b). [(S)-3-Amino-piperidin-1-il]-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

La desprotección del producto del ejemplo 105a (302 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 104d.

Rendimiento: 245 mg (en forma de una sal HCl). CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 438,2

(c). [(S)-1-(8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

Una mezcla de BOP (280 mg), DIPEA (0,276 ml), ácido ciclobutanocarboxílico (45,7 ml) y el producto del ejemplo 105b (150 mg) en diclorometano (2 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 → 90 %; sistema 1).

Rendimiento: 89 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 520,4; HPLC anal.: T_r = 20,88 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 1730,0 nM

Ejemplo 106

3-[(R)-1-(8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-1,1-dimetil-urea

(a). Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-carbámico

La formación de amida de éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (428 mg) con el producto del ejemplo 104a (400 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 104c.

Rendimiento: 720 mg.

(b). [(R)-3-Amino-pirrolidin-1-il]-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

La desprotección del producto del ejemplo 106a (715 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 104d.

Rendimiento: 494 mg (en forma de una sal HCl). CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 424,2

(c). 3-[(R)-1-(8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-1,1-dimetil-urea

La acilación del producto del ejemplo 106b (50 mg) con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (48 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 107c. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en diclorometano/metanol [100/0 → 95/5 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 37,4 mg. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 495,2; HPLC anal.: T_r = 12,25 min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 755,0 nM

Ejemplo 107

N-[(R)-1-(8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-piperidin-3-il]-N-metil-acetamida

(a). Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-piperidin-3-il]-carbámico

La formación de amida de éster terc-butílico del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico (168 mg) con el producto del ejemplo 104a (200 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 104c. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en heptano/(95/5 de acetato de etilo/metanol) [1/1 → 0/1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 303 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 538,4

(b). [(R)-3-Amino-piperidin-1-il]-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

La desprotección del producto del ejemplo 107a (300 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 104d.

Rendimiento: 265 mg (en forma de una sal HCl). CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 438,2$

(c). N-[(R)-1-(8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol-2,1-a)isoquinolin-3-carbonil]-piperidin-3-il]-acetamida

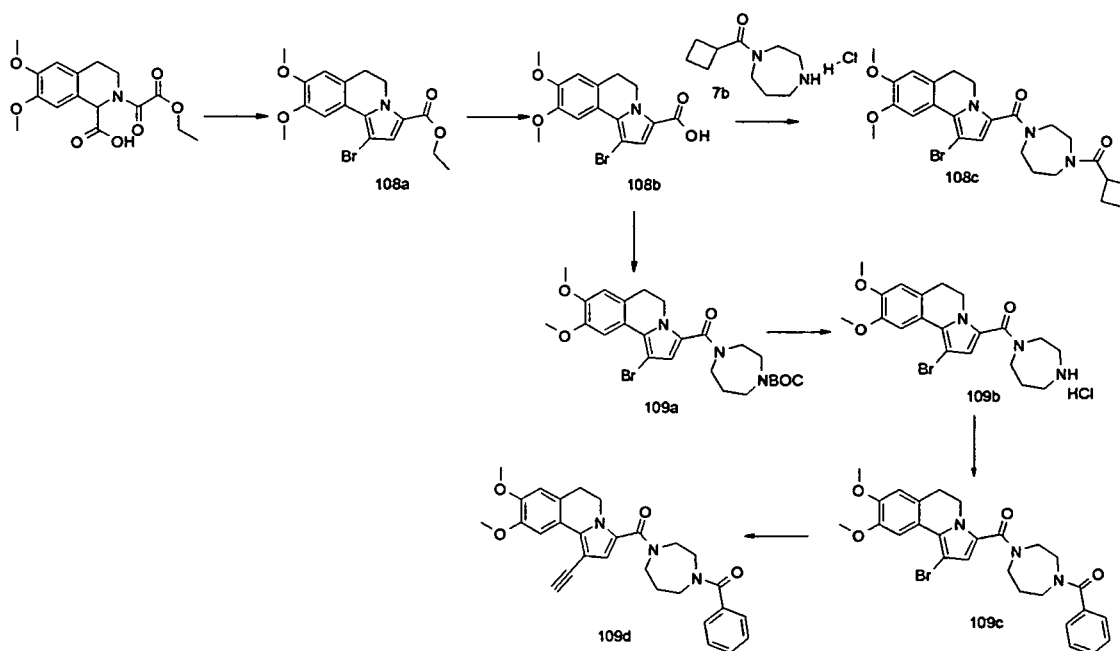
- 5 Se añadieron cloruro de acetilo (29,9 μ l) y trietilamina (116 μ l) a una solución del producto del ejemplo 107b (132 mg) en diclorometano (2 ml). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 % $\rightarrow$ 90 %; sistema 1).

Rendimiento: 92 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 480,4$; HPLC anal.: $T_r = 16,18$ min (procedimiento 2).

- 10 (d). N-[(R)-1-(8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol-2,1-a)isoquinolin-3-carbonil]-piperidin-3-il]-N-metil-acetamida

Se añadieron yoduro de metilo (62,3 μ l) e hidruro sódico (7,3 mg, dispersión al 60 % en aceite) a una solución del producto del ejemplo 107c (35 mg) en DMF (1 ml). Después de agitar durante 3 h a 50 °C, se añadieron unas gotas de agua y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 $\rightarrow$ 90 %; sistema 1).

Rendimiento: 25,6 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 494,4$; HPLC anal.: $T_r = 18,51$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 30,9$ nM



20 Ejemplo 108

(1-Bromo-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol-2,1-a)isoquinolin-3-il)-(4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona y (1-bromo-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol-2,1-a)isoquinolin-3-il)-(4-ciclobutano-carbonil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

(a). Éster etílico del ácido 1-bromo-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol-2,1-a)isoquinolin-3-carboxílico

- 25 Se preparó de forma análoga ácido 2-etoxioxalil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico con el ejemplo 1g. Una mezcla de ácido 2-etoxioxalil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico (3,4 g), trimetilsililacetileno (2 g) y anhídrido acético (10 ml) en THF (10 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se neutralizó con carbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [10/0 $\rightarrow$ 6/4 (v/v)] como eluyente.
- 30

A una mezcla del producto aislado en DMF (20 ml) se le añadió NBS (1,9 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de HCl (0,2 M) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en metanol.

5 Rendimiento: 2,6 g. EM-IEN: [M+H]⁺ = 380/382, anal. HPLC T_r = 2,47 (procedimiento 10)

(b). (1-Bromo-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-(4-ciclobutano-carbonil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

10 Una mezcla del producto del ejemplo 108a (2,6 g) y una solución acuosa de hidróxido de litio (3 M)/dioxano [2:1 (v/v) 15 ml] se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 5 con una solución acuosa de HCl (6 M). El producto se filtró y se aisló.

Rendimiento: 2,3 g; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 99,2 nM

(c). Etil-iso-propil-amida del ácido 2-acetil-9-etoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

15 Una mezcla del producto del ejemplo 108b (1,06 g), DIPEA (2,6 ml) y HATU (1,37 g) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El producto del ejemplo 7b se le añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de HCl (0,2 M), agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en acetato de etilo [isopropilamina al 0 → 10 % (v/v)] como eluyente.

20 Rendimiento: 1,4 g. CLEM-IEN: [M+H]⁺ = 517/519, anal. HPLC T_r = 2,92 min (procedimiento 10); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 100 nM

Ejemplo 109

(4-Benzoil-[1,4]diazepan-1-il)-(1-etinil-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

25 (a). éster terc-butílico del ácido 4-(1-bromo-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-carboxílico

30 Una mezcla del producto del ejemplo 108b (1,0 g), HATU (1,61 g), trietilamina (0,8 ml) y 1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 ml) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (3 %). La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [0 → 10 % (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 1,39 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 536,0

(b). (1-Bromo-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[1,4]diazepan-1-il-metanona, clorhidrato

35 Se añadió HCl (6,3 ml, 4 N en dioxano) a una solución del producto del ejemplo 109a (1,34 g) en dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y los sólidos se recogieron por filtración.

Rendimiento: 972 mg.

(c). (4-Benzoil-[1,4]diazepan-1-il)-(1-bromo-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

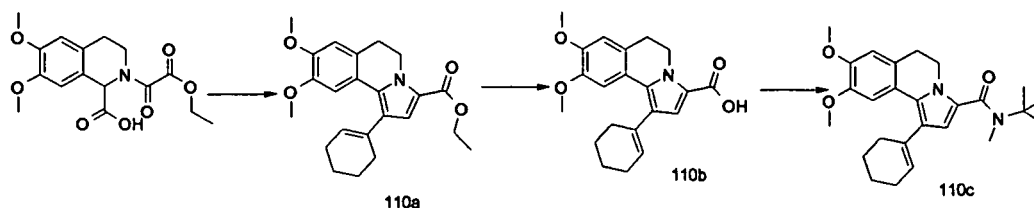
40 Una mezcla del producto del ejemplo 109b (972 mg), DIPEA (740 µl) y cloruro de benzoilo (338 µl) en diclorometano (50 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó posteriormente con una solución acuosa de HCl (2 N), agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [0 → 5 % (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 1,08 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 536,0

(d). (4-Benzoil-[1,4]diazepan-1-il)-(1-etinil-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

45 A una solución del producto del ejemplo 109c (61 mg) en tolueno (3 ml) se le añadió tributiletinil estannano (67 µl). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 5 min, se añadió Pd(PPh₃)₄ (9 mg) y la solución se agitó durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [0 → 5 % (v/v)] como eluyente. Las fracciones más puras se recogieron, se concentraron y se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 % → 70 %; sistema 1).

Rendimiento: 15 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 484,3$; HPLC anal.: $T_r = 14,36$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 76,2$ nM



Ejemplo 110

5 Terc-butil-metil-amida del ácido 1-ciclohex-1-enil-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). éster etílico del ácido 1-ciclohex-1-enil-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 2-etoxioxalil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-carboxílico (5 g), preparado de forma análoga al ejemplo 1g, 1-etinil-ciclohexeno (14 mmol) y anhídrido acético (5 ml) en THF (15 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/9 $\rightarrow$ 6/4 (v/v)] como eluyente. El compuesto se aisló en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 1,8 g. EM-IEN: $[M+H]^+ = 440$

(b). Ácido 1-ciclohex-1-enil-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

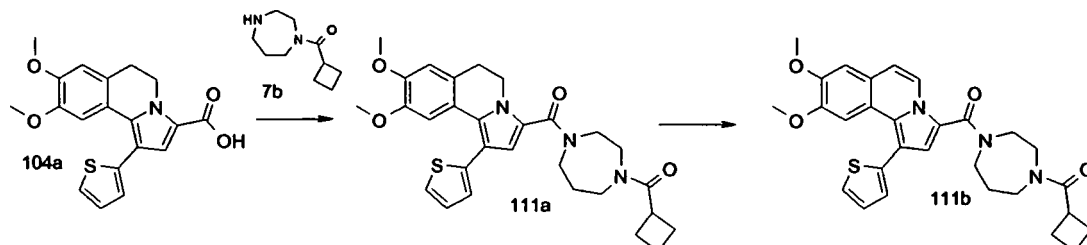
Una mezcla del producto del ejemplo 110a (935 mg) en una solución acuosa de LiOH (2 M)/dioxano [1:1 (v/v) 40 ml] se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH = 5. El producto se filtró y se aisló en forma de un sólido de color pardo.

Rendimiento: 680 mg.

(c). Terc-butil-metil-amida del ácido 1-ciclohex-1-enil-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 110b (25 mg), N-metil-N-terc-butil-amina, HATU (40 mg) y DIPEA (61 μ l) en diclorometano (1 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 100 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución acuosa de ácido cítrico (3 %). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [0 $\rightarrow$ 6/4 (v/v)] como eluyente.

25 Rendimiento: 9 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 423$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 76,5$ nM



Ejemplo 111

(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona y (4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

30 (a). (4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

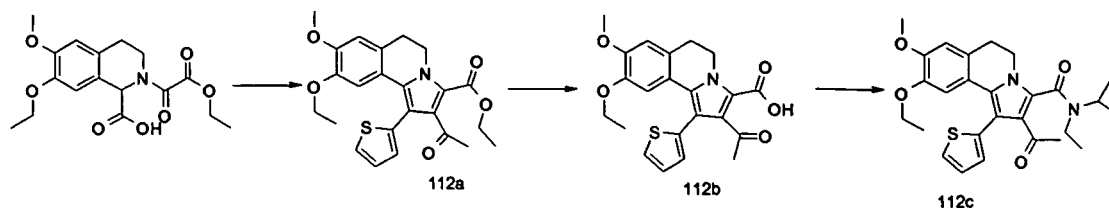
La formación de amida del producto del ejemplo 7b (30 mg) con el producto del ejemplo 104a (70 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 7c. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10 $\rightarrow$ 90 %; sistema 1).

Rendimiento: 40 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 520,4$; HPLC anal.: $T_r = 20,15$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 2,9$ nM

(b). (4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona

5 La oxidación del producto del ejemplo 111a (15 mg) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 36. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice en acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 12,7 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 518,2$; HPLC anal.: $T_r = 2,64$ min (procedimiento 2); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 4,9$ nM



Ejemplo 112

10 Etil-isopropil-amida del ácido 2-acetil-9-etoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Éster etílico del ácido 2-acetil-9-etoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

15 Se preparó de forma análoga ácido 7-etoxi-2-etoxioxalil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico al ejemplo 1g. Una mezcla de ácido 7-etoxi-2-etoxioxalil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico (5 g), 4-tiofen-2-il-but-3-in-2-ona (14 mmol) y anhídrido acético (5 ml) en THF (15 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de NaOH (1 N) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/9 $\rightarrow$ 6/4 (v/v)] como eluyente, produciendo un sólido de color blanco.

Rendimiento: 1,8 g. EM-IEN: $[M+H]^+ = 440$

20 (b). Ácido 2-acetil-9-etoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

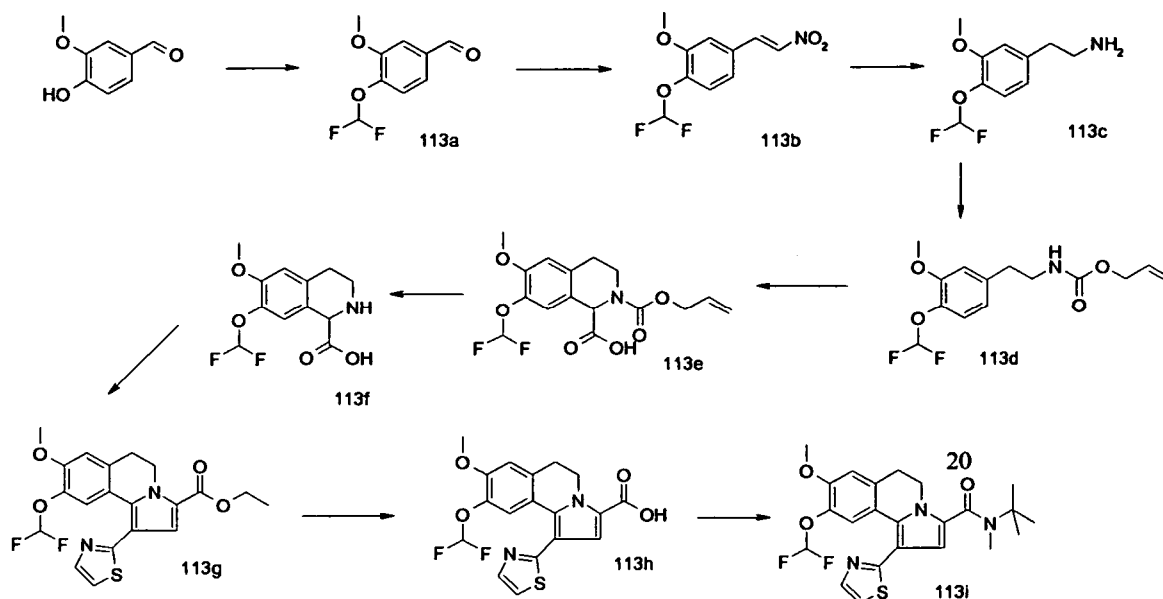
Una mezcla del producto del ejemplo 112a (840 mg) y una solución acuosa de LiOH (2 M)/dioxano [1:1 (v/v) 4 ml] se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 5. El producto se filtró y se aisló en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 776 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 354$

25 (c). Etil-iso-propil-amida del ácido 2-acetil-9-etoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

30 Una mezcla del producto del ejemplo 112b (20 mg), N-etil-isopropilamina (12 μ l), CIP (20 mg) y DIPEA (42 μ l) en diclorometano (1 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 100 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 $\rightarrow$ 90 %; sistema 1). El TFA se retiró lavando el producto con una solución acuosa de bicarbonato sódico.

Rendimiento: 9 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 481$; HPLC: $T_r = 3,36$ min (procedimiento 1); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 200,0$ nM



Ejemplo 113

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-difluorometoxi-8-metoxi-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

5 (a). 4-Difluorometoxi-3-metoxi-benzaldehído

Una mezcla de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (6 g), Cs_2CO_3 (25,7 g) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (5 ml) en DMF (50 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 2,1 g. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 203,1$

15 (b). 1-Difluorometoxi-2-metoxi-4-((E)-2-nitro-vinil)-benceno

Una mezcla del producto del ejemplo 113a (2,1 g) y acetato amónico (0,76 g) en nitrometano (15 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [2:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 1,36 g. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246,0$

20 (c). 2-(4-Difluorometoxi-3-metoxi-fenil)-etilamina

A 0 °C, se añadió gota a gota una solución del producto del ejemplo 113b (1,36 g) en THF seco (5 ml) a una mezcla de hidruro de litio y aluminio en THF seco (10 ml) y éter dietílico (10 ml). Después de agitar a 65 °C durante 2 h, se dejó que la mezcla de reacción se alcanzara la temperatura ambiente y se inactivó con 5 ml de agua en THF (12 ml). Se añadió una solución acuosa de NaOH (2,5 ml 2 M) y agua (1,3 ml). La mezcla se filtró sobre decalite. El filtrado se concentró al vacío y se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de HCl (1 M). La fase acuosa se basificó con una solución acuosa de NaOH (2 M) hasta pH = 10 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 760 mg. EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218,3$

25 (d). Éster alílico del ácido [2-(4-difluorometoxi-3-metoxi-fenil)-etil]-carbámico

A 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de alilo (450 μl) en diclorometano (5 ml) a una solución del producto del ejemplo 113c (760 mg) y DIPEA (0,9 ml) en diclorometano (25 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de HCl (1 M), una solución acuosa sat. de NaHCO_3 y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [2:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 669 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 302,3$

(e). 2-Alil éster del ácido 7-difluorometoxi-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1,2-dicarboxílico

5 A 0 °C, se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml) a una mezcla del producto del ejemplo 113d (670 mg) y ácido glicólico monohidrato (307 mg) en ácido acético (8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1:4 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 613 mg.

(f). Ácido 7-difluorometoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

10 Una mezcla del producto del ejemplo 113e (610 mg), dimedona (359 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,97 g) en THF (5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió turbia. A temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (5 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío (50 °C) durante 18 h.

Rendimiento: 350 mg

15 (g). Éster etílico del ácido 9-difluorometoxi-8-metoxi-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 113f (85 mg) y cloruro de etil oxalilo (38 μ l) en THF (2 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 100 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Una mezcla del residuo y 2-etinil-tiazol (102 mg) en anhídrido acético (3 ml) se calentó usando irradiación por microondas a 140 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [2:1 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 48 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 421,1$

(h). Ácido 9-difluorometoxi-8-metoxi-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

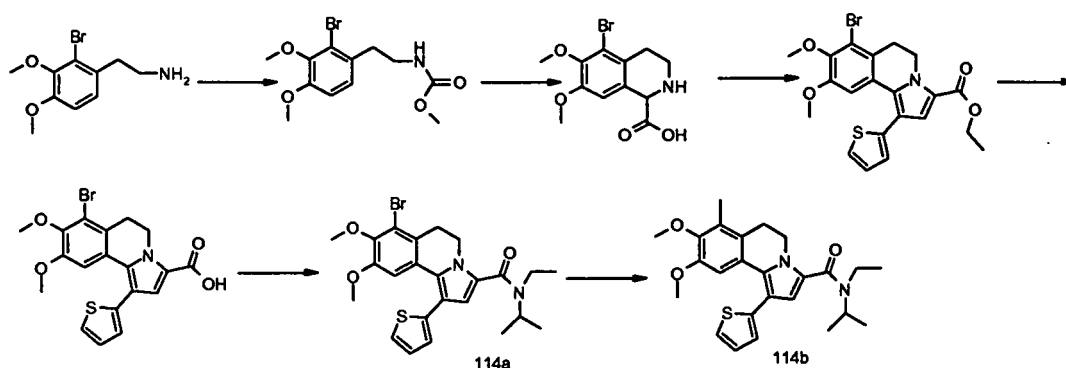
25 Una mezcla del producto del ejemplo 113 g (48 mg) y KOH sólido (19 mg) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico (1,0 M). La fase acuosa se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 37 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 392,9$

30 (i). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-difluorometoxi-8-metoxi-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 113h (37 mg), DIPEA (82 μ l), terc-butil-metilamina (23 μ l) y HATU (54 mg) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de HCl (0,1 N) y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20 $\rightarrow$ 100 %; sistema 1).

35 Rendimiento: 28 mg. EM-IEN: $[M+H]^+ = 462,3$; HPLC anal.: $T_r = 17,31$ min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 39,6$ nM



Ejemplo 114

Etil-isopropil-amida del ácido 8,9-dimetoxi-7-metil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico(a). Etil-isopropil-amida del ácido 7-bromo-8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

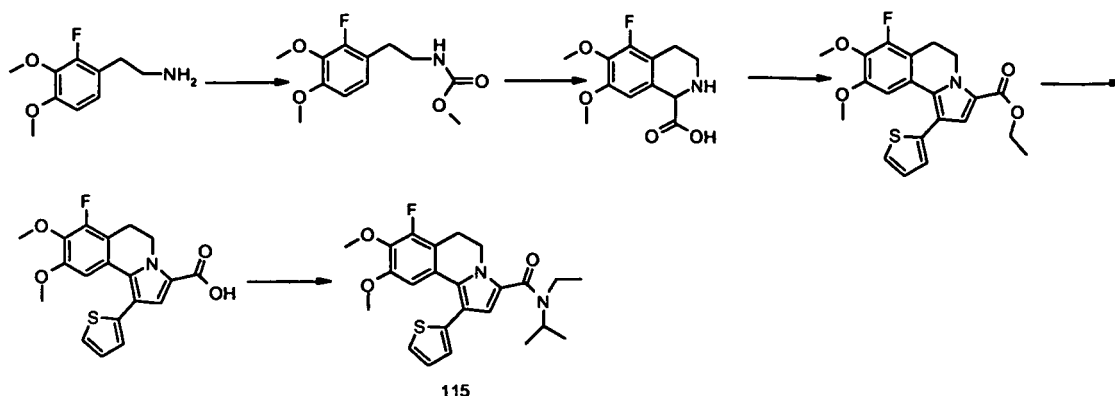
Se preparó etil-isopropil-amida del ácido 7-bromo-8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico de forma similar al ejemplo 1 a partir de 2-(2-bromo-3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina. La preparación de 2-(2-bromo-3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina puede encontrarse en la bibliografía: J. Weinstock, y col., J. Med. Chem., 29, 2315 (1986); J.E. Toth, P.R. Hamann y P.L. Fuchs, J. Org. Chem., 53, 4694(1988).

RMN ^1H (CDCl_3) 1,28 (9H, 3 x CH_3), 3,15 (t, 2H, H-6), 4,20 (t, 2H, H-5), 4,65 (m, 1H, CH-isopropilo), 6,40 (s, 1H, H2-pirrol), 6,97 (s, 1H, H9), 3,48 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3); CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504$.

(b). Etil-isopropil-amida del ácido 8,9-dimetoxi-7-metil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

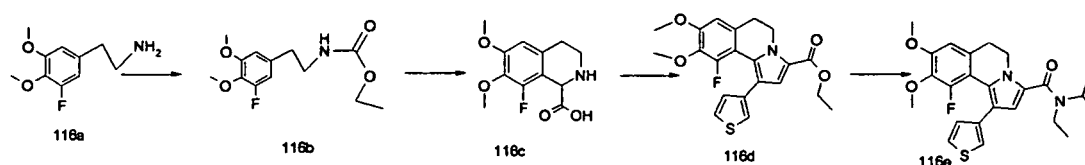
A una solución del producto del ejemplo 114a (50 mg) en THF seco (2 ml) se le añadió a -70 °C una solución de n-butil litio (70 μl de 1,6 M en heptano). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a -70 °C y durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó pasando a través de una columna corta de sílice, empleando heptano/acetato de etilo (1/1 v/v) como eluyente.

Rendimiento: 25 mg. CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 321,0 \text{ nM}$

**Ejemplo 115**Etil-isopropil-amida del ácido 7-fluoro-8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Este producto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito antes en el ejemplo 1 partiendo de 2-(2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina (D.L. Ladd y J. Weinstock, J. Org. Chem., 46, 203 (1981).

CL/EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442$; hFSHRago (CHO luc) $\text{CE}_{50} = 937,0 \text{ nM}$

**Ejemplo 116**Etil-isopropil-amida del ácido 10-fluoro-8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico(a). 2-(3-Fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-etilamina

Este producto puede prepararse a partir del 3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído disponible en el mercado de acuerdo con procedimientos habituales: K.L. Kirk, D. Cantacuzene, B. Collins, G.T. Chen, Y. Nimit, C.R. Creveling, J. Med. Chem., 25, 680, (1982); J. Dixon, F. Ince, A.C. Tinker, Sol. Pat. Eur. 0.142.283 (1984). Como alternativa, a partir de 2-aliloxi-1-fluoro-3-metoxi-benceno como se describe por M.T. Clark, D.D. Miller, Tetrahedron Lett., 26, 4299 (1985).

(b). Éster etílico del ácido [2-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-etil]-carbámico

A una solución de 2-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-etilamina (576 mg) y trietilamina (0,8 ml) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C cloroformiato de etilo (300 µl). La mezcla se agitó durante 1 h, se vertió en hielo agua, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se pasó a través de una columna corta de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente).

Rendimiento: 210 mg. RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,54 (2, m, ArH), 4,65 (s, 1, NH), 4,1 y 2,75 (t, 2, -CH₂-), 3,4 (m, 2, -CH₂-), 1,2 (t, 3, etilo), 4,1 (c, 2, etilo), 3,86 y 3,90 (2 x s, 6, OCH₃).

(c). Ácido 8-fluoro-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

Al producto del ejemplo 116b (210 mg) en ácido acético (3 ml) se le añadió ácido glioixílico monohidrato (80 mg). A 0 °C, se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (1 ml). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trató con una solución acuosa de LiOH (3 ml, 3 M) usando irradiación por microondas a 190 °C durante 5 min con el fin de hidrolizar el carbamato. El pH de la reacción se ajustó a 5,5 y la mezcla se liofilizó.

Rendimiento: 520 mg.

(d). Éster etílico del ácido 10-fluoro-8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

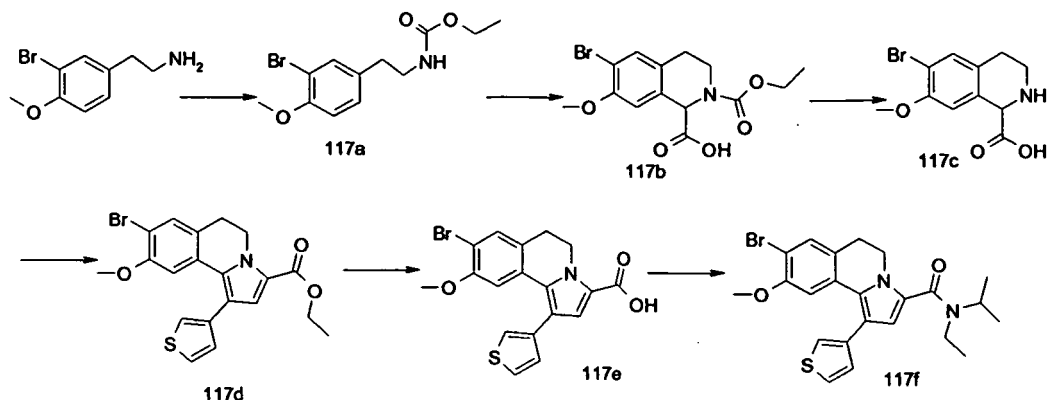
Una mezcla del producto del ejemplo 116c (500 mg) y cloruro de etil oxalilo (250 mg) en THF (3 ml) se agitó usando irradiación por microondas a 100 °C durante 5 min para formar el N-oxalato. Después, se añadieron anhídrido acético (1 ml) y 3-etinil-tiofeno (220 mg). La mezcla se calentó a 140 °C usando irradiación por microondas durante 5 min. La mezcla se vertió en agua, se agitó durante 15 min, se extrajo con acetato de etilo y se lavó hasta que se hizo neutra con una solución de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo).

Rendimiento: 60 mg.

(e). Etil-isopropil-amida del ácido 10-fluoro-8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

El producto del ejemplo 116d se saponificó con LiOH en dioxano-agua (1:1 v/v) y se acopló con etildiisopropil amina usando el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 105c.

Rendimiento: 9 mg. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,43 (s, 1H, pirrol H), 6,65 (s a, 1H, H7-Ar), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 2,98 (t, 2H, H-6), 4,20 (t, 2H, H5), 1,25 (9H, isopropilo y etilo CH₃), 4,70 (m, 1H, isopropil CH), 3,45 (m, 2H, NCH₂); CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 442; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 318,0 nM

**Ejemplo 117**Etil-isopropil-amida del ácido 8-bromo-9-metoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico(a). Éster etílico del ácido [2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-etil]-carbámico

A una solución de 3-metoxi-4-bromofenetilamina (2,3 g) y trietilamina (2,7 ml) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C cloroformiato de etilo (1,5 ml). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se lavó con agua y NaHCO₃ al 10 %. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando heptano/acetato de etilo (1/1 v/v) como eluyente.

Rendimiento: 2,9 g. F_r de TLC = 0,35 (1/1 de heptano/acetato de etilo); CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 302/304$.

(b). 2-Etil éster del ácido 6-bromo-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1,2-dicarboxílico

Una solución del producto del ejemplo 117a (2,7 g) y ácido glioixílico (1,1 g) en ácido acético (12 ml) se trató con ácido sulfúrico (4 ml) a 5-10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en hielo agua. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente).

Rendimiento: 2,9 g. F_r de TLC = 0,31 (9/1 de diclorometano/metanol); CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 358/360$.

(c). Ácido 6-bromo-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 117b (2,9 g) en agua (12 ml) se trató con LiOH (1,2 g) y se calentó durante 5 min usando irradiación por microondas a 200 °C. La mezcla se enfrió y se acidificó a pH 5. El producto se filtró y los sólidos restantes se secaron al vacío.

Rendimiento: 1,29 g. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 286/288$

(d). Éster etílico del ácido 8-bromo-9-metoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

A una suspensión del producto del ejemplo 117c (645 mg) en THF (4 ml) se le añadió gota a gota cloruro de etil oxalilo (250 μ l). Después, la mezcla se calentó a 100 °C usando irradiación por microondas durante 5 min. La mezcla se enfrió. Se añadieron anhídrido acético (2 ml) y 3-tienil acetileno (220 μ l). La mezcla se agitó y se calentó de nuevo usando irradiación por microondas durante 5 min a 140 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 40 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con una solución de NaOH (2 M) y agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente).

Rendimiento: 900 mg.

(e). Ácido 8-bromo-9-metoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

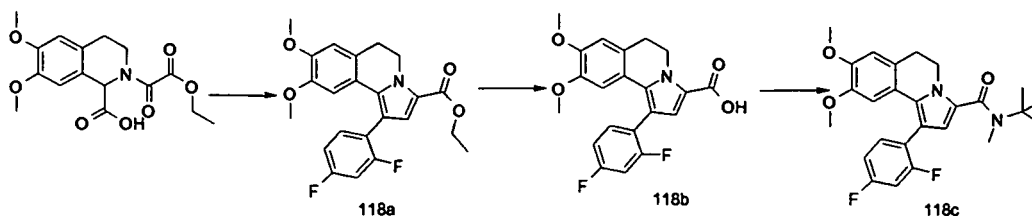
Una suspensión del producto del ejemplo 117e (900 mg) en dioxano (5 ml) se trató con una solución de LiOH (2 ml, 3 M) y se calentó usando irradiación por microondas durante 5 min a 180 °C. La mezcla se enfrió y se acidificó a pH 4 con HCl 2 N. El precipitado se secó.

Rendimiento: 850 mg.

(f). Etil-isopropil-amida del ácido 8-bromo-9-metoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

A una suspensión del producto del ejemplo 117c (850 mg) en diclorometano (8 ml) se le añadieron hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolina (877 mg), N-etil-N-isopropil-amina (1,5 ml) y DIPEA (0,5 ml). La mezcla se calentó usando irradiación por microondas a 100 °C durante 5 min. Después, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano /acetato de etilo como eluyente)

Rendimiento: 375 mg. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,13, 7,27, 7,38 (3 m, tienil-H), 7,35 (s, C7-H), 6,87 (s, C10-), 6,36 (s, C2-H), 4,65 (m, 1, isopropilo), 4,21 (t, 2, H5), 2,98 (t, 2, H6), 3,44 (c, 2, etilo), 3,51 (s, 3, metoxi), 0,88 (t, 3, etilo), 1,26 (m, 6, isopropilo); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1100$ nM



Ejemplo 118

Terc-butil-metil-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

(a). Éster etílico del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 2-etoxioxalil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico (1 g), 1-etinil-2,4-difluorobenceno (450 mg) y anhídrido acético (1 ml) en THF (3 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a

120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N), se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 → 6/4 (v/v)] como eluyente. El compuesto se aisló en forma de un sólido de color blanco.

5 Rendimiento: 980 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 414

(b). Ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

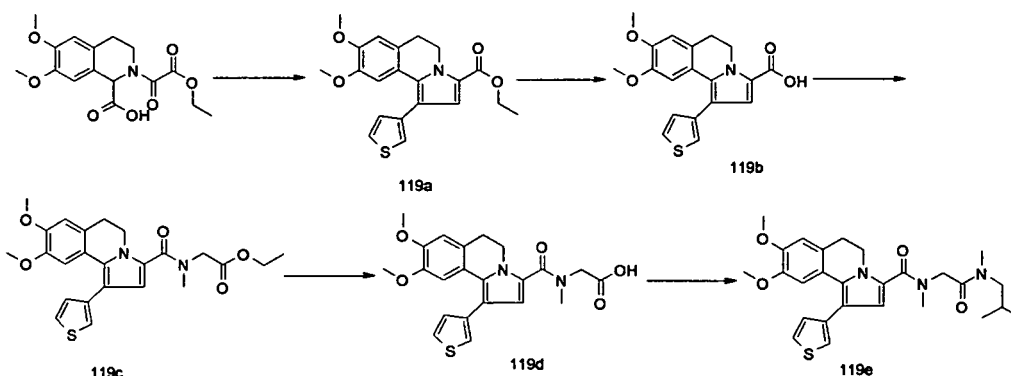
Una mezcla del producto del ejemplo 118a (980 mg) y una solución acuosa de LiOH (3 M)/dioxano [1:1 (v/v) 6 ml] se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml, 4 N). El precipitado se filtró y se lavó con agua. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 881 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 386

(c). Terc-butil-metil-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 118b (25 mg), N-metil-N-terc-butil-amina, HATU (37 mg) y DIPEA (57 µl) en diclorometano (1 ml) se agitó y se calentó usando irradiación por microondas a 110 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución acuosa de ácido cítrico (3 %). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [0 → 6/4 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 14 mg. EM-IEN: [M+H]⁺ = 455; HPLC anal.: T_r = 2,56 min (procedimiento 1); hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 48,3 nM



Ejemplo 119

25 [(Isobutil-metil-carbamoyl)-metil]-metil-amida del ácido 8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico y éster etílico del ácido [(8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético

(a). Éster etílico del ácido 8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

La síntesis de éster etílico del ácido 8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (119a) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 1h, partiendo de ácido 2-etoxioxalil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxílico.

30 Rendimiento: 14,95 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 384,0

(b). Ácido 8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 119a (4,45 g) y una solución de LiOH en dioxano (88 ml, 2 M) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con una solución acuosa de HCl (2 N) hasta pH = 6. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío.

35 Rendimiento: 4 g. CL/EM-IEN: [M+H]⁺ = 356,1

(c). Éster etílico del ácido [(8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético

Una mezcla del producto del ejemplo 119b (500 mg), trietilamina (1,98 ml), CIP (1,96 g) y clorhidrato de éster etílico

de sarcosina (866 mg) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol [98/2 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 430 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 455,1$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 42$ nM

5 (d). Ácido [(8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético

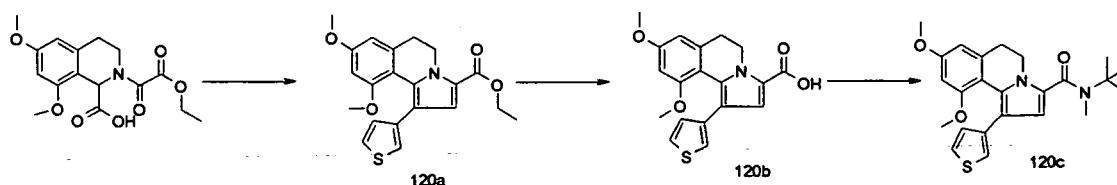
Una mezcla del producto del ejemplo 119c (430 mg) y una solución acuosa de LiOH (4,8 ml, 2 M) en dioxano (4,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl (2 N) hasta pH = 6 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío.

10 Rendimiento: 360 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 427,1$

(e). [(Isobutil-metil-carbamoyl)-metil]-metil-amida del ácido 8,9-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 119d (15 mg), HATU (15 mg), DIPEA (12 μ l) y N-metil-N-isobutil-amina (4 mg) en diclorometano (1 ml) se agitó durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [acetato de etilo al 40 $\rightarrow$ 100 %] como eluyente.

15 Rendimiento: 7,6 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 496,1$; hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1080$ nM

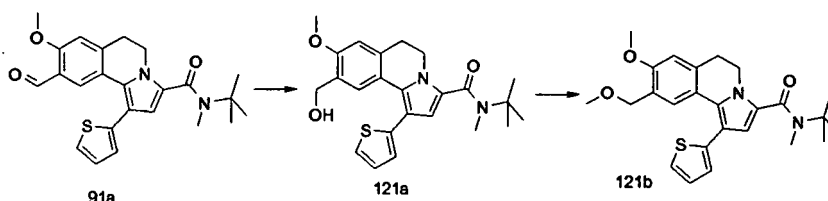


Ejemplo 120

20 Terc-butil-metil-amida del ácido 8,10-dimetoxi-1-tiofen-3-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Este producto se preparó como se ha descrito antes en el ejemplo 1a-1 g, partiendo de 3,5-dimetoxifenetilamina.

R_f de TLC = 0,34 (8/2 de CH_2Cl_2 -acetona); RMN 1H ($CDCl_3$) δ 3,83, 3,22 (2 x s, 6H, OCH_3), 6,4 (d, 1H, 2H-pirrol), 6,28, 6,44 (2 x da, 2H, H7 y H9), 6,84, 7,02, 7,20 (3 x m, 3H, H3, H4, H5-tiofeno), 2,98 (m, 2H, H6), 4,20 (m, 2H, H5); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 699,0$ nM



25

Ejemplo 121

Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-metoximetil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico y Terc-butil-metil-amida del ácido 9-hidroxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico.

30 (a). Terc-butil-metil-amida del ácido 9-hidroxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

A una solución del producto del ejemplo 91a (450 mg) en una mezcla de THF y metanol [10 ml 1/1 (v/v)] se le añadió en porciones $NaBH_4$ (80 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con diisopropiléter, proporcionando un material cristalino de color blanco.

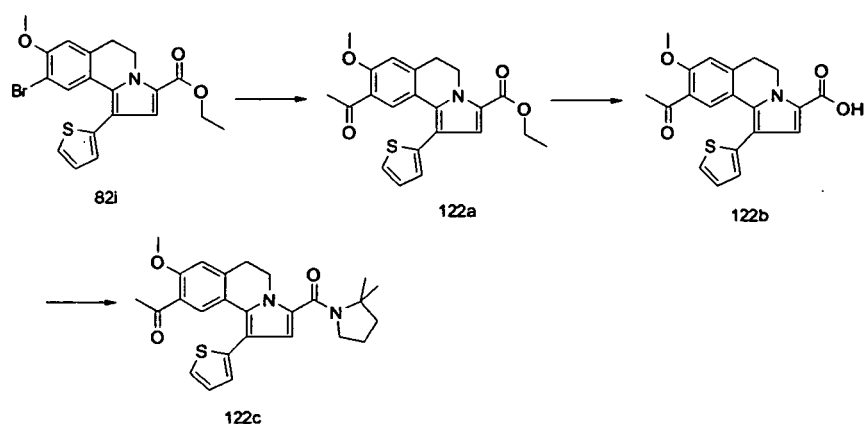
35

Rendimiento: 290 mg. P.f. 146-150 °C. F_r de TLC = 0,30 (1/1 de heptano/acetato de etilo). CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 425,2$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 4,47 (s, 2H, CH_2OH), 7,33 y 6,45 (2 x s, 2H, H7 y H10), 6,75 (s, 1H, H2 pirrol); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 10$ nM

(b). Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-metoximetil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

A una solución del producto del ejemplo 121 a (156 mg) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (50 mg; dispersión al 60 % en aceite). La mezcla se agitó durante 15 min, seguido de la adición de yoduro de metilo (200 μ l). La reacción se agitó durante 2 h más y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo como eluyente. El producto se cristalizó en éter dietílico/heptano.

Rendimiento: 75 mg. P.f. 128-130 °C. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 439,2$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 3,22 y 3,85 (2 x s, 6H, 2 x OCH_3), 3,17 (s, 3H, NCH_3), 6,73 (s, 1H, H2 pirrol), 6,45 y 7,40 (2 x s, 2H, H7 y H10); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 1,6$ nM



Ejemplo 122

1-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-etanona

(a). Éster etílico del ácido 9-acetil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 82i (115 mg) y 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (288 mg) en tolueno (4 ml) se desoxigenó pasando a través de gas nitrógeno durante 2 min. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (7,5 mg), la suspensión se desoxigenó de nuevo y se agitó durante 6 h a 110 °C. Se añadieron acetato de etilo (4 ml) y una solución acuosa de HCl (1 N). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 min. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [9/1 $\rightarrow$ 6/4 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 95 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 396,1$.

(b). Ácido 9-acetil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico

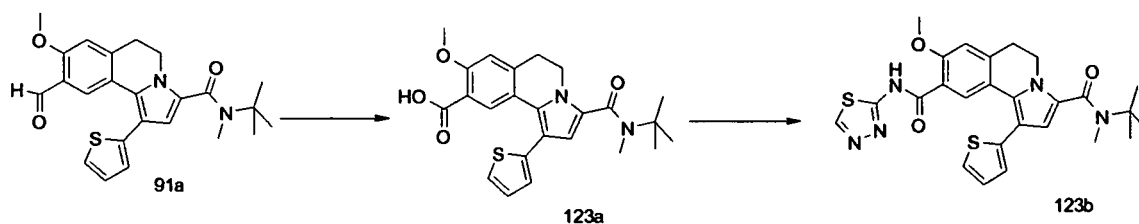
Se añadió una solución acuosa de NaOH (1 ml, 2 N) a una solución del producto del ejemplo 122a (90 mg) en etanol (10 ml). Después de agitar durante 6 h a 60 °C, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico (10 %) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 84 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 368,2$.

(c). 1-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-etanona

Se añadió TBTU (110 mg) a una solución del producto del ejemplo 122b (84 mg), DIPEA (200 μ l) y clorhidrato de 2,2-dimetilpirrolidina (62 μ l) en NMP (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa sat. de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en heptano/acetato de etilo [1/0 $\rightarrow$ 6/4 (v/v)] como eluyente.

Rendimiento: 76 mg. CL/EM-IEN: $[M+H]^+ = 449,2$; HPLC anal.: $T_r = 20,08$ min (procedimiento 7); hFSHRago (CHO luc) $CE_{50} = 2,0$ nM



Ejemplo 123

3-(Terc-butil-metil-amida) 9-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3,9-dicarboxílico

- 5 (a). Ácido 3-(terc-butil-metil-carbamoyl)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico

Una solución del producto del ejemplo 91a (220 mg) en una mezcla de t-butanol (15 ml), dioxano (2 ml) y 2-metil-2-butenol (0,5 ml) se trató con una solución de NaClO₂ (200 mg) y NaH₂PO₄ (350 mg) en agua (2 ml). Después de agitar durante 1 h, la reacción se completó. Se añadió agua (30 ml) seguido de tiosulfato sódico sat. (2 ml) y NaH₂PO₄ (0,5 g). El producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se trató con diisopropiléter, produciendo un sólido de color naranja claro.

Rendimiento: 200 mg. P.f.: 215-217 °C (acetato de etilo); Fr 0,42 (1/1 de tolueno/acetona); RMN (DMSO-d₆) δ 12,4 (s, 1, COOH), 7,78 (s, 1, H10), 7,12 (s, 1, H7), 6,4 (s, 1, pirrol H3), 3,83 (s, 3, OCH₃), 3,04 (s, 3, NCH₃); EM-IEN: [M+1]⁺ 439,1

- 15 (b). 3-(Terc-butil-metil-amida)9-1,3,4-tiadiazol-2-ilamida del ácido 8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3,9-dicarboxílico

Una mezcla del producto del ejemplo 123a (45 mg), 2-aminotiadiazol (25 mg), N-etilmorfolina (40 µl), TBTU (40 mg) y DMF (1 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa al 5 % de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en tolueno/acetona como eluyente. El residuo se trituró con éter, proporcionando cristales de color blanco.

Rendimiento: 26 mg. P.f.: 149-152 °C; EM-IEN: [M+H]⁺ 522,14; RMN (DMSO-d₆) δ 12,1 (s, 1, NH), 9,20 (s, 1, tiadiazol), 7,83 (s, 1, H10), 7,25 (s, 1, H7), 6,42 (s, 1, H3-pirrol), 3,97 (s, 3, OCH₃), 3,07 (s, 3, NCH₃); Fr (1/1 de tolueno/acetona) 0,34; hFSHRago (CHO luc) CE₅₀ = 1 nM.

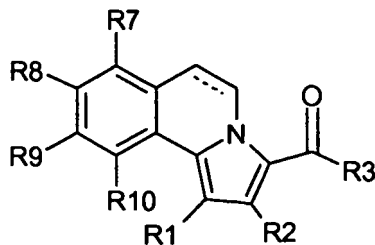
25 Ejemplo 124

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

Se determinó la actividad antagonista de los compuestos en el receptor de FSH humana en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) transfectadas de forma estable con el receptor de FSH humana y cotransfectadas con un elemento sensible a AMPc (CRE)/promotor que dirige la expresión de un gen indicador de luciferasa de luciérnaga. La unión de los compuestos con el receptor de FSH acoplado a proteína Gs dará como resultado un aumento de AMPc, que a su vez inducirá una transactivación aumentada del indicador de luciferasa. Las células (7.500 células/pocillo de una placa de 384 pocillos) se incubaron en medio modificado F12 esencial mínimo de Dulbecco (Invitrogen), complementado con insulina bovina 1 µg/ml, apo-transferrina humana 5 µg/ml, penicilina G 80 U/ml y estreptomycin 80 µg/ml con los compuestos de ensayo (concentración entre 0,0316 nM y 10,0 µM) por duplicado en una atmósfera humidificada (95 %) a 5-7 % de CO₂ y 37 °C. La concentración final de DMSO fue del 1 %. Después de 4 horas de incubación, se permitió que las placas se ajustaran a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió solución de Lucite (PerkinElmer) a los pocillos y se permitió que las células se lisaran durante al menos 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se midió la actividad de luciferasa en un contador de luminiscencia. La señal se expresa como cuentas por segundo (cps). La CE₅₀ (concentración del compuesto de ensayo que induce la mitad de la estimulación de luciferasa máxima (50 %) en comparación con el efecto obtenible máximo del compuesto) y valores de eficacia (efecto máximo del compuesto de ensayo como porcentaje del efecto máximo de FSH humana recombinante) de los compuestos se determinaron usando el programa de software MathIQ (versión 2.0, Business Solutions Limited). Los datos de CE₅₀ se indican en los ejemplos de síntesis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

el enlace C5-C6 puede estar saturado o insaturado,

R¹ es halógeno, ciano, alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalqueno (C5-6), o fenilo o heteroarilo (C1-5), estando cada uno de dichos restos fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³;

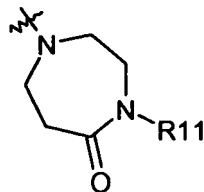
R² es H, ciano, halógeno, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4)-alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), formilo, alquilcarbonilo (C1-4) o C=N-OH, C=N-OCH₃;

R³ es R¹⁵, R¹⁶-amino o

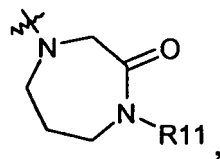
R³ es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), (di)[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), o

R³ es heterocicloalquil (C2-6)-alquilo (C1-4), el resto heterocicloalquilo (C2-6) del cual puede estar opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo (C1-4) o cicloalquilcarbonilo (C3-6), o

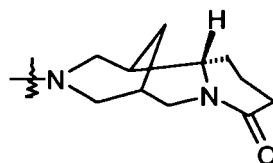
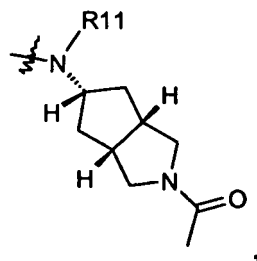
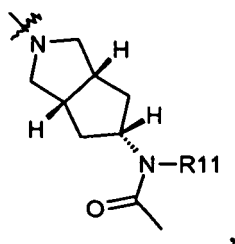
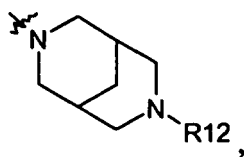
R³ es un grupo seleccionado entre



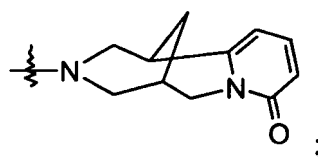
,



,



0



R⁷ es H, halógeno o metilo;

5 R⁸ es H, halógeno, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alcoxi (C1-4)-alquilo (C1-4) o hidroxi;

R⁹ es H, formilo, halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alquinilo (C2-6), cicloalcoxi (C3-6), heterocicloalcoxi (C2-5), heterariloxi (C2-5), (di)[alquil (C1-4)]aminocarboxi, alquilcarbonilo (C1-6), alcoxicarbonilo (C1-4), (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo (C2-6), (di)[alquil (C1-4)]amino, heterocicloalquilcarbonil (C2-6) amino, (di)[alquil (C1-4)]aminocarbonilamino, alcoxicarbonil (C1-4) amino, (di)[alquil (C1-4)]aminosulfonilamino, alquilsulfonil (C1-4) amino, 1-imidazolidinil-2-ona, 3-oxazolidinil-2-ona, 1-pirrolidinil-2-ona, o

10 R⁹ es alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquenilo (C2-6), alquilcarbonil (C1-6) amino o heterocicloalquilo (C2-6), heteroarilaminocarbonilo (C2-5), estando cada uno de dichos alquilo, alcoxi, alquenilo, heterocicloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹⁴, o

15 R⁹ es heteroarilo (C1-5), fenilo o fenoxi, todos opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³;

R¹⁰ es H, metoxi, halógeno o metilo;

R¹¹ es H, alquilo (C1-6) o alquenilo (C3-4);

R¹² es alquilcarbonilo (C1-4) o cicloalquilcarbonilo (C3-6), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados entre R^{13} ;

R^{13} es hidroxilo, amino, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alquiltio (C1-4) o (di)alquil (C1-4)amino;

R^{14} es hidroxilo, amino, halógeno, azida, ciano, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alquiltio (C1-4), (di)alquil (C1-4)amino, cicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilo (C2-6), alquilcarbonil (C1-4) amino, (di)alquil (C1-4)aminocarbonilamino, (C1-4) alquilsulfonilamino, alcoxicarbonil (C1-4) amino, alquilcarbonilo (C1-4), alcoxicarbonilo (C1-4), alquilsulfoxi (C1-4), heterocicloalcoxi (C2-6), (di)alquil (C1-4)aminocarbonilo, alquilsulfonilo (C1-4), cicloalquilcarbonil (C3-6) amino y [alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]amino;

R^{15} y R^{16} en R^{15} , R^{16} -amino se seleccionan independientemente entre H, o alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilo (C2-6) o (di)alquil (C1-4)amino, todos opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), alquilcarbonilo (C1-4), alcoxicarbonilo (C1-4), cicloalquilcarbonilo (C3-6), (di)alquil (C1-4)amino, (di)alquil (C1-4)aminocarbonilo o (di)alcoxi (C1-4)-alquil (C1-4)amino; o

R^{15} , R^{16} -amino se unen en un anillo heterocicloalquilo (C3-8), opcionalmente sustituido con R^{18} o

R^{15} , R^{16} -amino se unen en un anillo heterocicloalquilo (C4-8) o un anillo heterocicloalqueno (C4-6), que ambos contienen un nitrógeno y que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{17} ;

R^{17} es hidroxilo, amino, halógeno, alquilo (C1-4), alcoxi (C1-4), (di)alquil (C1-4)amino, alquilcarbonil (C1-4) amino, (di)alquil (C1-4)aminocarbonilamino; alquilsulfonil (C1-4) amino, alcoxicarbonil (C1-4) amino, alquilsulfoxi (C1-4), cicloalquilcarbonil (C3-6) amino, [alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]amino, o

R^{17} es fenilo y heteroarilo (C2-5), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} , y

R^{18} es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquénilcarbonilo (C4-6), (di)alquil (C1-4)aminocarbonilo, alquilsulfonilo (C1-4), (di)alquil (C1-4)aminosulfonilo, heterocicloalquilsulfonilo (C2-6), heteroarilo (C2-5), fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C1-4), cicloalquilcarbonilo (C3-6), heteroarilcarbonilo (C2-5), fenilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo (C2-5) y heterocicloalquilcarbonilo (C2-6), los restos (ciclo)alquilo y (hetero)arilo de los cuales pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} , con la condición de que el compuesto no sea 3-acetil-pirrol[2,1-a]isoquinolin-1-carbonitrilo.

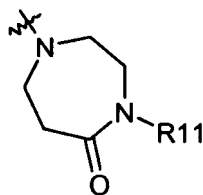
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el enlace C5-C6 está saturado.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^1 es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} .

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que R^2 es H, ciano, halógeno, alcoxi (C1-4)-alquilo (C1-4) o hidroxialquilo (C1-4).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^2 es H.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que R^3 es R^{15} , R^{16} -amino o



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^3 es R^{15} , R^{16} -amino.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, en el que R^7 es H.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1-8, en el que R^8 es alcoxi (C1-4) o hidroxilo.

10. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en el que R^9 es halógeno, ciano, nitro, alquínilo (C2-6), cicloalcoxi (C3-6), heterocicloalcoxi (C2-5), heterariloxi (C2-5), (di)alquil (C1-4)aminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo (C2-6) o (di)alquil (C1-4)amino, o

R^9 es alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquénilo (C2-6), alquilcarbonil (C1-6) amino o heteroarilaminocarbonilo (C2-5), cada uno de dichos grupos alquilo, alcoxi, alquénilo o heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} , o

R^9 es heteroarilo (C1-5) o fenoxi, ambos opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} .

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R^9 es halógeno, ciano, nitro, alquínilo (C2-6) o (di)alquil (C1-4)amino, o

R^9 es alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquénilo (C2-6) o alquilcarbonil (C1-6) amino, dichos grupos alquilo, alcoxi o alquénilo opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} , o

R⁹ es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R⁹ es alquínilo (C2-6), o R⁹ es alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquénilo (C2-6) o alquilcarbonil (C1-6) amino, dichos grupos alquilo, alcoxi o alquénilo opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹⁴, o R⁹ es heteroarilo (C1-5) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R⁹ es alquilo (C1-6).

14. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, en el que R¹⁰ es H.

15. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10-13, en el que R¹ es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R¹³, R² es H, R³ es R¹⁵, R¹⁶-amino, R⁷ es H, R⁸ es alcoxi (C1-4) y R¹⁰ es H.

16. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, en el que R¹⁴ es heterocicloalquilo (C2-6) hidroxilo, alcoxi (C1-4) o (di)alquil (C1-4)amino.

17. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, en el que R¹⁵ y R¹⁶ pueden seleccionarse independientemente entre alquilo (C1-6).

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R¹⁵ es metilo y R¹⁶ es terc-butilo.

19. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, en el que R³ es 1,4 diazacicloheptan-1-ilo opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo (C1-4) o cicloalquilcarbonilo (C3-6).

20. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, en el que R³ es 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo de (9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-il)-[4-(tetrahydro-furan-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona;

1-[4-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-2-metilsulfanil-etanona;

(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-il)-[4-(tiofeno-2-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona;

3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-propan-1-ona;

(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-il)-metanona;

(d). 3-(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-2-carbonitrilo;

[4-(1-Bromo-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-il)-metanona;

[4-(1-Hidroxi-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il)-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-il)-metanona;

(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-il)-[4-(1-metoxi-ciclobutano-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona;

Éster etílico del ácido 2-acetil-9-etoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carboxílico;

1-[4-(2-Cloro-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona;

4-Butil-1-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-5-ona;

4-Butil-1-[9-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carbonil]-[1,4]diazepan-5-ona;

1-[5-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carbonil)-[1,5]diazocan-1-il]-etanona;

Éster terc-butílico del ácido 7-(9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carbonil)-3,7-diaza-biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico;

1-[7-(9-Isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carbonil)-3,7-diaza-biciclo[3,3,1]non-3-il]-2-metilsulfanil-etanona;

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-hidroxi-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carboxílico;

Terc-butil-metil-amida del ácido 2-formil-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carboxílico;

Terc-butil-metil-amida del ácido 2-hidroximetil-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carboxílico;

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-2-metoximetil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carboxílico;

Terc-butil-metil-amida del ácido 2-(hidroxiimino-metil)-9-isopropoxi-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1- α]isoquinolin-3-carboxílico;

Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-2-(metoxiimino-metil)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-

- a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isopropilamino-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(1H-pirazol-4-il)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-isobutil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(2-metil-propenil)-1-tiazol-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-hidroxi-9-isobutil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
N-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-isobutiramida;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-metilcarbamoilmetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-hidroxi-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-azido-etoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-hidroxi-propoxi)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 9-isobutil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
(9-Bromo-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahydro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-(4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-ciano-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Éster etílico del ácido 3-(4-ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-prop-1-inil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-formil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-hidroxi-propil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido (9-(2,2-difluoro-vinil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-nitro-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-dimetilamino-acetilamino)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6,6a,10a-tetrahydro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-(2-azetidín-1-il-acetilamino)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-(2-metoxi-acetilamino)-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
N-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-metanosulfonamida;
N-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-2-morfolin-4-il-acetamida;
(8,9-Dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-[4-(1-metil-ciclobutanocarbonil)-[1,4]diazepan-1-il]-metanona;
(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona;
(4-Ciclobutanocarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-(8,9-dimetoxi-1-tiofen-2-il-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-il)-metanona;
Terc-butil-metil-amida del ácido 9-hidroximetil-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
Terc-butil-metil-amida del ácido 8-metoxi-9-metoximetil-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico;
1-[3-(2,2-Dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-9-il]-etanona; y
3-(Terc-butil-metil-amida)9-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amida del ácido 8-metoxi-1-tiofen-2-il-5,6-dihidro-pirrol[2,1-a]isoquinolin-3,9-dicarboxílico.
22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para su uso en terapia.
24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos de la fertilidad.

25. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la fertilidad.