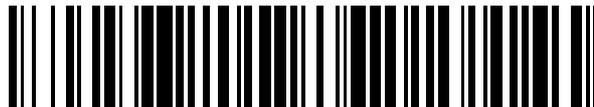


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 389**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 513/14 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2010 E 10737883 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2459560**

54 Título: **Dihidropirrololo[2,1-a]isoquinolinas condensadas en anillo**

30 Prioridad:

29.07.2009 EP 09166740

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.10.2015

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME B.V. (100.0%)
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem, NL**

72 Inventor/es:

**LOOZEN, HUBERT JAN JOZEF;
TIMMERS, CORNELIS MARIUS y
STOCK, HERMAN THIJS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 548 389 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas condensadas en anillo

5 La presente invención se refiere a derivados de dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas condensadas en anillo, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y al uso de dichos compuestos para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la infertilidad.

10 Las gonadotropinas cumplen funciones importantes en varias funciones de corporales, incluyendo el metabolismo, la regulación de la temperatura y el proceso reproductor. Las gonadotropinas actúan en tipos de células gonadales específicas para iniciar la diferenciación ovárica y testicular y la esteroidogénesis. La gonadotropina pituitaria FSH (hormona estimuladora del folículo), por ejemplo, desempeña un papel crucial en la estimulación del desarrollo y la maduración del folículo, mientras que la LH (hormona luteinizante) induce la ovulación. (Sharp, R.M. *Clin Endocrinol.* 33,787-807 (1990); Dorrington y Armstrong, *Recent Prog. Horm. Res.* 35, 301-342 (1979)). Actualmente, la FHS se aplica clínicamente para la estimulación ovárica, es decir, la estimulación ovárica controlada para la fertilización *in vitro* (FIV) 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 el hipogonadismo masculino y la infertilidad masculina.

20 La gonadotropina FSH se libera desde la pituitaria anterior bajo la influencia de estrógenos y de la hormona liberadora de gonadotropina, y desde la placenta durante el embarazo. En la mujer, la FHS actúa en los ovarios, favoreciendo el desarrollo de los folículos y es la principal hormona reguladora de la secreción de estrógenos. En el hombre, la FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa en las células de Sertoli para sustentar la gametogénesis. La FSH purificada se utiliza clínicamente para tratar la infertilidad en mujeres y para tratar algunos tipos de insuficiencia de espermatogénesis en hombres. Las gonadotropinas destinadas a fines terapéuticos se pueden aislar de las fuentes de orina humana y tienen baja pureza (Morse *et al*, *Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology* 17, 143 (1988)). Como alternativa, se pueden preparar como gonadotropinas recombinantes. La FSH humana recombinante se encuentra disponible en el comercio y se está utilizando en reproducción asistida. (Olijve *et al. Mol. Hum. Reprod.* 2, 371-381 (1996); Devroey *et al. Lancet* 339, 1170-1171 (1992)).

35 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. Los receptores de este tipo consisten en un único polipéptido con siete dominios transmembrana y pueden interactuar con las proteínas G, dando lugar a la activación de la adenilato ciclasa.

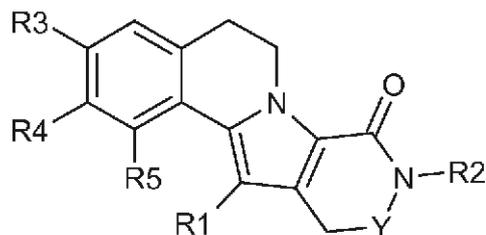
40 El receptor de FSH (FSHR) es una diana altamente específica en el proceso de crecimiento del folículo ovárico y se expresa exclusivamente en el ovario. Los agonistas del FSHR de bajo peso molecular pueden utilizarse para los mismos fines clínicos que la FSH nativa, es decir, para el tratamiento de la infertilidad y para la estimulación ovárica controlada que precede a la fertilización *in vitro*. Se han desvelado recientemente ciertos derivados de tetrahidroquinolina en la Solicitud Internacional WO 2003/004028 y WO 2004/056780 (AKZO NOBEL N.V.) como sustancias moduladoras del FSHR, que tienen propiedades agonistas o antagonistas.

45 Los miméticos de FSH de bajo peso molecular con propiedades agonistas se desvelan 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.).

50 Sigue habiendo claramente una necesidad de miméticos de hormonas de bajo peso molecular que activen selectivamente el receptor de FSH.

55 Para ese propósito, la presente invención proporciona derivados de dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina condensada en anillo .

Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina condensada en anillo de acuerdo con la fórmula I



Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En esta Fórmula, R1 a R5 tienen las siguientes definiciones:

- 5 R1 es fenilo, heteroarilo (C2-5), cicloalquilo (C3-6), alquilo (C1-6), heterocicloalquilo (C2-5) o heterocicloalqueno (C2-5), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C1-3) o halógeno; o
- 10 R1 es halógeno
- R2 es H o alquilo (C1-4);
- R3 es hidroxilo, alcoxi (C1-3); alquiltio (C1-3) o alquilo (C1-4);
- 15 R4 es heteroarilo (C1-5), heterocicloalquilo (C2-5) o heterocicloalqueno (C2-5), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, ciano, halógeno, alcoxi (C1-3) o alquilo (C1-6), estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo o flúor; o
- 20 R4 es halógeno, nitro, ciano, amino, ácido carboxílico o N-hidroxi-imidamida; o
- R4 es alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), cicloalquilo (C3-6), alcoxi (C1-6), alquiltio (C1-6), (C1-6)alquiloC(O)alquilo (C1-6), cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, oxo, ciano o flúor; o
- 25 R4 es -NH(CO)R6, -NHSO₂R6, -NHR6, -C(O)N(R7)R8, -C(O)OR6, -S(O)R6 o -SO₂R6;
- R5 es H o halógeno;
- 30 R6 es alquilo (C1-6), alqueno (C2-6) o heteroarilo (C2-5), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), hidroxilo o halógeno; o
- R6 es (di)alquil (C1-4)aminoalquilo (C1-4), (di)alquil (C1-4)aminoC(O)alquilo (C1-4) o heterocicloalquil (C2-5)-alquilo (C1-4), estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C1-4), oxo, hidroxilo, flúor o (di)alquil (C1-4)aminoalquilo (C1-4);
- 35 Y es un enlace, Y es (CH₂)_n o Y es X(CH₂)_m, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en los grupos (CH₂)_n o (CH₂)_m en Y puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C1-3), flúor o hidroxilo;
- X es O, S o NR₉;
- 40 R7 es hidrógeno o alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;
- R8 es hidrógeno, alquilo (C1-6), alqueno (C1-6) o heteroarilo (C2-5), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), hidroxilo o halógeno; o
- 45 R8 es heterocicloalquil (C2-5)-alquilo (C1-4), estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4) o (di)alquil (C1-4)aminoalquilo (C1-4); o
- R7 y R8 pueden formar, junto con el nitrógeno de interconexión, un grupo heterocicloalquilo (2-5), opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxycarbonilo (C1-6) o alquilo (C1-6), estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo o flúor;
- 50 R9 es hidrógeno o R10-carbonilo;
- R10 es alquilo (C1-3), opcionalmente sustituido con halógeno;
- 55

neis 0-4; y

m es 2 o 3.

5 Los derivados de dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina condensada en anillo de acuerdo con la presente invención son potentes activadores del receptor de FSH y pueden usarse para los mismos propósitos clínicos que el FSH nativo puesto que se comportan como agonistas, con la ventaja de que pueden prepararse sintéticamente, pueden mostrar propiedades de estabilidad alteradas y pueden administrarse de forma diferente.

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

La expresión alquilo (C1-3), como se usa en la definición, significa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, que son metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

15 La expresión alquilo (C1-4) como se usa en la definición significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, que es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

20 La expresión alquilo (C1-6) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono,, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefieren grupos alquilo (C1-5), siendo alquilo (C1-4) el más preferido.

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

25 La expresión alqueno (C2-6) significa un grupo alqueno ramificado o no ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono, tales como etenilo, 2-butenilo y n-pentenilo.

30 La expresión alquino (C2-6) significa un grupo alquino ramificado o no ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo y n-pentinilo.

La expresión alcoxi (C1-6)-C(O)alquilo (C1-6) significa un grupo alcoxicarbonilo como se ha definido, unido a un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

35 La expresión (di)alquil (C1-4)aminoalquilo (C1-4) como se usa en el presente documento significa un grupo (di)alquilamino, conteniendo cada uno del grupo o grupos alquilo del mismo de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

40 La expresión (di)alquil (C1-4)aminoC(O)alquilo (C1-4) como se usa en el presente documento significa un grupo (di)alquilaminocarbonilo, conteniendo cada uno del grupo o grupos alquilo del mismo de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente, conectado mediante el grupo aminocarbonilo a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

45 La expresión heterocicloalquil (C2-5)-alquilo (C1-4) significa un grupo heterocicloalquilalquilo, conteniendo el grupo heterocicloalquilo del mismo de 2 a 5 átomos de carbono, preferentemente 3 a 5 átomos de carbono, con el mismo significado que se ha definido previamente y el grupo alquilo de mismo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

50 La expresión alcoxi (C1-6) significa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido previamente. Se prefieren grupos alcoxi (C1-3).

La expresión alcoxi (C1-3) significa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido previamente.

55 La expresión alquiltio (C1-3) significa un grupo alquiltio que tiene 1 a 3 átomos de carbono, el grupo alquilo de mismo contiene de 1 a 3 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente.

60 La expresión alquilcarbonilo (C1-3) significa un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilo del mismo contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

La expresión alquiltio (C1-6) significa un grupo alquiltio que tiene 1 a 6 átomos de carbono, el grupo alquilo del mismo contiene 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente. Se prefiere alquiltio (C1-3).

65

- 5 La expresión heteroarilo (C2-5) significa un grupo alquilo aromático que tiene 2 a 5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, como, pero si limitación imidazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, piridinilo, tienilo o furilo. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Son grupo heteroarilo preferidos tienilo, tiazolilo, oxazolilo y piridinilo. El grupo heteroarilo (C2-5) puede estar unido mediante un átomo de carbono o un nitrógeno, si es factible. Preferentemente, la unión es mediante el átomo de carbono. Los grupos heteroarilo que contienen N incluyen sus derivados N-óxido correspondientes donde es adecuado.
- 10 La expresión heteroarilo (C1-5) significa un grupo alquilo aromático que tiene 1 a 5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, como, pero si limitación, imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo o furilo. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Son grupo heteroarilo preferidos tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo y piridinilo. El grupo heteroarilo (C1-5) puede estar unido mediante un átomo de carbono o un nitrógeno, si es factible. Preferentemente, la unión es mediante el átomo de carbono. Los grupos heteroarilo que contienen N incluyen sus derivados N-óxido cuando es adecuado.
- 15 La expresión heterocicloalquilo (C2-5) significa un grupo heterocicloalquilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, incluyendo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unido mediante un nitrógeno, si es factible, o un átomo de carbono. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Son grupos heterocicloalquilo preferidos, tetrahydro-2H-piran-4-ilo y tetrahydro- 2H-tiopiran-4-ilo.
- 20 La expresión heterocicloalquenilo (C2-5) significa un grupo heterocicloalquenilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, incluyendo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unido mediante un nitrógeno, si es factible, o un átomo de carbono. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Son grupos heterocicloalquilo preferidos 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo y 3,6-dihidro- 2H-tiopiran-4-ilo.
- 25 La expresión alcoxycarbonilo (C1-6) significa un grupo alcoxycarbonilo, el grupo alcoxi del mismo contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido previamente, conectados mediante un grupo carbonilo.
- 30 La expresión halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.
- 35 La expresión "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está/están reemplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal de los átomos designados en las circunstancias dadas, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si tales combinaciones dan como resultados compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se hace referencia a un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.
- 40 La expresión "opcionalmente sustituido" significa opcional, es decir, con o sin sustitución con los grupos, radicales o restos especificados.
- 45 En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales, el punto de unión está en el último grupo a menos que se indique lo contrario.
- 50 La expresión sal farmacéuticamente aceptable representa a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Estas pueden obtenerse durante el aislamiento final y 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 ácido puede hacerse reaccionar con una base orgánica o mineral, como aminas, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.
- 55 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R1 es fenilo o heteroarilo (C2-5), ambos opcionalmente sustituidos con alquilo (C1-3) o halógeno.
- 60 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R4 es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), hidroxilo o halógeno; o R4 es nitro, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquiltio (C1-6), -NH(CO)R6 o -C(O)N(R7)R8.
- 65 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R4 es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con alquilo (C1-3) o halógeno; o R4 es nitro, ciano, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquiltio (C1-6), -SO₂R6 -C(O)R6, -C(O)NR7R8 o -NH(CO)R6.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R4 es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con alquilo (C1-3) o halógeno; o R4 es nitro, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquiltio (C1-6) o -NH(CO)R6.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R5 es H.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R6 es alquilo (C1-6) o heteroarilo (C2-5), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), hidroxilo o halógeno.

10 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R6 es alquilo (C1-3).

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R3 es alcoxi (C1-3).

15 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que Y es un enlace, Y es (CH₂)_n o Y es X(CH₂)_m, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en los grupos (CH₂)_n o (CH₂)_m en Y pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo (C1-3).

20 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que Y es (CH₂)_n o Y es X(CH₂)_m, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en los grupos (CH₂)_n o (CH₂)_m en Y puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C1-3).

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que Y es (CH₂)₃.

25 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que Y es X(CH₂)₂.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 y R8 son independientemente H, alqueno (C1-6) o alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

30 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 es H y R8 es alqueno (C1-6) o alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R7 y R8 son independientemente H o alquilo (C1-6), opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

35 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que n es 1-4.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R1 es tienilo o tiazolilo.

40 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el anillo anulado es un anillo heterocíclico de 7, 8 o 9 miembros.

En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el heteroarilo opcionalmente sustituido en R4 se selecciona entre tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo y piridinilo.

45 En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el heteroarilo opcionalmente sustituido en R1 se selecciona entre tienilo, tiazolilo, oxazolilo y piridinilo.

50 La invención también se refiere a aquellos compuestos en los que todas las definiciones específicas para R1 a R5, así como las definiciones de los subgrupos R6 a R10, Y, X y m y n en los diversos aspectos de la invención como se ha definido anteriormente en el presente documento suceden en cualquier combinación dentro de la definición de del compuesto de dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina anulado de anillo de fórmula I.

Todos los compuestos de la invención tienen un pCE₅₀ en el ensayo CHO-hFSHR (luciferasa) de al menos 5.

55 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen un pCE₅₀ en el ensayo CHO-hFSHR (luciferasa) de más de 7. En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen un pCE₅₀ en el ensayo CHO-hFSHR (luciferasa) de más de 8.

60 La expresión CE₅₀ significa la concentración del compuesto de ensayo que obtiene la mitad de la estimulación máxima (50 %) en comparación con efecto máximo alcanzable del compuesto. pCE₅₀ es el log negativo de CE₅₀. Los valores pueden determinarse, por ejemplo, en una línea celular transfectada con un gen receptor de FSH y cotransfectada con un elemento/promotor sensible a AMPc que dirige la expresión de un gen indicador. Para la determinación puede usarse un software, tal como MathIQ (versión 2.0, ID Business Solutions Limited).

65 Los compuestos de acuerdo con la invención son desconocidos en la bibliografía. Desde un punto de vista sintético, puede hacerse referencia a los mismos como dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas a las que se han anulado anillos

heterocíclicos y homocíclicos adicionales.

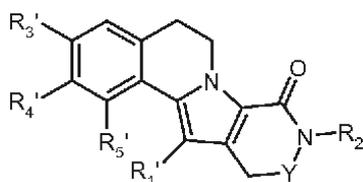
La metodología sintética se ha descrito en la bibliografía química, lo que posibilita la construcción de dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas sustituidas haciendo uso de las denominadas reacciones de cicloadición de azometina ilidas y muchnonas. La base química del presente documento encuentra su origen en el trabajo pionero de Huisgen et al. (R. Huisgen, H. Gotthardt, H. Bayer, F. Schaefer, Chem. Ber. 103, 2611 (1970); H. Gotthardt, R. Huisgen., Chem. Ber. 103,2626 (1970)) y la aplicación al soporte mencionado se describió varios años después por Hershenson (J. Org. Chem. 40, 740 (1975)). Después, la metodología se volvió una herramienta indispensable en la construcción de moléculas complejas (I. Coldham, R. Hufton, Chem. Rev. 105, 2765 (2005)), y tras ese periodo una cantidad significativa de bibliografía se ha hecho disponible en aplicaciones hacia la síntesis de, por ejemplo, dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas sustituidas con alcoxiarilo, predominantemente en el área de compuestos antitumorales relacionados con la clase de producto natural de Lamellarins y derivados sintéticos del mismo. Diversas referencias ilustran el alcance de ese trabajo (C. Ridley, M. Venkata, R. Ami Reddy, G. Rocha, F. Bushman, D. Faulkner, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 3285 (2002); M. Banwell, B. Flynn, D. Hockless, Chem. Comm. 2259 (1997); C. Bailly, documento WO2004/014917; P. Cironi, I. Manznares, F. Alberico, M. Alvarez, Org. Lett. 5, 2959 (2003); S. Handy, Y. Zhang, H. Bregman, J. Org. Chem. 69, 2362 (2004); C. Olsen, N. Parera, F. Alberico, M. Alvarez, Tetrahedron Lett. 46, 2041 (2005); D. Pla, A. Marchal, C. Olsen, F. Alberico, M. Alvarez, J. Org. Chem. 70, 8231 (2005); S. Ruchirawat, T. Mutarapat, Tetrahedron Lett. 42, 1205 (2001); P. Ploypradith, W. Jinaglueng, C. Pavaro, S. Ruchirawat, Tetrahedron Lett. 44, 1363 (2003); P. Ploypradith, C. Mahidol, P. Sahakitpichan, S. Wombundit, R. Ruchirawat, Angew. Chem. Int. Ed. 43, 866 (2004) ; F. Ishibash, Y. Miyazaki, M. Iwao, Tetrahedron 53, 5951 (1997); F. Ishibashi, S. Tanabe, T. Oda, M. Iwao, J. Nat. Prod. 65, 500 (2000)).

Para llegar a los compuestos específicos de la invención pueden aplicarse dos enfoques diferentes. Primero, se aplican reacciones de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar (partiendo de ácidos isoquinolin-1-carboxílicos adecuadamente funcionalizados) para conseguir una entrada directa en las dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas anuladas de anillo deseadas (esquema I, secuencia II→V→I).

Los sustratos de la fórmula general V, requeridos para la cicloadición intramolecular a I, son accesibles a partir de los módulos acetilénicos de estructura general III. Generalmente, pueden usarse materiales comercialmente disponibles para obtenerlos en unas pocas etapas rutinarias (consúltese IV→III), bien conocidas para los expertos en la materia. En caso de que X = O o S, se usan como materiales de partida 1,2-etano- o 1,3-propanodiolos o 1,2-etano- o 1,3-propano-mercapto-etanoles (en los que la longitud de la cadena de alquilo determina el tamaño del anillo anulado), que después de la reacción con bromuros de propargilo en condiciones básicas, seguido de conversión de los alcoholes terminales resultantes en, por ejemplo, los mesilatos correspondientes y posterior sustitución de los mesilatos con aminas, proporcionan los derivados alquino requeridos de la fórmula general IV (X = O, S; Y = X-(CH₂)_m; m = 2,3).

En caso de que X = NR₉, generalmente los materiales de partida preferidos son aminoalcoholes ortogonalmente protegidos. Una protección conveniente para el alcohol es, por ejemplo, un grupo sililo y para nitrógeno se prefiere un grupo Boc. En ese caso, tras la reacción con bromuros de propargilo en condiciones básicas, se consigue la introducción de un grupo alquilmileno en nitrógeno. Después de la desprotección del grupo alcohol, puede efectuarse la conversión en las aminas IV (X = NR₉; Y = X-(CH₂)_m; m = 2,3) como se ha descrito anteriormente.

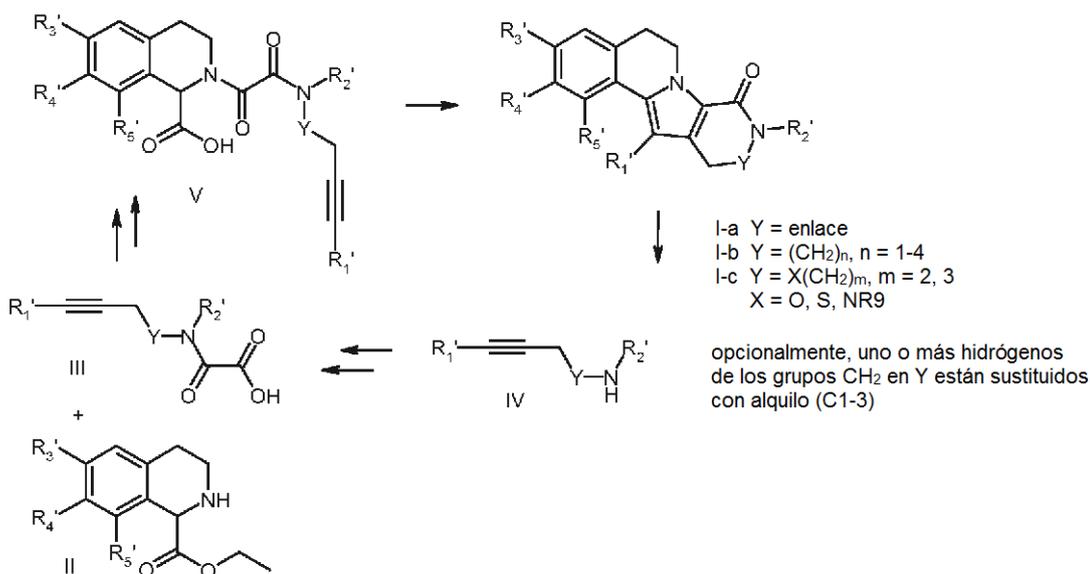
Fórmula General



opcionalmente, uno o más hidrógenos de los grupos CH₂ en Y están sustituidos con alquilo (C1-3)

I-a Y = enlace
I-b Y = (CH₂)_n, n = 1-4
I-c Y = X(CH₂)_m, m = 2, 3
X = O, S, NR₉

Esquema I



En caso de que Y = enlace o (CH₂)_n, se usan hidroxialquil-acetilenos, en los que la longitud de la cadena de alquilo determina el tamaño del anillo anulado. Los hidroxialquil acetilenos se convierten en, por ejemplo, los mesitatos correspondientes y se hacen reaccionar con las aminas adecuadas para producir compuestos de la fórmula general IV (Y = enlace o (CH₂)_n).

Los compuestos IV se convierten en los oxalatos III por tratamiento con cloruro de etiloxalilo, se saponifican y se acoplan a ésteres de isoquinolina II mediante reacciones de condensación de amida convencionales, conocidas para los expertos en la materia. Después de la saponificación de los derivados resultantes, se obtienen compuestos de la fórmula general V. Sometiendo V a condiciones de ciclación típicas (como calentamiento en anhídrido acético) se obtienen las estructuras requeridas I. Para sintetizar las moléculas de elección, según se reivindica en la fórmula general I, los sustituyentes específicos deseados están en su lugar durante la síntesis (en ese caso, R₁' = R₁, R₂' = R₂, R₃' = R₃, etc.) o como alternativa, dependiendo de la estrategia de síntesis, R₁' - R₁₀' se convierten por separado en cualquier etapas conveniente del proceso sintético en el R₁ - R₁₀ deseado (como se define en las reivindicaciones de la invención) mediante una o más etapas adicionales.

Las isoquinolinas II están disponibles mediante reacciones de tipo Bishler-Napieralsky a partir de fenetilaminas carbamoiladas adecuadamente sustituidas y ácido glioxálico, de acuerdo con procedimientos publicados (S. Bajusz, documento WO93/12091; W. Z. Li, Y-Q Wang, Org. Lett. 5, 2931 (2003); D. Ma, W. Wu, G. Yang, J. Li, J. Li, Q. Ye, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 47 (2004); B. A. Bunin, J. M. Dener, D. Kelly, N. A. Paras, J. D. Tario, S. P. Tushup, J. Comb. Chem. 6, 487 (2004); Z. Zalan, T. Martinez, L. Lazar, R. Sillanpaa, F. Fulop, Tetrahedron 6, 2883 (2006); J.J. Li, Bioorganic Med. Chem. Lett. 15, 1799 (2005); S.W. Youn, J. Org. Chem. 71,2521 (2006); I. Schuster, A. Sztojkov, L. Fulop, Lett. Org. Chem. 4, 102 (2007); W. K. Anderson, H. McPherson, S. New, A. Rick, J. Med. Chem. 27, 1321 (1984)), y posteriormente se convierten en los etil ésteres correspondientes mediante procedimientos de esterificación convencionales, bien conocidos para los expertos en la materia.

Las fenetil aminas específicamente sustituidas están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse fácilmente por procedimientos de rutina conocidos a partir de los precursores de arilo correspondientes mediante clorometilación y cianación, seguido de reducción en las fenetilaminas. De una manera alternativa, pueden convertirse aril aldehídos en las fenetil aminas deseadas mediante la denominada reacción de Henry, que conduce a nitro-olefinas, seguido de reducción en dos etapas del resto nitro y el enlace insaturado.

Los sustituyentes R₃-R₅ de acuerdo con las reivindicaciones pueden introducirse a partir de halógenos R₃'-R₅' como bromuros, yoduros y cloruros o a partir de ésteres activos de fenol, tales como triflatos, tosilatos, etc., por medio de técnicas organometálicas, que pertenecen a la caja de herramientas de rutina de la química orgánica moderna (Suzuki et al., Chem. Comm. 4759 (2005); Bach et al., Tetrahedron 61,2245 (2005); Rossi et al., Synthesis, 2419 (2004); Muci y Buchwald, Practical Palladium Catalysts for C-N y C-O bond formation in Topics in current Chemistry-Cross coupling Reactions, Vol. 219, N. Miyaura., Ed., Springer Verlag, Heidelberg, 131-209, (2002); Hartwig, Palladium-catalyzed Amination of Arilo Halides y Related Reactions in Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1, 1051-1096 (2002), E. Negishi Ed., J. Wiley & Sons, Nueva York; Schlummer et al., Advanced Synthesis y Catalysis 46, (13-15) 1599 (2004), Transition Metals for Organic Synthesis; M. Beller, C. Bolm, Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, Alemania), como los protocolos de Ullmann, Suzuki, Stille,

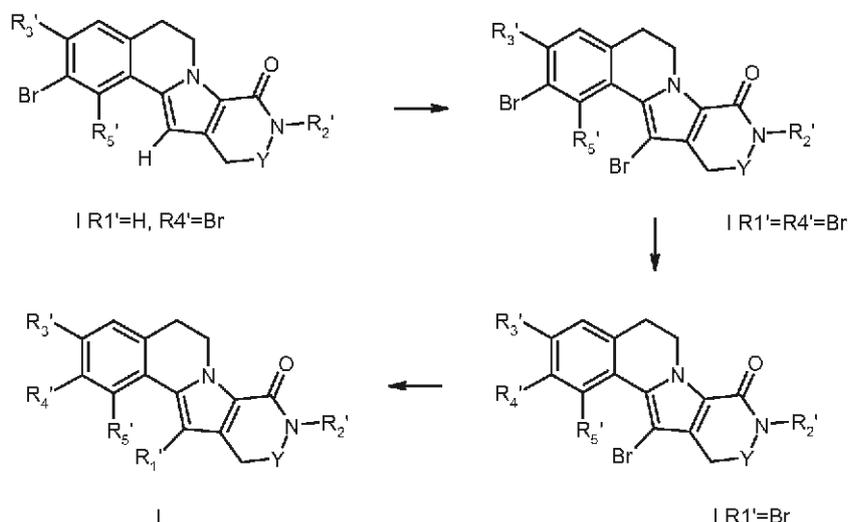
Sonogashira, Heck y Buchwald. De esta manera se consigue un acceso eficaz a sustituyentes heteroarilo y arilo. De una manera similar, se introducen nuevos enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples, así como átomos de nitrógeno y nitrilos. Los acetilenos, azinas y nitrilos así formados sirven de forma similar como funcionalidades para nuevas estructuras heterocíclicas aplicando cicloadiciones.

5 Pueden obtenerse sustituyentes fenólicos en R^{3'}-R^{5'} (*vide supra*) mediante desprotección de, por ejemplo, sus metil ésteres correspondientes (por ejemplo R^{4'} = OMe) por procedimientos bien conocidos usando ácidos de Lewis como BCl₃, AlCl₃, BBr₃, etc. y pueden usarse para construir sustituyentes éter alternativos.

10 Los sustituyentes R^{1'} (véase Esquema II) pueden introducirse en el acetileno antes de realizar la reacción de cicloadición intramolecular, pero como alternativa, si se emplea un acetileno terminal (IV, R^{1'} = H → III, R^{1'} = H) se obtienen las estructuras I (R^{1'} = H). Estas pueden convertirse en los bromuros 1-sustituidos (I, R^{1'} = Br) mediante, por ejemplo, *N*-bromosuccinimida y posteriormente acoplarse en condiciones organometálicas típicas (*vide supra*, referencias) a estructuras 1-ariladas o alquiladas de la fórmula general I.

15 Además, si ambos R^{1'} y R^{4'} son bromo, es posible el acoplamiento regioselectivo en I (R^{1'} = R^{4'} = Br) para introducir selectiva y secuencialmente nuevos sustituyentes independientemente en C₉ y C₁ del armazón de dihidropirrolisoquinolina a partir de un precursor común, como se muestra en el Esquema II.

Esquema II

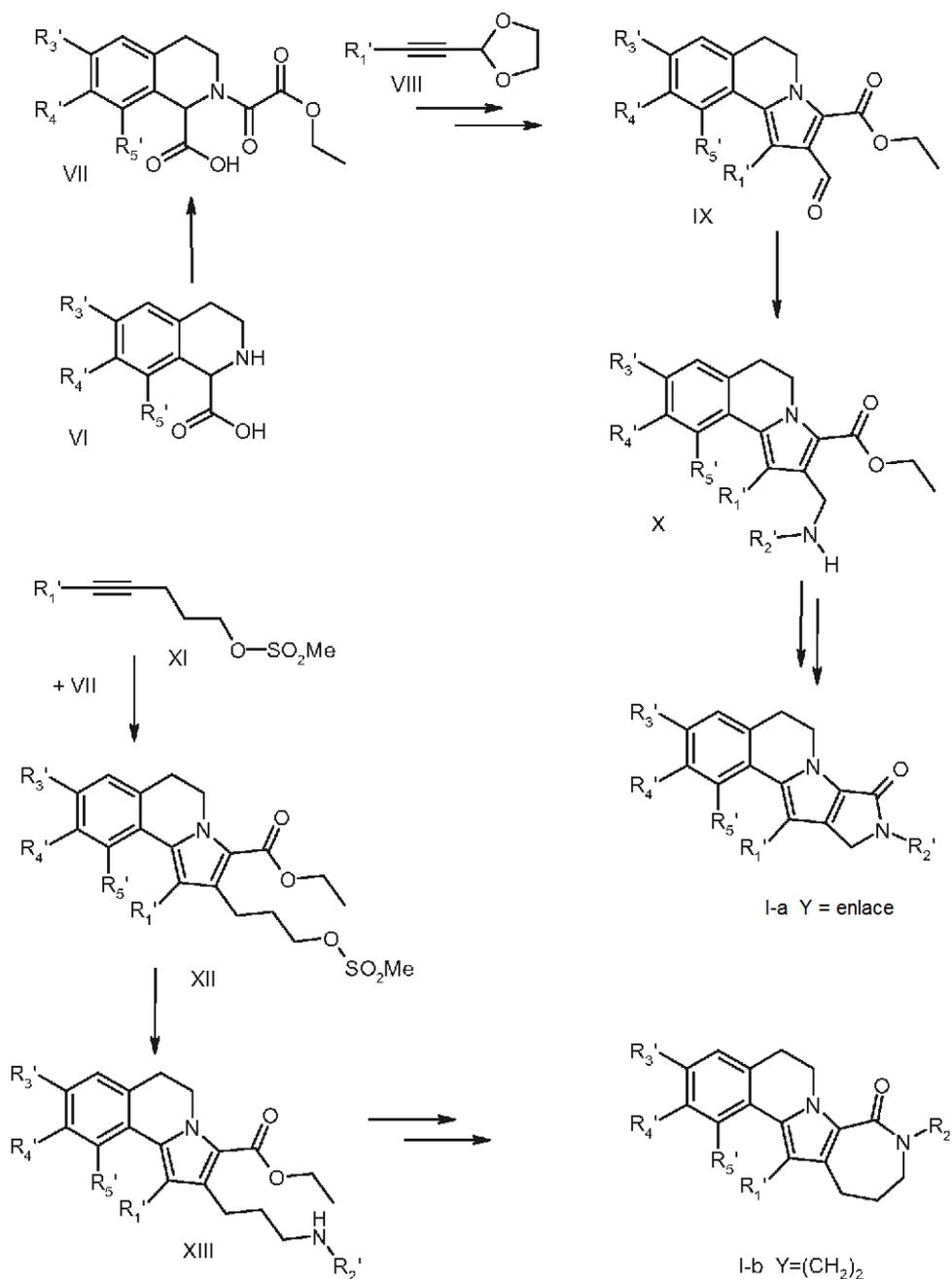


20 Como alternativa, los compuestos de la fórmula general I son accesibles mediante reacciones de cicloadición dipolar intramolecular regioselectiva (véase Esquema III) de acetilenos adecuadamente funcionalizados de la fórmula general VIII o XI, que conducen a dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas con una funcionalidad hecha a medida en la posición C₂, C₃ (IX o XII). Los restos C₂, C₃ pueden elaborarse por etapas para dar derivados de aminoácido (X o XIII) que pueden ciclarse por varios métodos de lactamización, bien conocidos para los expertos en la materia, para dar los compuestos anulados deseados I-a o I-b.

30 Por tanto, el tratamiento de aril-aldehídos acetilénicos protegidos VIII con derivados de isoquinolina VII en condiciones adecuadas conduce, después de la desprotección del resto aldehído, a los sustratos 2,3-sustituidos deseados IX. La función aldehído C₂ así obtenida puede convertirse en condiciones adecuadas en las aminas X. Después de la saponificación de los ésteres, los aminoácidos se cierran para dar lactamas anuladas I-a en condiciones de formación de enlace de péptidos convencionales, bien conocidas para los expertos en la materia.

35 De una manera relacionada, los acetilenos que portan una cadena mesilada (XI) se convierten en los sustratos XII, que después de aminación (XIII) y saponificación, seguido de cierre de anillo como se ha descrito anteriormente, conduce a las estructuras anuladas de anillo (I-b, Y = (CH₂)₂).

Esquema III



Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Es conocido por los expertos en la materia que compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando se concentran en una solución con un disolvente orgánico adecuado. Los compuestos de esta invención incluyen los profármacos, hidratos o solvatos del compuesto enumerado.

5

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

10

15

B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como sin solvatar. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de formación de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo formación de enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolventes están incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca 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 de disolvente es H₂O.

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto de Fórmula I en el presente documento se entiende que incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. La expresión "sal(es)", como se emplea en el presente documento, denota sales ácida formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I contiene un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, y un resto ácido, tales como, pero sin limitación un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles. 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, tales 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 tanto, existir en formas estereoisoméricas diferentes. 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 abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas *cis* como *trans*, así como mezclas, estén abarcadas dentro del alcance de la invención.

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

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

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la presente invención (incluyendo aquellos de las sales y solvatos de los compuestos, así como las sales y solvatos, tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de 1974 de la IUPAC. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, se pretende que se aplique por igual a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales o racematos de los compuestos de la invención.

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Determinados compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) (por ejemplo, aquellos marcados con ³H, ¹⁴C, ¹⁸F y ¹¹C) son útiles en ensayos de distribución en tejido del compuesto y/o sustrato. Se prefieren particularmente isótopos tritados (es decir, ³H) y de carbono-14 (es decir, ¹⁴C) por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopo más

5 pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H) pueden proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica (por ejemplos, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos) y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos más adelante en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente adecuado.

10 Se descubrió que los compuestos de dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina condensada en anillo de la invención estimulan el receptor de FSH. Se conocen bien los métodos para determinar la unión al receptor, así como los ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar la actividad biológica de las gonadotropinas. En general, el receptor expresado se incubaba con el compuesto que se va a ensayar y se mide la unión o la estimulación o la inhibición de una respuesta funcional.

15 Para medir una respuesta funcional, el ADN aislado que codifica el gen receptor de FSH, preferentemente el receptor humano, se expresa en las células huésped adecuadas. Una célula de este tipo puede ser una célula de ovario de hámster chino, aunque otras células también son adecuadas. Preferentemente, las células son de origen mamífero (Jia *et al*, *Mol. Endocrin.*, 5, 759-776, (1991)).

20 En la técnica se conocen bien métodos para construir líneas celulares que expresan FSH recombinante (Sambrook *et al*, *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor). La expresión del receptor se consigue mediante la expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Por ahora, todas las técnicas de mutagénesis dirigida, el ligamiento de secuencias adicionales, la PCR y la construcción de sistemas de expresión adecuados, se conocen bien en el campo técnico. Se pueden construir sintéticamente partes, o todo, el ADN que codifica la proteína deseada usando técnicas en fase sólida convencionales, preferentemente para incluir sitios de restricción para facilitar el ligamiento. Los elementos de control adecuados para la transcripción y la traducción de la secuencia codificante incluida se pueden proporcionar a las secuencias que codifican el ADN. Como se sabe bien, ya se dispone de sistemas de expresión compatibles con una amplia variedad de huéspedes, incluyendo huéspedes procariontes tales como bacterias y huéspedes eucariotes tales como levaduras, células vegetales, células de insectos, células de mamífero, células de aves y similares.

30 Las células que expresan el receptor se incuban después con el compuesto de ensayo para observar la unión del compuesto de ensayo, o la estimulación de una respuesta funcional.

35 Como alternativa, las membranas celulares aisladas que contienen el receptor expresado se pueden utilizar para medir la unión del compuesto de ensayo.

Para medir la unión, se pueden utilizar compuestos radiactivos o fluorescentes. Los compuestos de este tipo también forman parte de la invención.

40 Como alternativa, también se pueden realizar ensayos de unión competitiva.

45 Otro ensayo implica explorar compuestos agonistas del receptor de FSH determinando la estimulación de la acumulación de AMPc mediada por el receptor. De este modo, un método de este tipo implica la expresión del receptor en una célula huésped y la exposición de la célula al compuesto del ensayo. Después se mide la cantidad de AMPc. El nivel de AMPc aumentará al estimular el efecto del compuesto de ensayo tras la unión al receptor.

Para medir la actividad intrínseca puede utilizarse la FSH humana recombinante como compuesto de referencia.

50 Además de la medición directa de, por ejemplo, los niveles de AMPc en la célula expuesta, se pueden utilizar líneas celulares que además de la transfección de ADN que codifica el receptor de FSH se transfectan también con un segundo ADN que codifica un gen indicador y cuya expresión responde al nivel de AMPc. Los genes indicadores de este tipo podrían ser inducibles por AMPc o se podrían construir de tal manera que se conecten a nuevos elementos sensibles a AMPc. En general, la expresión del gen indicador podría controlarse mediante cualquier elemento de respuesta que reaccione a niveles cambiantes de AMPc. Son genes indicadores adecuados, por ejemplo, LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y la proteína verde fluorescente. Los principios de dichos 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).

60 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina condensada en anillo o sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la fórmula general I mezclada con agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los agentes auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de la misma. Las composiciones incluyen, por ejemplo, aquellas adecuadas para la administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, nasal, local o rectal y similar, todas en forma de dosificación unitaria para su administración.

65

Para la administración oral, el ingrediente activo puede presentarse como unidades distintas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones y similares.

5 Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención pueden presentarse en recipientes de dosis única o múltiple, por ejemplo, líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales sellados y ampollas, y también pueden conservarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición de un transportador líquido estéril, por ejemplo, agua, antes de su uso.

10 Mezclado con dichos agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describe en la referencia convencional Gennaro, A.R *et al*, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20ª Edición., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente la Parte 5: *Pharmaceutical Manufacturing*), el agente activo puede comprimirse en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras, comprimidos, o puede procesarse en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables, el agente activo puede aplicarse como una composición fluida, por ejemplo, como una preparación para inyección, en forma de una solución, 15 suspensión, emulsión, o como una pulverización, por ejemplo, una pulverización nasal.

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

25 La composición farmacéutica también puede incluir agentes activos terapéuticamente adicionales, en particular, aquellos que se van a utilizar en el mismo régimen. Los agentes de este tipo incluyen, pero no se limitan a otros agonistas de gonadotropina y moduladores de la GnRH.

30 La invención incluye además una composición farmacéutica, como se ha descrito previamente 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 usarla como se ha descrito previamente.

35 La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o una composición farmacéutica del mismo, pueden variar con el compuesto particular, con la vía de administración y con la edad y estado del sujeto individual al que se le va a administrar el medicamento.

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

45 Los compuestos según la invención pueden utilizarse en terapia. Estos pueden utilizarse para los mismos fines clínicos que la FSH nativa.

50 Un aspecto adicional de la invención reside en el uso de compuestos de dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina condensada en anillo que tienen la fórmula general I para la fabricación de un medicamento que se va a utilizar para el tratamiento de trastornos sensibles a las rutas mediadas por el receptor de FSH, preferentemente para el tratamiento de trastornos de fertilidad. Por lo tanto, se puede administrar a los pacientes que necesiten de las mismas cantidades adecuadas de los compuestos según la invención.

55 En otro aspecto más, la invención reside en el uso de compuestos de dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina condensada en anillo que tienen la fórmula general I para la fabricación de un medicamento que se va a utilizar para el tratamiento de infertilidad. En particular, los compuestos pueden utilizarse para inducir la ovulación (IO) o en protocolos de estimulación ovárica controlada (EOC).

60 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Comentarios generales

65 Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos: DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina, HATU = hexafluorofosfato de *O*-(7- azabenzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, DMF = *N,N*-dimetilformamida, DME = 1,2-dimetoxietano, THF

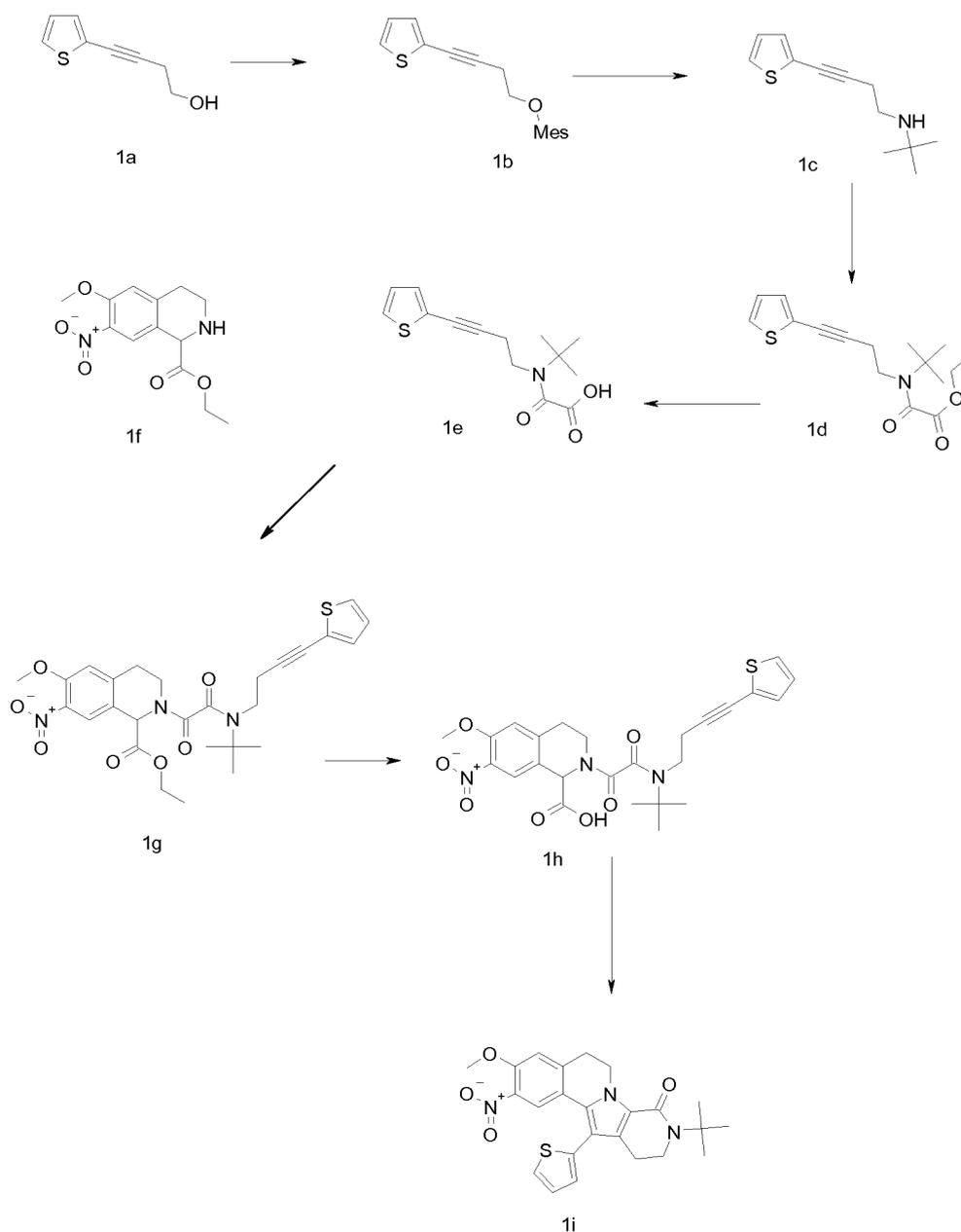
= tetrahidrofurano, Boc = t-butoxicarbonilo, NMP = N-metilpirrolidona, TBTU = tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrabuturonio, hexafluorofosfato, DMAP = 4-(dimetilamino)piridina.

5 Los nombres de los productos descritos en los ejemplos se generaron usando el programa Chem Draw Ultra. Los nombres de las estructuras diana tetracíclicas anuladas de la invención se generaron con el programa ACD/NAME (Advanced Chemistry Development Inc.).

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

Se realizó cromatografía de capa fina (TLC) en placas de TLC Merck (5 x 10 cm), gel de sílice 60 F₂₅₄.

Ejemplo 1



15 4-(tiofen-2-il)but-3-in-1-ol (1a)

20 A una solución de 1,2 g de 2-bromotiofeno y 0,9 g de butinol en 15 ml de dioxano desgasificado se añadieron 100 mg de PdCl₂(PheCN)₂, 50 mg de CuI, 1 ml de diisopropilamina, 750 µl de una solución 1 M de tri-*tert*-butilfosfina en tolueno. La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante 16 h y después se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, se secaron y se

concentraron. El residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 850 mg de **1a**; F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,50. RMN ($CDCl_3$) δ 1,83 (t, 1, OH), 2,72 (t, 2, CH_2), 3,83 (c, 2, CH_2), 6,95, 7,16, 7,20 (3 x m, 3, tiofeno-H).

5 metanosulfonato de 4-(tiofen-2-il)but-3-inilo (1b)

A una solución de 750 mg de **1a** y 1 ml de trietilamina en 15 ml de éter dietílico, se añadió gota a gota a 0 °C 400 μ l de cloruro de metanosulfonilo en 5 ml de éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó durante 1/2 h y después se diluyó con 30 ml de agua y 5 ml de K_2CO_3 1 M. El producto se extrajo de nuevo con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua, se secaron y se concentraron, para proporcionar 1,2 g de mesilato **1b**; F_r 0,50 (1/1 de heptano/acetato de etilo), EM-IEN: [M+1] 231,07.

RMN ($CDCl_3$) δ 2,82 (t, 2, CH_2), 3,08 (s, 3, CH_3SO_2), 4,38 (t, 2, CH_2), 6,96, 7,16 y 7,22 (3 x m, 3, tiofeno-H).

15 N-*tert*-butil-4-(tiofen-2-il)but-3-in-1-amina (1c)

Una solución de 1 g de **1b** en 10 ml de *tert*-BuNH₂ se agitó durante una noche a TA. La mezcla, que consistía en el producto deseado así como el producto de eliminación, se concentró, se diluyó con 20 ml de NaHCO₃ 5 % y se extrajo en éter. El extracto se secó y se concentró (45 °C/ 100 mm). El residuo (~ 450 mg) que contenía **1c** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM-IEN: [M+1] 208,20.

25 2-(*tert*-Butil(4-(tiofen-2-il)but-3-inil)amino)-2-oxoacetato etilo (1d)

Una solución de 200 μ l de cloruro de etiloxalilo en 1 ml de éter dietílico se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de 450 mg de **1c** (contaminada con productos de eliminación de la reacción anterior) y 200 μ l de trietilamina en 5 ml de éter. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se diluyó con 10 ml de K_2CO_3 1 M y se agitó durante 5 min. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo y los extractos se lavaron una vez con agua, se secaron y se concentraron. El material en bruto se pasó a través de una columna de lecho corto de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo, como eluyente, para proporcionar 120 mg de **1d** en forma de un aceite incoloro;

EM-IEN: [M+1] 308,15; F_r (2/1 de heptano/acetato de etilo) 0,50. RMN ($CDCl_3$) δ 1,37 (t, 3, OC_2H_5), 1,52 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,77 (m, 2, CH_2), 3,52 (m, 2, CH_2), 4,34 (c, 4, OC_2H_5), 6,95, 7,13, 7,21 (3 x s, 3, tiofeno-H).

35 ácido 2-(*tert*-butil(4-(tiofen-2-il)but-3-inil)amino)-2-oxoacético (1e)

Una solución de 100 mg de **1d** en 1 ml de dioxano se mezcló con una solución de 40 mg de KOH en 400 μ l de agua y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se diluyó con 5 ml de agua y se acidificó a pH 3 con HCl 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo y los extractos se lavaron una vez con NaCl sat., se secaron y se concentraron, para proporcionar 65 mg de **1e** esencialmente puro en forma de un aceite incoloro; EM-IEN: [M+1] 280,16; RMN ($CDCl_3$) δ 1,54 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,80 (m, 2, CH_2), 4,10 (m a, 2, CH_2), 6,94, 7,13, 7,20 (3 x m, 3, tiofeno-H).

45 2-(2-(*tert*-butil(4-(tiofen-2-il)but-3-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (1g)

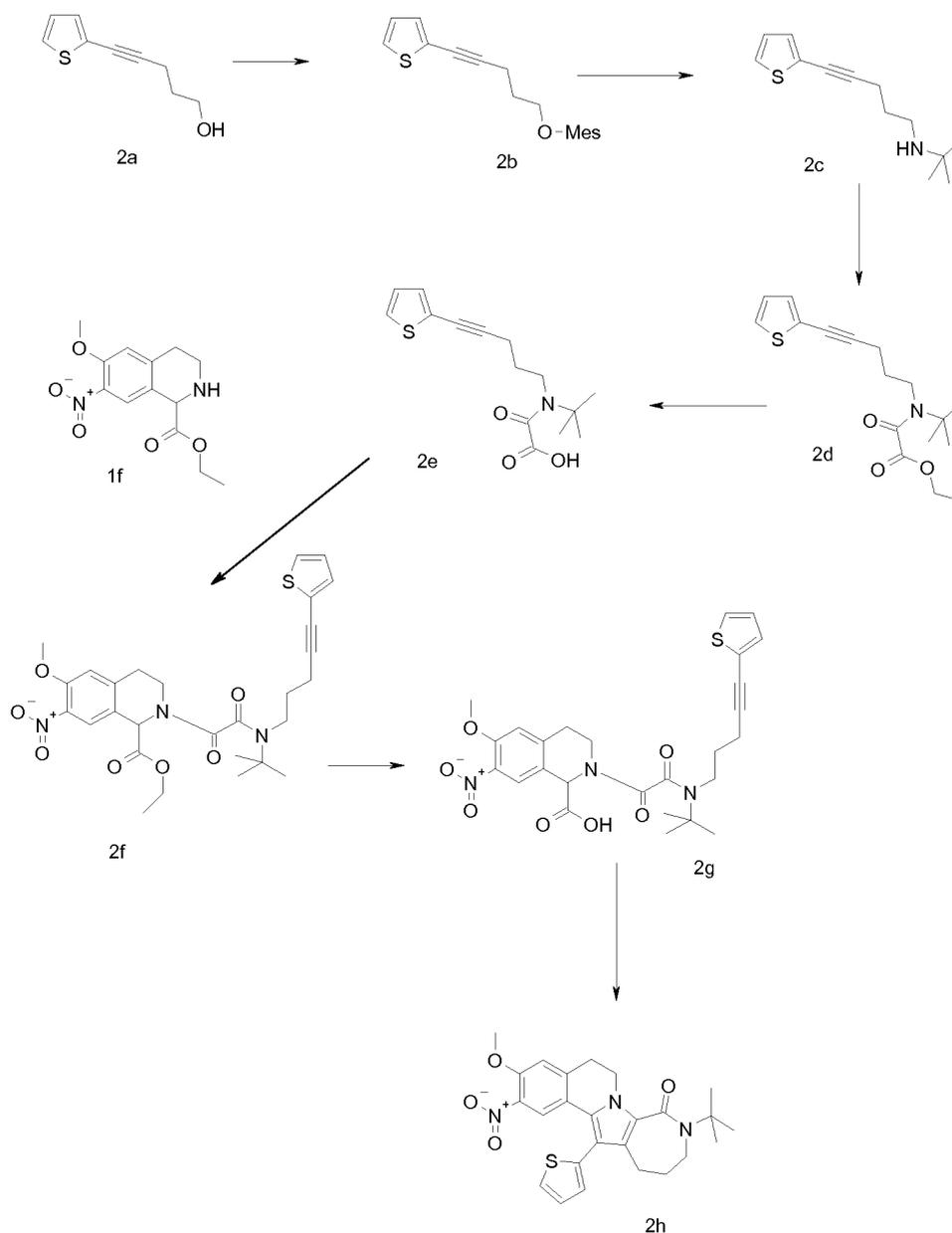
A una solución de 65 mg de **1e** y 85 mg de nitroéter **1f** (véase ejemplo 5) en 1 ml de DMF se añadió 60 mg de N-etilmorfolina y 120 mg de TBTU. La mezcla se agitó durante 2 h y después se diluyó con una solución al 5 % de NH₄Cl y se agitó durante 10 min más. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetona como eluyente, para proporcionar 105 mg de **1g** como un material amorfo; F_r 0,60 (1/1 de heptano/acetona). RMN ($CDCl_3$) δ 1,28 (t, 3, OC_2H_5), 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,70-2,82 (m a, 1, CH), 2,90-3,03 (m a, 2, CH_2), 3,07-3,15 (m a, 1, CH), 3,60-3,80 (m a, 4, 2 x CH_2), 4,25 (m, 2, OC_2H_5), 5,88 (s, 1, $CHCOOC_2H_5$), 3,96 (s, 3, OCH_3), 6,83, 8,15 (2 x s, 2, Ar-H), 6,93 (7,12, 7,19 (3 x m, 3, tiofeno-H).

55 Ácido 2-(2-(*tert*-butil(4-(tiofen-2-il)but-3-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (1h)

60 A una solución de 100 mg de **1g** en 2 ml de dioxano se añadió 60 mg de KOH en 500 μ l de agua. La mezcla se agitó durante 3 h a TA y después se diluyó con 3 ml de agua y se acidificó con HCl 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para dar 65 mg de **1h** esencialmente puro. RMN ($CDCl_3$) δ 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,70-2,83 (m a, 1, CH), 2,87- 3,00 (m a, 2, CH_2), 3,07-3,15 (m a, 1, CH), 3,65-3,81 (4 m a, 2 x CH_2), 3,95 (s, 3, OCH_3), 5,87 (s, 1, $CHCOOH$), 6,82, 8,18 (2 x s, 2, Ar-H), 6,94, 7,13, 7,20 (3 x m, 3, tiofeno-H).

9-*tert*-butil-3-metoxi-2-nitro-12-(2-tienil)-5,6,10,11-tetrahidropirrido[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (II)

Una solución de 65 mg de **1h** en 1 ml de anhídrido acético se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con 3 ml de agua y se agitó durante 1 h a TA. Después, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución ac. conc. fría de NH₄OH y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó, se concentró y el residuo se trató con éter dietílico, para proporcionar 35 mg de **1i** en forma de un material cristalino de color amarillo; Pf 226-227 °C, EM-IEN: [M+1] 452,17; F_r (1/1 de heptano/acetona) 0,60. RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s,9, *tert*-C₄H₉), 2,67, 3,10, 3,58, 4,72 (4x t, 8, 4 x CH₂), 3,95 (s, 3, OCH₃), 6,92 y 7,78 (2 x s, 2, Ar-H), 6,98, 7,12 y 7,38 (3 x m, 3, tiofeno-H). hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,00.

Ejemplo 2**15** 5-(tiofen-2-ilo)pent-4-in-1-ol (2a)

Una solución de 120 mg de 2-yodotiofeno, 140 mg de pentinol, 200 µl de diisopropilamina, en 1,5 ml de dioxano desgasificado se cargó con 10 mg de CuI, 20 mg de PdCl₂(benzonitrilo)₂ y 150 µl de una solución 1 M de tri-*tert*-butil fosfina en tolueno. La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se aplicó a una columna de sílice y se eluyó con un gradiente de heptano/acetato de etilo. Esto dio 145 mg de **2a** en forma de un aceite incoloro. F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,50;

EM-IEN: [M+1] 167,08

metanosulfonato de 5-(tiofen-2-ilo)pent-4-inilo (2b)

5 A una solución de 145 mg de **2a** y 200 µl de trietilamina en 2 ml de diclorometano se añadieron gota a gota a 0 °C 80 µl de cloruro de metanosulfonilo en 1 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 1/2 h y después se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con K₂CO₃ 1 M, se secó y se concentró, para proporcionar 210 mg de **2b** esencialmente puro en forma de un aceite; F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,55. RMN (CDCl₃): δ 2,03 (m, 2, CH₂), 2,60 (t, 2, CH₂), 4,40 (t, 2, CHO₂), 3,03 (s, 3, CH₃SO₂), 6,95, 7,13, 7,20 (3 x m, 3, tiofeno-H).

N-terc-butil-5-(tiofen-2-il)pent-4-in-1-amina (2c)

15 Una mezcla de 210 mg de **2b** y 5 ml de *terc*-butilamina se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con 20 ml de K₂CO₃ 1 M y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 250 mg de **2c** en forma de un aceite incoloro. EM-IEN: [M+1], 222,18.

2-(terc-butil(5-(tiofen-2-il)pent-4-inil)amino)-2-oxoacetato de etilo (2d)

20 A una solución de 200 mg de **2c** y 400 µl de trietilamina en 6 ml de éter dietílico se añadieron gota a gota a 0 °C 200 µl de cloruro de etil oxalilo. La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadieron 20 ml de agua enfriada con hielo y la agitación se prolongó durante 10 min. El producto se extrajo en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con K₂CO₃ 1 M, se secó y se concentró, para dar 300 mg de **2d** esencialmente puro; F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,66; EM-IEN: [M+1] : 322,20.

RMN (CDCl₃) δ 1,34 (t, 3, OCH₂CH₃), 1,50 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 4,28 (c, 2, OCH₂CH₃), 1,94 (m, 2, CH₂), 2,40 (t, 2, CH₂), 3,40 (t, 2, CH₂), 6,94, 7,12, 7,19 (3 x m, 3, tiofeno-H).

ácido 2-(terc-butil(5-(tiofen-2-il)pent-4-inil)amino)-2-oxoacético (2e)

35 A una solución de 300 mg de **2d** en 6 ml de dioxano se añadió una solución de 200 mg de KOH en 2 ml de agua. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 25 ml de agua y la mezcla de reacción se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl 0,5 N. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 240 mg de **2e** en forma de un aceite incoloro; EM-IEN: [M+1] 294,17.

F_r (CH₂Cl₂-metanol 1/1) 0,50. RMN (CDCl₃): δ 1,50 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,98 (m, 2, CH₂), 2,45 (t, 2, CH₂), 3,70 (t, 2, CH₂), 6,93, 7,11, 7,18 (3 x m, 3, tiofeno-H)

2-(2-(terc-butil(5-(tiofen-2-il)pent-4-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (2f)

45 A una mezcla de 240 mg de **2e** y 240 mg de **1f** en 3 ml de DMF se añadieron 200 µl de N-etilmorfolina y 400 mg de TBTU. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después se añadieron 20 ml de NH₄Cl al 5 % y se agitaron durante 15 min. El producto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó pasando a través de una columna de sílice (gradiente de heptano/acetona) para proporcionar 330 mg de **2f** amorfo amarillento; EM-IEN: [M+1] 556,22.

50 F_r (1/1 de heptano/acetona) 0,60. RMN (CDCl₃): δ 1,29 (t, 3, OC₂H₅), 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 3,96 (s, 3, OCH₃), 4,22 (m, 2, OCH₂CH₃), 1,93, 2,10 (2 x m, 2, CH₂), 2,36, 2,45 (2 x m, 2, CH₂), 2,93, 3,10 (2 x m, 2, CH₂), 3,46, 3,61 (2 x m, 2, CH₂), 3,72, 3,78 (2 x m, 2, CH₂), 5,82 (s, 1, CHCOOC₂H₅), 6,84, 8,12 (2 x s, 2, Ar-H), 6,93, 7,10, 7,18 (3 x m, 3, tiofeno-H).

ácido 2-(2-(terc-butil(5-(tiofen-2-il)pent-4-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (2g)

60 A una solución de 340 mg de **2f** en 8 ml de dioxano se añadió una solución de 240 mg de KOH en 2 ml de agua y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se hizo ligeramente ácida mediante la adición de HCl 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para dar 320 mg del ácido **2g**. EM-IEN: [M+1] 528,25.

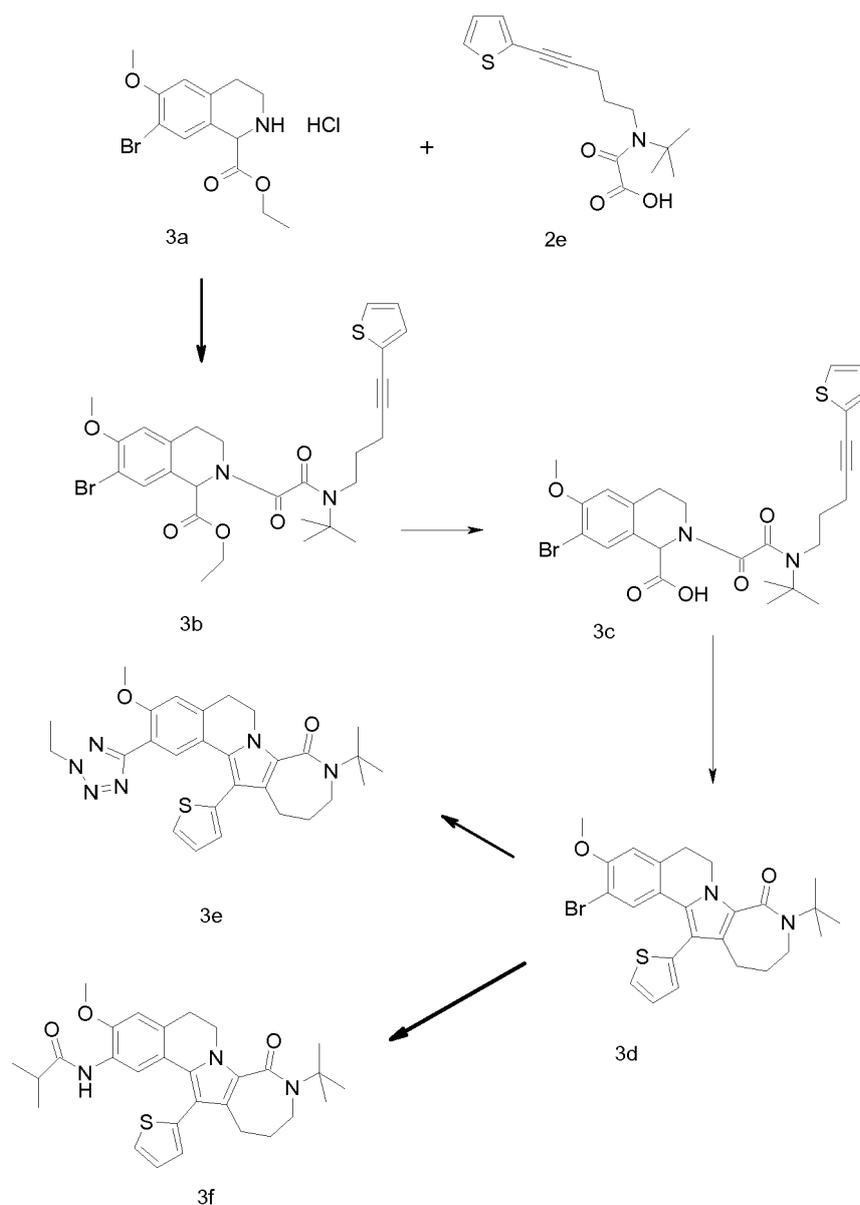
65 F_r (1/1 de heptano/acetona) 0,20. RMN (CDCl₃) δ 1,65 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 3,95 (s, 3, OCH₃), 5,81 (s, 1, CHCOOH), 6,82, 8,07 (2 x s, 2, Ar-H). 6,93, 7,08, 7,18 (3 x m, 3, tiofeno-H).

9-*tert*-butil-2-nitro-3-metoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (2 h)

- 5 Una solución de 300 mg de **2g** y 500 mg de acetato sódico anhidro en 5 ml de ácido acético se calentó a 100 °C durante 1/2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con 15 ml de agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de amoniaco conc. frío. y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se trituró con éter frío/heptano (2/1, v/v), para proporcionar 210 mg de **2h** cristalino de color amarillo.
- 10 Pf 279-280 °C; Fr 0,60 (1/1 de heptano/acetona).
 RMN (CDCl₃): δ 1,53 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,89 (m, 2, CH₂), 2,58 (t, 2, CH₂), 3,02 (t, 2, CH₂), 3,43 (t, 2, CH₂), 4,53 (t, 2, CH₂) 3,95 (s, 3, OCH₃) 6,90, 7,57 (2 x s, 2, Ar-H), 6,95, 7,14, 7,42 (3 x m, 3, tieneno-H).
 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀= 7,46

Ejemplo 3

15



20 7-bromo-2-(2-(*tert*-butil(5-(tiofen-2-il)pent-4-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (3b)

Una mezcla de 1,60 g de **2e**, 2 g de **3a**, 1,8 ml de N-etil morfolina, 8 ml de DMF y 3,3 g de TBTU se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó

sucesivamente con HCl 0,5 N, NaOH 0,5 N y agua, después se secó y se concentró para proporcionar 3,1 g de **3b** en forma de un material amorfo incoloro;
 F_r 0,55 (heptano/acetato de etilo 1/1);
 EM-IEN: [M+1] 589,23 y 591,21.

5 ácido 7-bromo-2-(2-(*tert*-butil(5-(tiofen-2-il)pent-4-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (3c)

10 Una solución de 3,1 g de **3b** en 30 ml de dioxano y una solución de 1,5 g de KOH en 10 ml de agua se mezclaron y se agitaron durante 3 h a TA. Se añadieron 75 ml de agua y la mezcla se acidificó con HCl 0,5 N a pH 3. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El material **3c** que permaneció después del lavado, secado y concentración, se usó, como tal, en la etapa de ciclación.
 EM-IEN: [M+1] 563,13 y 561,12

15 9-*tert*-butil-2-bromo-3-metoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (3d)

20 Una solución de 2,9 g de **3c** en 30 ml de anhídrido acético y 3 g de acetato sódico se calentó con agitación a 100 °C durante 1/2 h. La mezcla se enfrió a TA. Después, se añadieron 100 ml de agua y la agitación se prolongó durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición gota a gota de una solución ac. conc. fría de NH₄OH, el producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó, se secó y se concentró. El residuo se trató con éter diisopropílico, para proporcionar 2,2 g de **3d** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf 232-233 °C; EM-IEN: [M+1] 499,15 y 501,19. F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,50
 25 RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,88 (m, 2, CH₂), 2,58 (t, 2, CH₂), 3,02 (t, 2, CH₂), 3,43 (t, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,50 (t, 2, CH₂), 6,72, 7,21 (2 x s, 2, Ar-H), 6,83, 7,14, 7,41 (3 x m, 3, tiofeno-H).

9-*tert*-butil-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-3-metoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (3e)

30 A una solución de 235 mg de **3d** y 235 mg de 2-etil-5-tributilestanil tetrazol en 6 ml de tolueno desgasificado se añadieron 30 mg de Pd(PPh)₄ y la mezcla se calentó en una atmósfera de N₂ durante 48 h a 110 °C. La mezcla de reacción se aplicó en una columna de sílice y se sometió a cromatografía usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente y el producto aislado se trató con éter dietílico, proporcionando 155 mg de **3e** cristalino de color blanco.

35 Pf: 235-237 °C.

F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo): 0,27

RMN (CDCl₃) δ 1,52 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,62 (t, 3, C₂H₅), 1,87 (m, 2, CH₂), 2,60 (t, 2, CH₂), 3,12 (t, 2, CH₂), 3,43 (t, 2, CH₂), 4,52 (t, 2, CH₂), 4,64 (c, 2, C₂CH₅), 3,92 (s, 3, OCH₃), 6,87, 7,72 (2 x s, 2, Ar-H), 6,98, 7,10, 7,47 (3 x m, 3, tiofeno-H). EM-IEN: [M+1] 517,30.

40 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,44

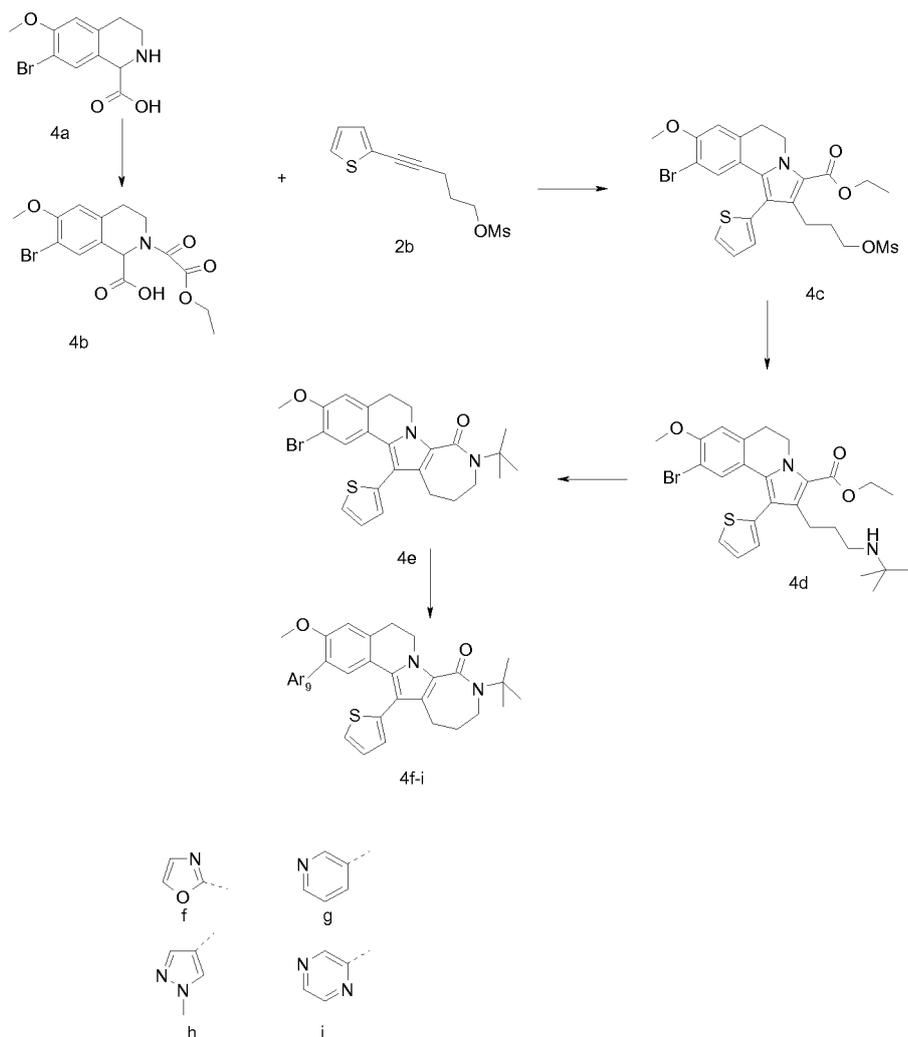
9-*tert*-butil-2-isobutiramido-3-metoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (3f)

45 Una mezcla de 250 mg de **3d**, 110 mg de isobutiramida, 230 mg de K₃PO₄, 15 mg de Pd₂dba₃ y 20 mg de di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfina en 3 ml de *tert*-butanol desgasificado se calentó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 20 ml de agua. El producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó, se concentró y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 120 mg de **3f**. La muestra se cristalizó en acetato de etilo; EM-IEN: [M+1] 506,25. RMN (CDCl₃) δ 1,18 (d, 6, *iso*C₃H₇), 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,89 (m, 2, CH₂), 2,44 (m, 1, CH), 2,58 (t, 2, CH₂), 3,01 (t, 2, CH₂), 3,42 (t, 2, CH₂), 3,86 (s, 3, OCH₃), 4,50 (t, 2, CH₂), 6,70 (s, 1 ArH) y 7,46 (s a, 1, ArH), 7,00, 7,18 y 7,38 (3 x m, 3, tiofeno-H), 8,08 (s a, 1, NH).

Pf: 226-227 °C

55 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,90

Ejemplo 4



5 ácido 7-bromo-2-(2-etoxi-2-oxoacetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (4b) y

9-bromo-8-metoxi-2-(3-(metilsulfonyloxi)propil)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (4c)

10 Una mezcla de 3,3 g de **4a** y 1,57 g de cloruro de etil oxalilo en 50 ml de THF se calentó a reflujo durante 1 h, produciendo una solución transparente de **4b**. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se disolvió en 8 ml de anhídrido acético, después de lo cual se añadieron 3,1 g de **2b**. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. El residuo se trató con etanol absoluto 5,7 g de **4c**; EM-IEN: [M+1] 576,94 y 569,96.

15 9-bromo-2-(3-(*tert*-butilamino)propil)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (4d)

20 A una solución de 2,5 g de **4c** en 25 ml de NMP se añadieron 2,5 ml de *tert*-butil amina. La mezcla se calentó durante 30 min a 120 °C en un horno microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 150 ml de una solución al 5 % de NH₄Cl y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se trató con éter dietílico, para proporcionar 1,6 g de **4d**; EM-IEN: [M+1] 547 y 545.

25 RMN (DMSO-*d*⁶) δ 1,23 (s, 9, *tert*-C₄H₉). 1,36 (t, 3, OC₂CH₅). 1,82 (m, 2, CH₂). 2,62 (t, 2, CH₂). 2,66 (m, 2, CH₂) 3,06 (t, 2, CH₂) 3,84 (s, 3, OCH₃), 4,30 (c, 2, OC₂CH₅), 4,53 (t, 2, CH₂), 6,96 y 7,12 (2 x s, 2, Ar-H), 7,06, 7,24, 7,75 (3 x m, 3, tiofeno-H).

9-*terc*-butil-2-bromo-3-metoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona

5 Una solución de 1,6 g de **4d** en 50 ml de etanol se mezcló con 6 ml de NaOH 2 N y se agitó a 65 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió y se neutralizó mediante la adición de 6 ml de HCl 2 N. Después, se añadió 1 ml de DiPEA, la mezcla de reacción se concentró al vacío y los disolventes residuales se retiraron mediante coevaporación repetida con etanol. El residuo se recogió en 50 ml de NMP y 2,5 ml de diisopropiltilamina y se añadieron 1,7 g de HATU. La mezcla se agitó durante 16 h. Después, se añadieron 200 ml de agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. El material aislado se trituró con éter diisopropílico, para proporcionar 1,02 g de **4e**. EM-IEN: [M+1] 499,02 y 501,01.

9-*terc*-butil-2-(oxazol-2-il)-3-metoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (4f)

15 Una solución de 300 mg de **4e** y 430 mg de 2-tributilestanil oxazol en 2 ml de tolueno desgasificado se calentó en un horno microondas en una atmósfera de N₂ durante 3 h a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se trituraron con éter dietílico, para proporcionar 185 mg de **4f**;

20 EM-IEN: [M+1] 488,13; Pf 230-231 °C. RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,89 (m, 2, CH₂), 2,60, 3,11,3,44, 4,53 (4 x m, 8, 4 x CH₂), 3,98 (s, 3, OCH₃),6,87, 7,72 (2 x s, 2, Ar-H), 7,19 y 7,54 (2 x d, 2, oxazol-H), 6,98, 7,13 y 7,39 (3 x m, 3, tiofeno-H).
hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,94.

9-*terc*-butil-2-(piridin-3-il)-3-metoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (4g)

30 Una solución de 57 mg de **4e** y 84 mg de 3-tributilestanilpiridina en 3 ml de tolueno desgasificado se calentó en una atmósfera de nitrógeno, en un horno microondas, durante 30 minutos a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílice (usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente). El producto así aislado se trató con éter dietílico, para dar 44 mg de **4g**. EM-IEN: [M+11, 498,3. RMN (CDCl₃) δ 1,54 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,89 (m, 2, CH₂), 2,60, 3,12, 3,44 y 4,54 (4x t, 8, 4 x CH₂), 3,82 (s, 3, OCH₃), 6,83, 7,07 (2 x s, 2, Ar-H), 6,95, 7,12 y 7,40 (3 x m, 3, tiofeno-H), 7,12, 7,63, 8,46 y 8,49 (4 x m, 4, piridin-H).
hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,38.

9-*terc*-butil-2-((1-metil-pirazol)-3-il)-3-metoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (4h)

40 Una solución de 67 mg de **4e**, 55 mg de K₂CO₃ y 56 mg de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 3 ml de dimetoxietano ac. desgasificado al 90 % se calentó en un horno microondas en una atmósfera de N₂ durante 1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, se secó, se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa, usando un gradiente de CH₃CN-agua. Las fracciones de producto se combinaron y se criodesecaron, para dar 17 mg de **4h**.

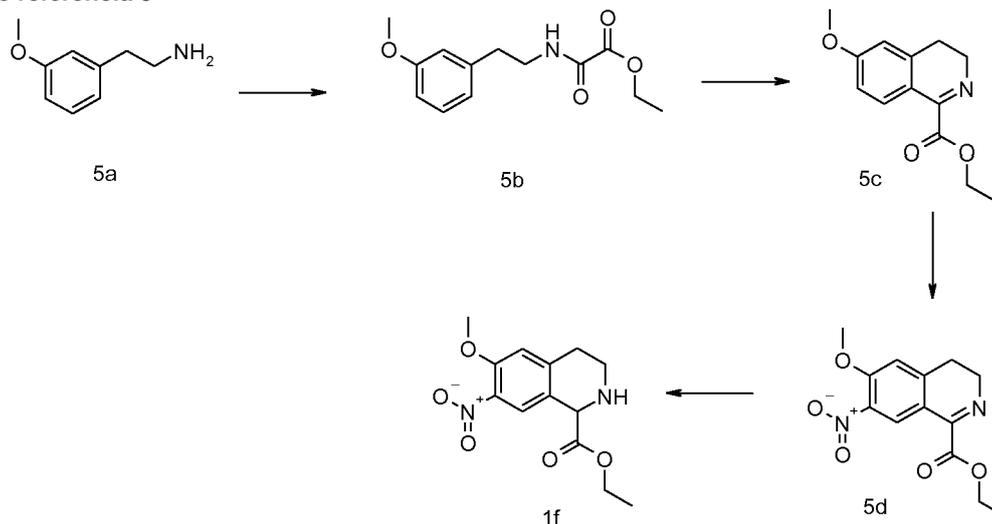
45 EM-IEN: [M+1] 501,4. RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,90 (m, 2, CH₂), 2,60, 3,16, 3,44 y 5,51 (4x t, 8, 4xCH₂) 3,88 y 3,90 (2 x s, 6, N-CH₃ + OCH₃), 6,77 y 7,63 (2 x s, 2, Ar-H), 7,28 y 7,34 (2 x s, 2, pirazol-H), 6,98, 7,18 y 7,45 (3 x m, 3, tiofeno-H).
hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,19.

9-*terc*-butil-2-(pirazin-2-il)-3-metoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (4i)

50 Una solución de 65 mg de **4e** y 65 mg de 2-tributilestanil pirazina en 3 ml de tolueno desgasificado se calentó en una atmósfera de nitrógeno, en un horno microondas, durante 30 minutos a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (usando un gradiente de acetonitrilo/agua como eluyente). Las fracciones de producto se concentraron y se recogieron en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se trató con éter dietílico, para proporcionar 27 mg de **4i**;

60 EM-IEN: [M+1] 499,4 RMN (CDCl₃) δ 1,54 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,88 (m, 2, CH₂), 2,60, 3,33, 3,44, 4,55 (4 x m, 8, 4 CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 6,86 y 7,52 (2 x s, 2, Ar-H), 7,06, 7,10 y 7,35 3 x m, 3, tiofeno-H), 8,37, 8,49 y 8,85 (3 x m a, 3, pirazin-H).
hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,86.

65

Ejemplo de referencia 52-(3-Metoxifenetilamino)-2-oxoacetato de etilo (5b)

5 A una solución de 60 g de 2-(3-metoxifenilo)-etilamina (**5a**) y 77 g de DiPEA en 750 ml de diclorometano se añadieron gota a gota a 0 °C, 57 g de cloruro de etiloxalilo. Después de agitar durante 1/2 h más, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La fase orgánica se lavó con HCl ac. 1 N y agua y después se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente y proporcionó 97,5 g de éster etílico del ácido N-[2-(3-metoxifenilo)-etil]oxalámico **5b**;

EM-IEN: [M+1] 252,22. RMN (CDCl₃) δ 1,38 (t, 3, OC₂H₅), 2,83 (t, 2, CH₂), 3,60 (m, 2, CH₂), 4,33 (c, 2, OC₂H₅), 3,80 (s, 3, OCH₃), 6,75, 6,78, 6,80 y 7,22 (4 x m, 4, Ar-H).

6-Metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (5c)

15 Una mezcla de 160 ml de ácido metanosulfónico y 45 g de P₂O₅ se calentó con agitación en un baño de aceite durante aproximadamente 1/2 h para obtener una mezcla homogénea. La mezcla se enfrió a TA y se añadió una solución de 46 g de éster etílico del ácido N-[2-(3-metoxifenilo)-etil]oxalámico, **5b**, en 50 ml de CH₂Cl₂ y la temperatura se elevó de nuevo a 80 °C, mientras se retiraba por destilación el CH₂Cl₂. La mezcla se mantuvo durante 16 h a 80 °C para completar la reacción de ciclación. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua enfriada con hielo y se hizo alcalina mediante la adición cuidadosa de K₂CO₃ sólido. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se sometió a cromatografía, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 35 g de éster etílico del ácido 6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-carboxílico **5c**. EM-IEN: [M+1] 234,14. RMN (CDCl₃) δ 1,40 (t, 3, OC₂H₅), 2,72 (m, 2, CH₂), 3,85 (s y m, 5, CH₂ y OCH₃) 4,40 (c, 2, OC₂H₅), 6,70, 6,80 y 7,70 (3 x m, 3, Ar-H).

6-metoxi-7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (5d)

30 A una solución de 35 g de éster etílico del ácido 6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-carboxílico en 250 ml de ácido sulfúrico concentrado se añadieron en porciones, a 0 °C, 21 g de KNO₃ durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se vertió con agitación en 500 g de NaHCO₃. La mezcla resultante se diluyó con 2:1 de hielo-agua y el producto se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se trató con éter dietílico, para proporcionar 34 g de éster etílico del ácido 6-metoxi-7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1-carboxílico, **5d**.

EM-IEN: [M+1] 279,07. RMN (CDCl₃) δ 1,42 (t, 3, OCH₂CH₃), 2,82 (t, 2, CH₂), 3,94 (t, 2, CH₂), 4,46 (c, 2, OCH₂CH₃), 6,92 y 8,44 (2 x s, 2, Ar-H).

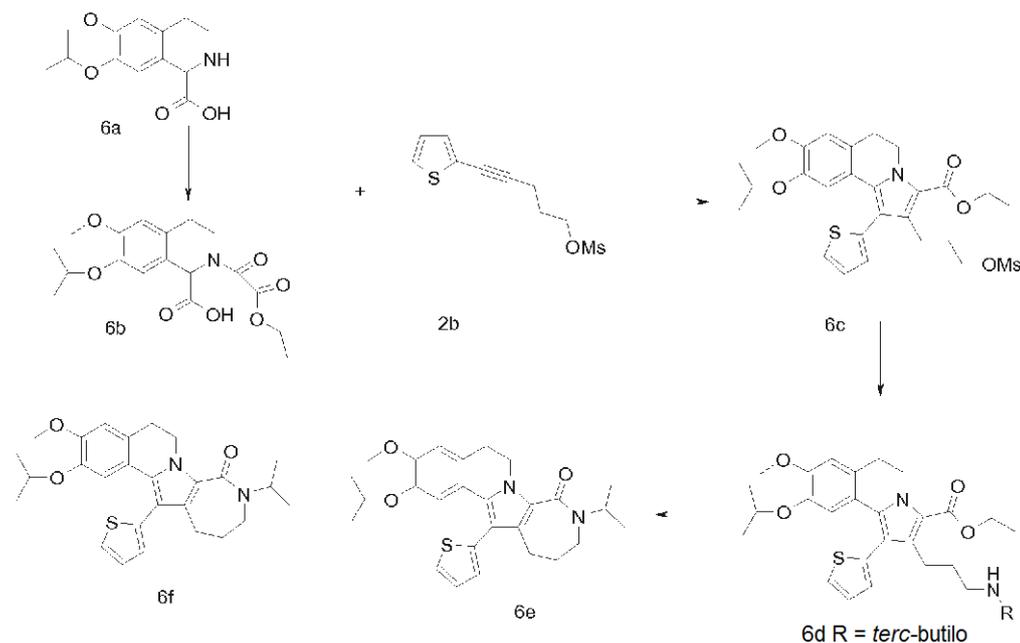
6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (1f)

40 Una solución de 34 g de éster etílico del ácido 6-metoxi-7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1-carboxílico en 300 ml de ácido acético se trató con 25 g NaCNBH₃ (añadido en varias porciones). La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 300 g de NaHCO₃ sólido y se añadió cuidadosamente 2:1 de hielo-agua con agitación vigorosa. El producto se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró, para dar 32 g de éster etílico del ácido 6-metoxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico **1f** esencialmente puro. El compuesto se usó como intermedio en la síntesis descrita en los ejemplos 1 y 2.

EM-IEN: [M+1] 281,12. RMN (CDCl₃) δ 1,30 (t, 3, OC₂H₅), 3,80 y 3,90 (2 x m, 2, CH₂), 3,10 y 3,27 (2 x m, 2, CH₂), 3,95 (s, 3, OCH₃), 4,26 (c, 2, C₂H₅), 4,47 (s, 1, CHCOOC₂H₅), 6,80 y 7,98 (2 x s, 2, Ar-H).

Ejemplo 6

5



ácido 2-(2-etoxi-2-oxoacetil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (6b)

10 Una mezcla de 3 g de **6a** y 3 g de cloruro de etiloxalilo en 30 ml de THF se calentó a reflujo durante 2 h, después de lo cual se generó una solución homogénea. La mezcla se enfrió y se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo y el material orgánico se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró, para dar 3,4 g de **6b**. RMN (CDCl₃) δ 1,30(m, 9, isopropilo + etilo CH₃), 2,87 (m, 2, CH₂Ar), 4,37(m, 3, C₂H₅+ CHN), 4,52 (m, 1, CHN), 5,75 (s, 1, CHCOOH) 6,65 (s, 1, ArCH), 7,05 (ArCH).

15 9-isopropoxi-8-metoxi-2-(3-(metilsulfonilo)propil)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (6c)

20 Una solución de 280 mg de **6b** y 165 mg de **2b** en 6 ml de acético anhídrido se calentó en un horno microondas durante 15 min a 140 °C. La mezcla de reacción se enfrió y los disolventes residuales se retiraron mediante coevaporación secuencial con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 215 mg de **6c**; EM-IEN: [M+1] 548,15.

25 RMN (CDCl₃) δ 1,12 (d, 6, *iso*C₃H₇), 1,40 (t, 3, OC₂H₅), 1,97 (m, 2, CH₂), 2,76 (m, 2, CH₂), 3,00 (t, 2, CH₂), 3,84 (s, 3, OCH₃), 3,92 (m, 1, CH), 4,18 (t, 2, CH₂) 4,37 (c, 2, OC₂H₅), 4,61 (t a, 2, CH₂), 3,92 (s, 3, OMe), 6,62 y 6,69 (2 x s, 2, Ar-H), 6,96, 7,13 y 7,40 (3 x m, 3, tiofeno-H).

2-(3-(*tert*-butilamino)propil)-9-isopropoxi-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (6d)

30 Una solución de 30 mg de **6c** y 20 mg de *tert*-butilamina en 1 ml de N-metilpirrolidona se calentó en un horno microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en 5 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de CH₂Cl₂/metanol como eluyente, para proporcionar 25 mg de **6d**;

35 EM-IEN: [M+1] 525,25.

9-*tert*-butil-2-bromo-3-isopropoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrol[2,1-a]isoquinolin-8-ona (6e)

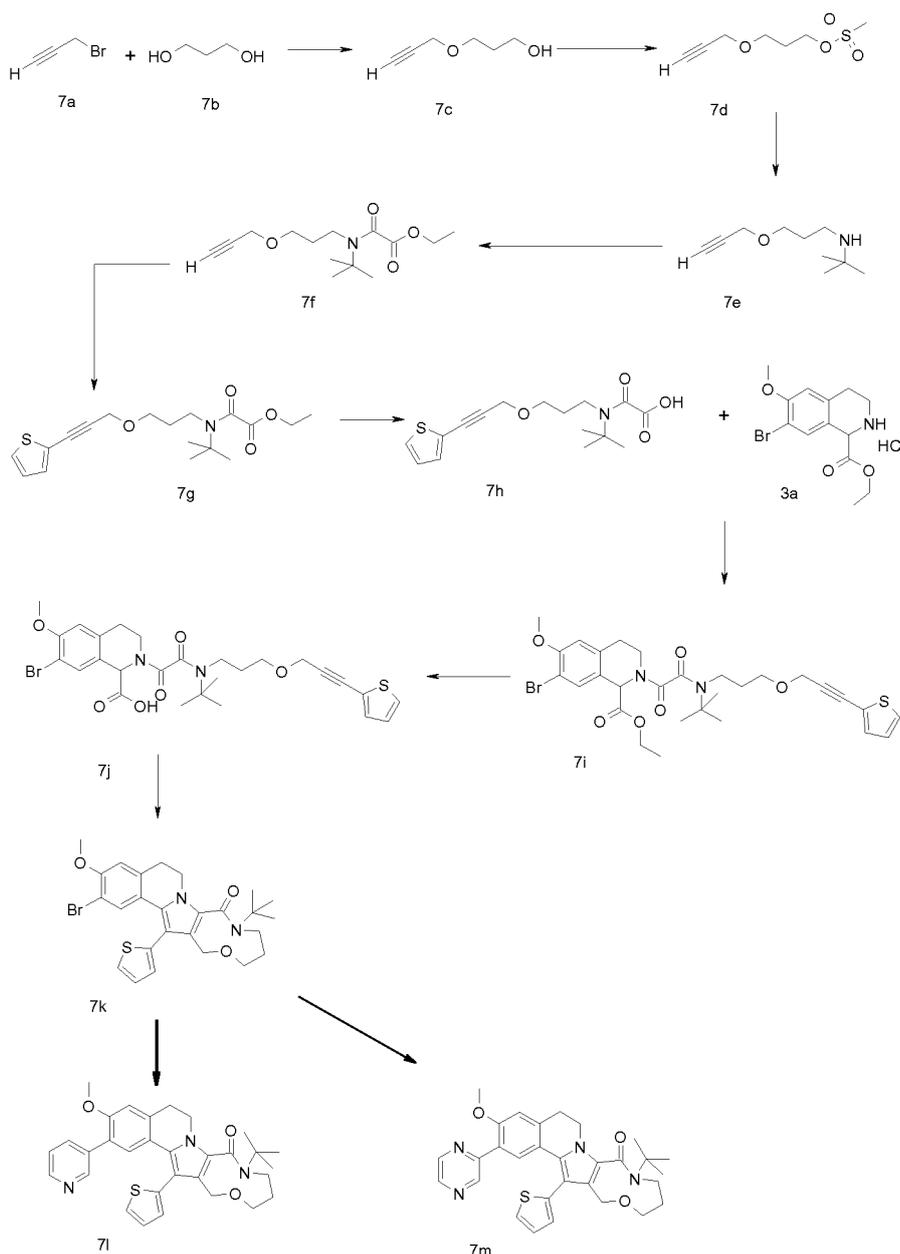
40 Una solución de 35 mg de **6d** en 5 ml de etanol se mezcló con una solución de 3 ml de NaOH 2 N en agua y se agitó a 40 °C. La mezcla se neutralizó a pH6 mediante la adición de HCl 0,5 N y se concentró al vacío. El residuo se

recogió en 2 ml de NMP y se añadieron 45 mg de DiPEA y 38 mg de HATU, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl ac. al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa, usando un gradiente de acetonitrilo/agua como eluyente, para proporcionar 6 mg de **6e**, EM-IEN: [M+1] 479,26. RMN (CDCl₃) δ 1,14 (d, 6, iso-C₃H₇), 1,54 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,88 (m, 2, CH₂), 2,56, 2,98, 3,40, 4,48 (4x t, 8, 4 x CH₂), 3,96 (m, 1, iso-C₃H₇), 3,83 (s, 3, OCH₃), 6,68 y 6,70 (2 x s, 2, Ar-H) 6,95, 7,11 y 7,38 (3 x m, 3, tiofeno-H). hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,96.

9-isopropil-2-bromo-3-isopropoxi-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (6f)

De una manera similar a la descrita para **6e**, se preparó el compuesto **6f**. EM-IEN: [M+1] 465,20. RMN (CDCl₃) δ 1,15 (d, 6, iso-C₃H₇), 1,22 (d, 6, iso-C₃H₇), 1,95 (m, 2, CH₂), 2,57, 3,00, 3,33, 4,47 (4x t, 8, 4 x CH₂), 3,97 (m, 1, iso-C₃H₇), 4,85 (m, 1, iso-C₃H₇), 3,83 (s, 3, OCH₃), 6,69 y 6,71 (2 x s, 2, Ar-H) 6,94, 7,10 y 7,38 (3 x m, 3, tiofeno-H). hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,30.

Ejemplo 7



3-(prop-2-iniloxi)propan-1-ol (7c)

Una mezcla de 2 g de propano-1,3-diol y 2,95 g de bromuro de propargilo se trató en pequeñas porciones con 3,75 g de KOH, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción (un poco vigorosa) por debajo de 30 °C mediante refrigeración externa. Cuando disminuyó la exotermia, la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y el residuo se pasó a través de una columna de sílice, usando un gradiente de heptano/acetona como eluyente, para proporcionar 1,9 g de **7c** en forma de un aceite.

RMN (CDCl₃) δ 4,18 (s, 2, CH₂), 3,79 (m, 2, CH₂), 3,72 (m, 2, CH₂O), 2,45 (t, 1, acetileno-H), 1,87 (m, 2, CH₂).

Adaptado a la referencia bibliográfica: R.W. Hoffmann, A. Hense, *Ann. Chemie*, 1283 (1996).

metanosulfonato de 3-(prop-2-iniloxi)propilo (7d)

A una solución de 1,9 g de **7c** en 15 ml éter dietílico y 3,5 ml trietilamina se añadió, a 0 °C, una solución de 1,4 ml de cloruro de etiloxalilo en 5 ml de éter. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y después se vertió en agua y se extrajo secuencialmente con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con K₂CO₃ ac. 1 M y después se secó y se concentró, para dar 3,2 g de **7d** en forma de un aceite incoloro.

RMN (CDCl₃) δ 4,34 (t, 2, CH₂OSO₂), 4,17 (s, 2, CH₂), 3,02 (s, 3, CH₃), 2,45 (t, 1, acetileno-H), 2,05 (m, 2, -CH₂-). F_r 0,50 (1/1 de heptano/acetato de etilo).

N-terc-butyl-3-(prop-2-iniloxi)propan-1-amina (7e)

Una solución de 1 g de ácido metanosulfónico y 1 g de **7d** en 10 ml de *terc*-C₄H₉NH₂ se calentó a 60 °C durante 24 h en un vial cerrado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con 15 ml de K₂CO₃ ac. 1 M. Después, el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con una solución sat. de NaCl, se secó y se concentró para proporcionar 830 mg de **7e** en forma de un aceite amarillento.

RMN (CDCl₃) δ 1,50 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,75 (m, 2, CH₂), 2,42 (t, 1, acetileno-H), 2,66 (t, 2, CH₂), 3,60 (t, 2, CH₂), 4,14 (s, 2, CH₂).

2-(terc-butyl(3-(prop-2-iniloxi)propilo)amino)-2-oxoacetato de etilo (7f)

A una solución de 750 mg de **7e** y 1 ml de trietilamina en 10 ml de éter dietílico se añadió, a 0 °C, una solución de 0,55 ml de cloruro de etiloxalilo en 3 ml de éter dietílico. La mezcla se agitó durante 15 min y después se inactivó con 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con K₂CO₃ ac. 1 M y una vez con agua, se secó, se concentró y se sometió a cromatografía, para proporcionar 1,0 g de **7f** en forma de un aceite. F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,6.

RMN (CDCl₃) δ 1,37 (t, 3, C₂H₅), 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 4,30 (c, 2, C₂H₅), 4,10 (d, 2, CH₂), 3,49 (t, 2, CH₂), 3,38 (m, 2, CH₂), 2,42 (t, 1, acetileno-H), 1,93 (m, 2, CH₂).

2-(terc-butyl(3-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniloxi)propil)amino)-2-oxoacetato de etilo (7g)

Una solución de 300 mg de **7f**, 200 µl de diisopropilamina, 200 µl de una solución 1 M de tributilfosfina en tolueno, en 4 ml de dioxano desgasificado, se cargó con 21 mg de PdCl₂ (benzonitrilo)₂ y 10 mg de CuI. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con 30 ml de NH₄Cl al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (1/1 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar 278 mg de **7g**, en forma de un aceite incoloro.

RMN (CDCl₃) δ 1,35 (t, 3, C₂H₅), 1,49 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,96 (m, 2, CH₂), 3,37 (t, 2, CH₂), 3,52 (t, 2, CH₂), 4,31 (c, 2, CH₂CH₅), 4,34 (s, 2, CH₂), 6,98, 7,22, 7,28 (3 x m, 3, tiofeno H).

ácido 2-(terc-butyl(3-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniloxi)propil)amino)-2-oxoacético (7h)

Una solución de 278 mg de **7g** en 3 ml de dioxano se mezcló con 170 mg de KOH en 1,5 ml de agua y se agitó a 55 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH 3 con HCl 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 1,95 g de **7h**, usado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN (CDCl₃) δ 1,50 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,98 (m, 2, CH₂), 3,60 (t, 2, CH₂), 3,78 (m a, 2, CH₂), 4,35 (s, 2, CH₂), 6,97, 7,22, 7,26 (3 x m, 3, tiofeno H).

7-bromo-2-(2-(*tert*-butil(3-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniloxi)propil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (7i)

Una solución de 195 mg de 7 h, 233 mg de **3a** y 0,4 ml de N-etilmorfolina en 3 ml de DMF se agitó durante 5 min. Después, se añadieron 300 mg de TBTU y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. A continuación, se añadieron 20 ml de NH₄Cl al 5 % y el producto se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 265 mg de **7i** en forma de un aceite.

F, 0,45 (1/1 de heptano/acetato de etilo);

RMN (CDCl₃) δ 1,27 (t, 3, C₂H₅), 1,54 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,98 y 2,10 (2 x m a, 2, CH₂), 2,85 y 2,97 (2 x t d, 2, CH₂), 3,40-3,60 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,70 (dd, 2, CH₂), 3,87 (s, 3, OCH₃), 4,15 (m, 2, CH₂CH₃), 4,33 (s, 2, CH₂), 5,72 (s, 1, CHCOOC₂H₅), 6,63 y 7,73 (2 x s, 2, Ar-H), 6,96, 7,20 y 7,24 (3 x m, 3, tiofeno-H).

ácido 7-bromo-2-(2-(*tert*-butil(3-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniloxi)propil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoduinolin-1-carboxílico (7j)

Una solución de 265 mg de **7i** en 3 ml de dioxano se mezcló con una solución de 100 mg de KOH en 1,5 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C (desaparición del punto de éster en la TLC). Después, se añadieron 6 ml de agua y la mezcla de reacción se acidificó ligeramente con HCl 0,5 N. El producto se extrajo en acetato de etilo. Los materiales orgánicos se lavaron con agua, se secaron, se concentraron y el producto **7j** se aisló en una cantidad de 260 mg, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional;

RMN (CDCl₃): δ 1,53 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,97 y 2,10 (2 x m, 2, CH₂), 2,85 y 2,94 (2 x m, 2, CH₂), 3,38-3,58 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,68 (t, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,31 (s, 2, CH₂), 5,75 (s, 1, CHCOOH), 6,63 y 7,71 (2 x s, 2, Ar-H), 6,96, 7,20 y 7,27 (3 x m, 3, tiofeno-H).

2-bromo-9-*tert*-butil-3-metoxi-15-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro[1,5]oxazonino[8',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(14H)-ona (7k)

Una solución de 257 mg de **7j** en una mezcla de 5 ml de anhídrido acético y 100 mg de acetato sódico se calentó a 105 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 20 ml de agua y se agitó durante 1 h a TA. Después, el ácido acético se neutralizó mediante la adición de amoníaco conc. frío. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó, se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo. El material aislado se trituró con éter dietílico, para dar 120 mg de **7k**;

F, (7/3 de tolueno/acetona) 0,68.

RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,70 y 1,90 (2 x m a, 2, CH₂), 2,96 y 3,12 (2 x m a, 2, CH₂), 3,50 (m a, 2, CH₂), 3,70-3,85 (m a, 3, CH₂ + CH), 4,33 (m a, 1, CH), 4,42 (d, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 6,72 y 7,28 (2 x s, 2, Ar-H), 6,98, 7,12 y 7,38 (3 x m, 3, tiofeno-H).

9-*tert*-butil-3-metoxi-2-piridin-3-il-15-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro[1,5]oxazonino[8',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(14H)-ona (7l)

Una solución de 60 mg de **7k**, 28 mg de ácido 3-piridilborónico, 47 mg de K₂CO₃ y 13 mg de Pd(PPh₃)₄ en 2 ml de dimetoxietano ac. desgasificado al 90 % se calentó en una atmósfera de N₂ durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con NaOH 2 N y agua, se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetona. El material así aislado se trató con éter dietílico, para dar 45 mg de **7l**, en forma de un material cristalino;

EM-IEN: [M+1] 528,3

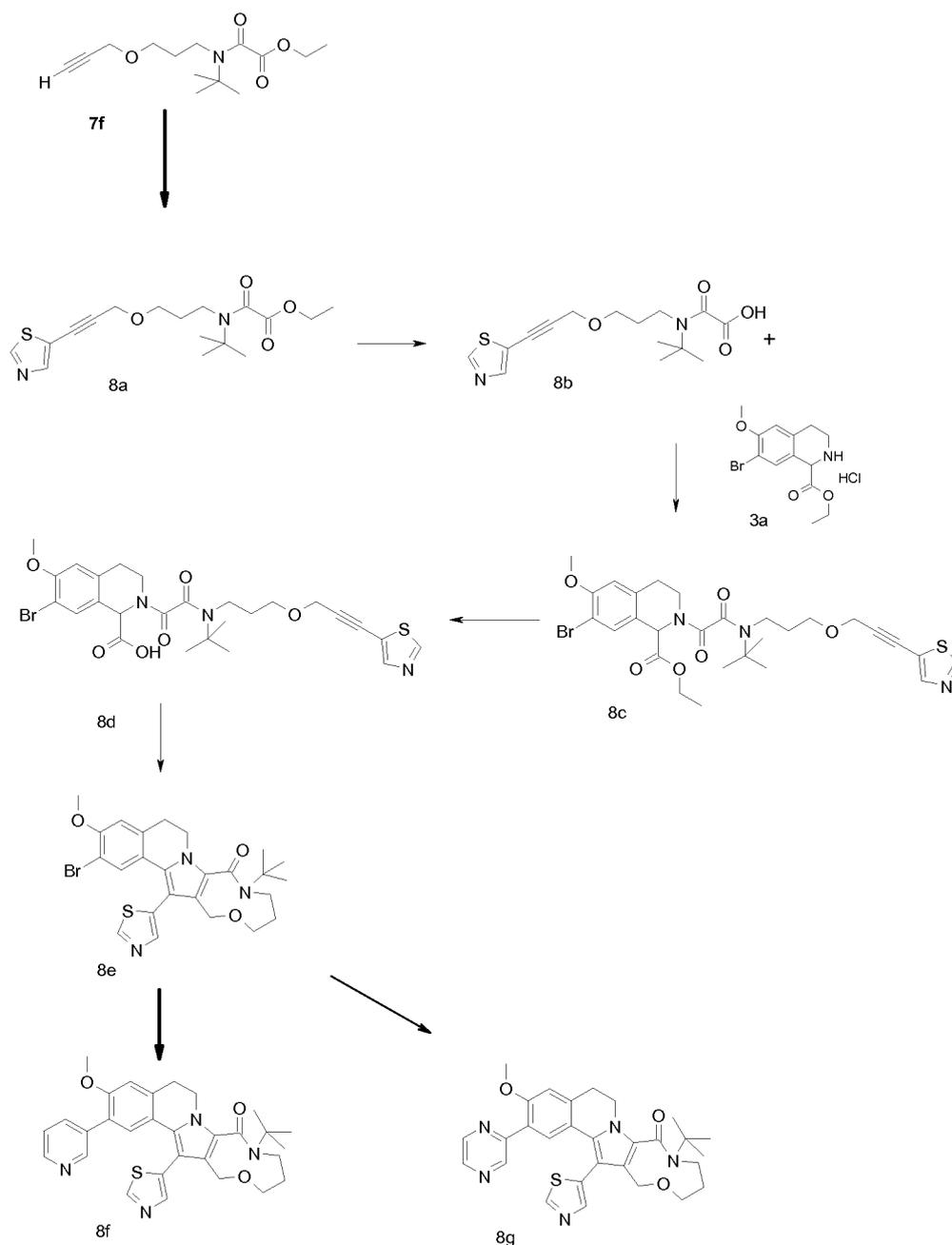
RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,70 y 1,90 (2 x m a, 2, CH₂), 3,05 y 3,22 (m a, 2, CH₂), 3,53 (m a, 2, CH₂), 3,76-3,86 (m a, 3, CH₂ + CH), 4,40 (m a, 1, CH), 3,83 (s, 3, OCH₃), 4,45 (s, 2, CH₂), 6,83 y 7,13 (2 x s, 2, Ar-H), 7,09, 7,22 y 7,37 (3 x m, 3, tiofeno-H), 7,00, 7,62, 8,46 y 8,53 (4 x m, 4, piridin-H)

Pf: 228-232 °C

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,55

9-*tert*-butil-3-metoxi-2-pirazin-2-il-15-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro[1,5]oxazonino[8',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(14H)-ona (7m)

- 5 Una solución de 60 mg de **7k** y 125 mg de 2-tributilestanilpirazina y 13 mg de Pd(PPh₃)₄ se calentó en 2 ml de tolueno desgasificado, en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente. El material así aislado se trató con éter dietílico, para proporcionar 13 mg de **7m** cristalino; Pf 267-268 °C; EM-IEN: [M+1] 529,3.
- 10 RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,70 y 1,90 (2 x m a, 2, CH₂), 3,04 y 3,23 (m a, 2, CH₂), 3,45-3,67 (m a, 2, CH₂) 3,80 (m a, 3, CH₂ + CH), 4,40 (m a, 1, CH), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,44 (d, 2, CH₂), 6,86 y 7,59 (2 x s, 2, Ar- H), 7,02, 7,06, 7,21, (3 x m, 3, tiofeno-H), 8,37, 8,50 y 8,87 (3 x m, 3, pirazin-H).
hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,75

15 **Ejemplo 8**

2-(*tert*-butil(3-(3-(tiazol-5-il)prop-2-iniloxi)propilo)amino)-2-oxoacetato de etilo (8a)

Una solución de 300 mg de **7f**, 330 mg de 5-bromotiazol, 300 µl de diisopropilamina y 200 µl de una solución 1 M de tributilfosfina en tolueno, en 4 ml de dioxano desgasificado se cargó con 21 mg de PdCl₂ (benzonitrilo)₂ y 10 mg de Cul. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se diluyó con 30 ml de NH₄Cl al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo (1/1) como eluyente, para proporcionar 270 mg de éster etílico del ácido N-*tert*-butil-N-[3-(3-tiazol-5-il-prop-2-iniloxi)-propil]oxalámico **8a**, en forma de un aceite incoloro. Fr (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,40.

RMN (CDCl₃) δ 1,35 (t, 3, C₂H₅), 1,49 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,98 (m, 2, CH₂), 3,36 (m, 2, CH₂), 3,52 (m, 2, CH₂), 4,30 (c, 2, C₂H₅), 4,34 (s, 2, CH₂), 7,98 y 8,72 (2 x s, 2, tiazol H).

ácido 2-(*tert*-butil(3-(3-(tiazol-5-il)prop-2-iniloxi)propilo)amino)-2-oxoacético (8b)

Una solución de 272 mg de **8a** en 3 ml de dioxano se mezcló con 170 mg de KOH en 1,5 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1 h a 55 °C, después de lo cual todo el material de partida había desaparecido, según se juzgó mediante análisis de TLC. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl frío 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron y se concentraron. El producto **8b**, 210 mg, obtenido de esta manera se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN (CDCl₃) δ 1,50 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,00 (m, 2, CH₂), 3,59 t, 2, CH₂), 3,75 (m, 2, CH₂), 4,36 (s, 2, CH₂), 8,00 y 8,76 (2 x s, 2, tiazol H).

7-bromo-2-(2-(*tert*-butil(3-(3-(tiazol-5-ilo)prop-2-iniloxi)propilo)amino)-2-oxoacetilo)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (8c)

Una mezcla de 219 mg de **8b**, 261 mg de **3a** y 390 µl de N-etilmorfolina en 3,5 ml de DMF se agitó durante 5 min. Después, se añadieron 333 mg de TBTU y la agitación se prolongó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 15 ml de NH₄Cl ac. al 5 % y se agitó durante 5 min y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron, se concentraron y el material en bruto se sometió a cromatografía, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 295 mg de **8c** en forma de un material amorfo incoloro. Fr (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,45.

RMN (CDCl₃) δ 1,27 (t, 3, C₂H₅), 1,55 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,98 y 2,10 (2 x m, 2, CH₂), 2,85 y 2,97 (2 x t d, 2, CH₂), 3,40 - 3,60 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,70 (dd, 2, CH₂), 3,89 (s, 3, OCH₃), 4,17 (m, 2, C₂H₅), 4,35 (s, 2, CH₂), 5,72 (s, 1, CHCOOC₂H₅), 6,64 y 7,74 (2 x s, 2, Ar-H), 7,97 y 8,70 (2 x s, 2, tiazol-H).

ácido 7-bromo-2-(2-(*tert*-butil(3-(3-(tiazol-5-il)prop-2-iniloxi)propil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (8d)

Una solución de 293 mg de **8c** en 3 ml de dioxano se mezcló con una solución de 100 mg de KOH en 1 ml de agua y se agitó a 55 °C durante 1 h. Después de este periodo, todo el éster había desaparecido de acuerdo con la TLC. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 10 ml de agua y se añadió HCl frío 0,5 N se añadió hasta pH 3. El producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron y se concentraron. El producto amorfo **8d** obtenido de esta manera se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,97 y 2,10 (2 x m, 2, CH₂), 2,86 y 2,97 (2 x t d, 2, CH₂), 3,40-3,60 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,68 (m, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,30 (s, 2, CH₂), 5,78 (s, 1, CHCOOH), 6,65 y 7,77 (2 x s, 2, Ar-H), 8,00 y 8,76 (2 x s, 2, tiazol-H).

2-bromo-9-*tert*-butil-3-metoxi-15-(1,3-tiazol-5-ilo)-5,6,9,10,11,12-hexahidro[1.5]oxazonino[8',7':4,5]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-8(14H)-ona (8e)

Una mezcla de 240 mg de **8d** y 250 mg de acetato sódico en 5 ml de acético anhídrido se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 10 ml de agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente para hidrolizar el anhídrido en exceso. Después, la mezcla se hizo alcalina con NH₄OH ac. conc. frío y el producto se extrajo con acetato de etilo. El producto aislado de esta manera se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. El producto purificado aislado se trató con éter dietílico y dio 150 mg del material cristalino **8e**. Fr (7/3 de tolueno/acetona) 0,50.

RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,72 y 1,90 (2 x m, 2, CH₂), 2,95 y 3,13 (2 x m, 2, CH₂), 3,45 y 3,54 (2 x m, 2, CH₂), 3,70-3,88 (m a, 3, CH₂ + CH), 3,90 (s, 3, OCH₃), 4,30-4,50 (m a, 3, CH₂ + CH), 6,76 y 7,38 (2 x s, 2, Ar-H), 7,81 y 8,89 (2 x s, 2, tiazol-H).

9-*tert*-butil-3-metoxi-2-piridin-3-il-15-(1,3-tiazol-5-ilo)-5,6,9,10,11,12-hexahidro[1,5]oxazonino[8',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(14H)-ona (8f)

5 Una solución de 75 mg de **8e**, 35 mg de ácido piridin-3-borónico, 60 mg de K₂CO₃ en 2 ml de dimetoxietano ac. al 90 % desgasificado se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con K₂CO₃ 1 M, una vez con agua, se secó y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de tolueno/acetona. El material aislado se trató con éter dietílico y proporcionó 70 mg de **8f**; Pf 200-201 °C; F_r 0,15 (7/3 de tolueno/acetona). EM-IEN: [M+1] 529,3.

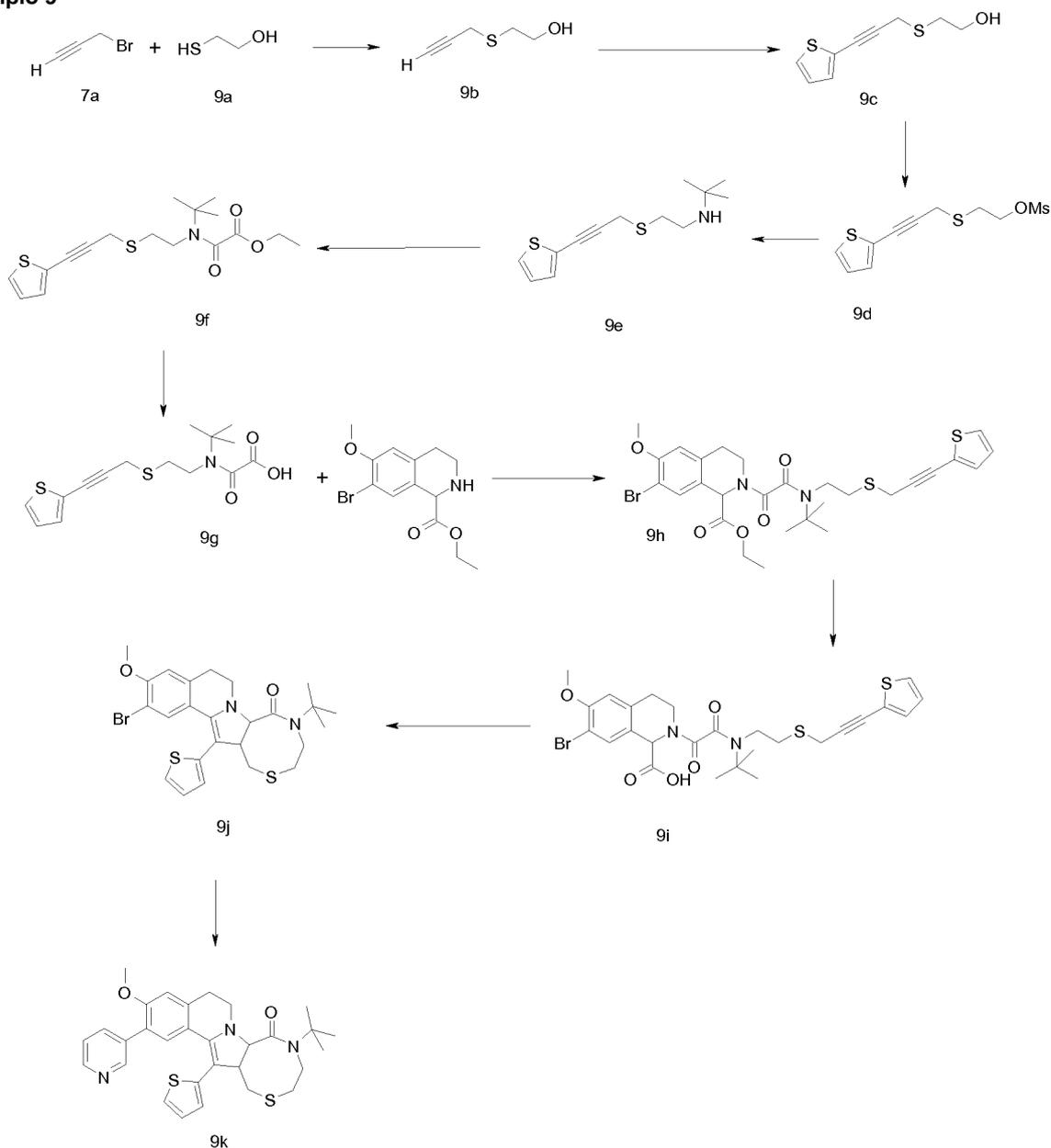
10 RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 3, *tert*-C₄H₉), 1,73 y 1,90 (2 x m, 2, CH₂), 3,03 y 3,23 (2 x m a, 2, CH₂), 3,46 y 3,56 (2 x m a, 2, CH₂), 3,70-3,88 (m a, 3, CH₂ y CH), 3,83 (s, 3, OCH₃) 4,30-4,50 (m a, 3, CH₂ y CH) 7,22, 7,55, 8,48 y 8,58 (4 x m, 4, piridilo), 6,86, 7,08, 7,81 y 8,85 (4 x s, 4, tiazol-H y Ar-H).
hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,85

15 9-*tert*-butil-3-metoxi-2-pirazin-2-il-15-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,9,10,11,12-hexahidro[1,5]oxazonino[8',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(14H)-ona (8g)

20 Una solución de 75 mg de **8e**, 150 mg de 2-tributilestanilpirazina y 16 mg de Pd(PPh₃)₄ en 2 ml de tolueno desgasificado se calentó en una atmósfera de N₂ durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetona. El material aislado se trató con éter dietílico y proporcionó 66 mg de **8g**; Pf 235-236 °C; EM-IEN: [M+1] 530,3 ;

25 F_r (7/3 de tolueno/acetona) 0,25. RMN (CDCl₃) δ 1,57 (s, 9, *tert*-C₄H₉) 1,74 y 1,90 (2 x m, 2, CH₂), 3,05 y 3,24 (2 x m, 2, CH₂) 3,45 y 3,65 (2 x m, 2, CH₂), 3,70-3,90 (m a, 3, CH₂ + CH), 3,90 (s, 3, OCH₃), 4,30-4,50 (m a, 3, CH₂ + CH). 8,38, 8,50 y 8,98 (3 x m 3, pirazin-H), 6,88, 7,63, 7,82 y 8,83 (4 x s, 4, tiazol-H y Ar-H). hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,92

Ejemplo 9

2-(prop-2-ynil)etanol (9b)

- 5 A una suspensión de 1,7 g de NaH 60 % en 20 ml de DMF se añadieron gota a gota, a 0 °C, 3,34 g de 2-mercaptoetanol (9a). Después de agitar durante 10 minutos más, se añadió gota a gota una solución de 5,09 g de bromuro de propargilo (7a) en 10 ml de DMF a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1/2 h y después se vertió en 500 ml de hielo-agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl ac. sat., se secaron y se concentraron, para proporcionar 1,8 g de 9b. Fr (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,40.

RMN (CDCl₃) δ 2,03 (t, 1, OH), 2,28 (t, 1, acetileno-H), 2,92 (t, 2, CH₂), 3,28 (d, 2, CH₂), 3,81 (c, 2, CH₂).

- 15 Adaptación de bibliografía: A. Bottini, E. Bottner, J. Org. Chem. 31.385 (1966); L. Skatteboll, B. Boulette, S. Solomon, J. Org. Chem. 33, 548 (1968).

2-(3-(tiofen-2-il)prop-2-ynil)etanol (9c)

- 20 Una solución de 1,3 g de 9b, 2,4 g de 2-yodotiofeno, 2,2 ml de piperidina, 128 mg de CuI y 236 mg de PdCl₂(PPh₃)₂ en 15 ml tolueno desgasificado se agitó en una atmósfera de N₂ durante 16 h a TA. Después, la mezcla de reacción de concentró, se añadió NH₄Cl ac. 5 % y el producto se extrajo en acetato de etilo. Los materiales orgánicos se

secaron, se concentraron y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para proporcionar 1,28 g de **9c** en forma de un aceite;

5 F, (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,45 .RMN (CDCl₃) δ 2,08 (t, 1, OH), 2,94 (t, 2, CH₂), 3,53 (s, 2, CH₂) 3,84 (c, 2, CH₂) 6,96, 7,19, 7,23 (3 x m, 3, tiofeno-H).

metanosulfonato de 2-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniltio)etilo (9d)

10 Una solución de 1,28 g de **9c** y 1,5 ml de trietilamina en 10 ml de éter dietílico se trató a 0 °C con 0,78 g de cloruro de metanosulfonilo en 5 ml de éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó durante 1/2 h y después se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. El producto se extrajo en acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron una vez con K₂CO₃ 1 M y una vez con agua, se secaron y se concentraron, para proporcionar 1,7 g de **9d** en forma esencialmente pura y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 F, 0,45 (1/1 de heptano/acetato de etilo). RMN (CDCl₃) δ 3,05 (s, 3, CH₃SO₂), 3,08 (t, 2, CH₂), 3,58 (s, 2, CH₂), 4,46 (t, 2, CH₂) 6,97, 7,22, 7,25 (3 x m, 3, tiofeno-H).

2-metil-N-(2-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniltio)etil)propan-2-amina (9e)

20 Una solución de 400 mg de **9d** en 8 ml de *tert*-butilamina se agitó durante 3 días a TA; se completó la conversión tras ese periodo. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con 30 ml de agua y 30 ml de NaHCO₃ sat. y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 354 mg de **9e** en forma de un material esencialmente puro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN (CDCl₃) δ 1,12 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,88 (m, 4, 2 x CH₂), 3,52 (s, 2, CH₂), 6,96, 7,18 y 7,22 (3 x m, 3, tiofeno-H).

2-(*tert*-butil(2-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniltio)etil)amino)-2-oxoacetato de etilo (9f)

30 A una solución de 1,63 de **9e** en 20 ml de éter dietílico y 1,4 ml de trietilamina se añadieron, a 0 °C, 0,8 ml de cloruro de etiloxalilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1/2 h y después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con K₂CO₃ ac. 1 M y agua, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 950 mg de **9f**.

35 F, 0,30 (1/1 de heptano/acetato de etilo). RMN (CDCl₃) δ 1,34 (t, 3, C₂H₅), 1,50 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,96 (m, 2, CH₂), 3,52 (s, 2, CH₂), 3,54 (m, 2, CH₂), 4,32 (c, 2, C₂H₅) 6,97, 7,18 y 7,23 (3 x m, 3, tiofeno-H).

ácido 2-(*tert*-butil(2-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniltio)etil)amino)-2-oxoacético (9g)

40 Una solución de 520 mg de **9f** en 12 ml de dioxano y una solución de 330 mg de KOH en 2 ml de agua se mezclaron y se agitaron durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se acidificó con 0,5 de HCl frío a pH3. El producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua, se secó y se concentró para proporcionar 480 mg del ácido **9g** en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 7-bromo-2-(2-(*tert*-butil(2-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniltio)etil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (9h)

50 Una mezcla de 480 mg de **9g**, 570 mg de **3a**, 0,56 ml de N-etilmorfolina y 730 mg de TBTU en 8 ml de DMF se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl al 5 %, se agitó durante 10 min y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron, se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 505 mg de **9h** en forma de un aceite amarillento.

55 F, 0,48 (1/1 de heptano/acetato de etilo). RMN (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3, CH₂CH₃), 1,54 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,80-3,03 (m, 3, CH₂ + CH), 3,16 (m, 1, CH), 3,53 (d, 2, CH₂), 3,62 (m, 2, CH₂), 3,72 (m, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,25 (m, 2, C₂H₅), 5,75 (s, 1 CHCOOC₂H₅), 6,38 y 6,73 (2 x s, 2, Ar-H) 6,95, 7,19 y 7,22 (3 x m, 3, tiofeno-H).

ácido 7-bromo-2-(2-(*tert*-butil(2-(3-(tiofen-2-il)prop-2-iniltio)etil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (9i)

60 Una solución de 505 mg de **9h** en 6 ml de dioxano y una solución de 180 mg de KOH en 1 ml de agua se mezclaron y se agitaron durante 3 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 20 ml de agua y se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl 0,5 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 480 mg de **9i** en bruto e inestable, que se usó sin purificación adicional directamente en la siguiente etapa.

65

2-bromo-9-*tert*-butil-3-metoxi-14-(2-tienil)-5,6,10,11,13,13a-hexahidro-7aH[1,4]tiazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (9j)

5 Una mezcla de 480 mg de **9i** y 600 mg de acetato sódico en 8 ml de anhídrido acético se calentó en una atmósfera de N₂ durante 30 min. La mezcla se enfrió, se añadieron 15 ml de agua y se continuó agitando durante 1 h para descomponer el anhídrido en exceso. La mezcla se hizo ligeramente alcalina mediante la adición de NH₄OH ac. conc. frío y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron, se concentraron y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo. El material obtenido de esta manera se trituró con éter dietílico, para proporcionar 20 mg de **9j** en forma de un material
 10 cristalino de color blanco; Pf 233-235 °C; F_r 0,20 (1/1 de heptano/acetato de etilo). RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,80 -3,20 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,55 (dd, 2, CH₂), 3,75 (m a, 1, CH), 3,85-3,97 (m a, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,64 (m a, 1, CH), 6,72, 7,22 (2 x s, 2, Ar-H), 6,98, 7,13 y 7,42 (3 x m, 3, tiofeno-H).

9-*tert*-butil-3-metoxi-2-piridin-3-il-14-(2-tienil)-5,6,10,11,13,13a-hexahidro-7aH-[1,4]tiazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (9k)

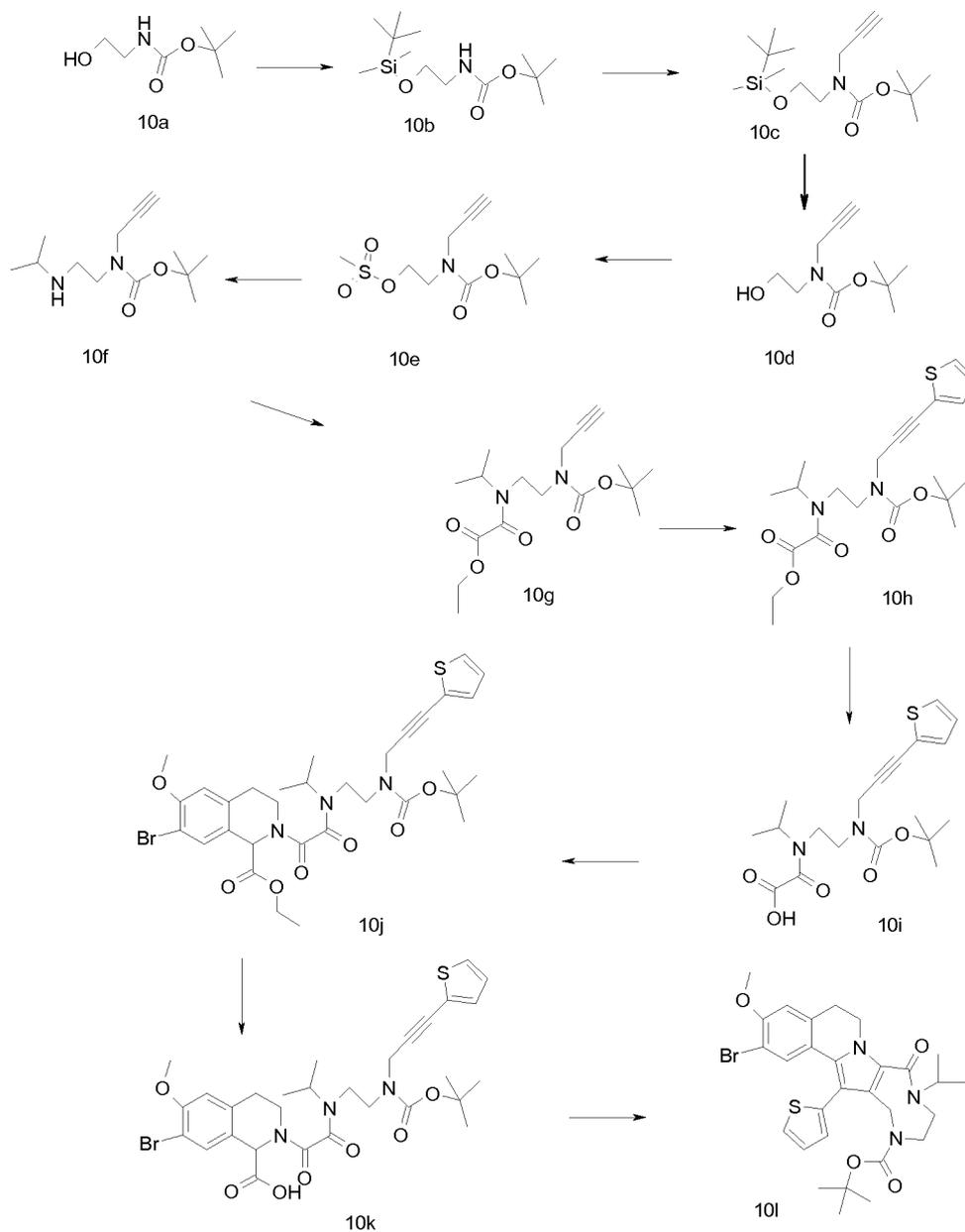
15 Una mezcla que contiene 20 mg de **9j**, 6 mg de ácido piridin-3-borónico y 10 mg de K₂CO₃ y 6 mg de Pd(PPh₃)₄ en 2 ml de dimetoxietano ac. desgasificado al 90 % se calentó en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto se secó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando heptano/acetona como eluyente. El producto aislado se trató con éter/acetato de etilo (9/1 v/v) para dar 14 mg de **9k** cristalino de color blanco; F_r 0,50 (1/1 de heptano/acetona);

25 EM-IEN: [M+1] 530,10. Pf 280 °C.

RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,80 - 3,20 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,55 (dd, 2, CH₂), 3,75 (m a, 1, CH), 3,85-3,97 (m a, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃) 4,64 (m a, 1, CH), 6,72 y 7,22 (2 x s, 2, Ar-H), 6,98 y 7,13 y 7,42 (3 x m, 3, tiofeno-H).
 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 9,50

30

Ejemplo 10

A5 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (10b)

A una solución de 2,6 g de **10a**, 2 g de imidazol y 0,2 g de DMAP en 30 ml de diclorometano se añadieron 2,7 g de cloruro de *tert*-butildimetilsililo. La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y el producto se extrajo en éter dietílico. El material orgánico se lavó con una vez con NaCl sat., se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para dar 3,6 g de **10b** en forma de un aceite incoloro. F_r (heptano/acetato de etilo 8/2) 0,40.

RMN ($CDCl_3$) δ 0,07 (s, 6, $Si(CH_3)_2$), 0,90 (s, 9, *tert*- C_4H_9Si), 1,45 (s, 9, *tert*- C_4H_9), 3,25 (m, 2, NCH_2), 3,67 (m, 2, OCH_2), 4,85 (m, 1, NH).

2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil(prop-2-inil)carbamato de *terc*-butilo (10c)

Una solución de 800 mg de **10b** y 800 µl de bromuro de propargilo en 8 ml de DMF se trató con 300 mg de NaH (dispersión al 60 % en aceite) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después durante 1 h a TA (la mezcla de reacción se volvió gradualmente de color pardo intenso). Después, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo.

Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 650 mg de **10c**. *F_r* (heptano/acetato de etilo 8/2) 0,50.

RMN (CDCl₃) δ 0,05 (s, 6, Si(CH₃)₂), 0,88 (s, 9, *terc*-C₄H₉Si), 1,47 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,18 (m, 1, acetileno-H), 3,25 (m, 2, NCH₂), 3,42 (m, 2, CH₂), 3,75 (m, 2, CH₂), 4,12 (m, 2, CH₂).

Descrito en la bibliografía: G.A. Molander, E.P. Cornier, J. Org. Chem. 70 (7), 2622 (2005).

2-hidroxi-etil(prop-2-inil)carbamato de *terc*-butilo (10d)

A una solución de 950 mg de **10c** en 5 ml de THF se añadieron 5 ml de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio 1 M en THF. La mezcla se agitó durante 1 h a TA y después se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto de esta manera se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente) y proporcionó 700 mg de **10d**, en forma de un aceite incoloro; *F_r* 0,35 (1/1 de heptano/acetato de etilo);

RMN (CDCl₃) δ 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,25 (m, 1, acetileno-H), 3,50 (m, 2, CH₂), 3,80 (m, 2, CH₂), 4,10 (s a, 2, CH₂).

metanosulfonato de 2-(*terc*-butoxicarbonil(prop-2-inil)amino)etilo (10e)

Una solución de 700 mg de **10d** en 1 ml de trietilamina y 15 ml de éter se trató a 0 °C con 320 µl de cloruro de metanosulfonilo en 3 ml de éter. La mezcla de reacción se agitó durante 1/2 h y después se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua y el producto se extrajo en éter. Los extractos orgánicos se lavaron con K₂CO₃ ac. 1 M y una vez con agua, se secaron y se concentraron, para dar 900 mg de **10e** en forma de un aceite incoloro, esencialmente puro de acuerdo con los análisis de TLC y RMN, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *F_r* 0,40 (1/1 de heptano/acetato de etilo).

RMN (CDCl₃) δ 1,49 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,25 (m, 1, acetileno-H), 3,02 (s, 3, CH₃SO₂), 3,68 (t, 2, CH₂), 4,10 (m, 2, CH₂), 4,38 (s a, 2, CH₂).

2-(isopropilamino)etil(prop-2-inil)carbamato de *terc*-butilo (10f)

Una solución de 900 mg de **10e** en 15 ml de isopropilamina se agitó durante 3 días a TA. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con 10 ml de NaHCO₃ sat. y se extrajo con acetato de etilo. Después de secado y concentración del material orgánico se obtuvieron 750 mg de **10f** esencialmente puro en forma de un aceite.

RMN (CDCl₃) δ 1,05 (d, 6, *iso*C₃H₇), 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,20 (m, 1, acetileno-H), 2,80 (m, 3, *iso*C₃H₇ + CH₂), 3,42 (m, 2, CH₂), 4,07 (m a, 2, CH₂).

2-((2-(*terc*-butoxicarbonil(prop-2-inil)amino)etil)(isopropil)amino)-2-oxoacetato de etilo (10 g)

A una solución de 900 mg de **10f** y 1 ml de trietilamina en 10 ml de éter se añadió a 0 °C una solución de 500 µl de cloruro de etiloxalilo en 5 ml de éter. La mezcla de reacción se agitó durante 1/2 h y después se inactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con K₂CO₃ 1 M y agua, se secaron y se concentraron, para dar 1,03 g de **10g** en forma de un aceite.

R_f 0,53 (1/1 de hept/acetato de etilo).

RMN (CDCl₃) δ 1,25 (d, 6, *iso*C₃H₇), 1,34 (t, 3, OCH₂CH₃), 1,49 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,25 (m, 1, acetileno-H), 3,40-3,50 (m, 4, CH₂CH₂), 3,80 (m a, 1, *iso*-C₃H₇), 4,08 (m a, 2, CH₂), 4,33 (c, 2, OCH₂CH₃).

2-((2-(*terc*-butoxicarbonil(3-(tiofen-2-il)prop-2-inil)amino)etil)-(isopropil)amino)-2-oxoacetato de etilo (10 h)

Una solución de 340 mg de **10 g**, 130 µl de 2-yodotiofeno, 12 mg de CuI, 21 mg de PdCl₂(PPh₄)₂ y 200 µl de piperidina en 2 ml de tolueno desgasificado se agitó en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla se concentró y se aplicó a una columna de sílice y se sometió a cromatografía con un gradiente de heptano/acetato de etilo, para proporcionar 400 mg de **10 h** en forma de un aceite de color naranja. *F_r* 0,60(1/1 de hept/acetato de etilo).

RMN (CDCl₃) δ 1,15-1,22 (m, 6, *iso*C₃H₇), 1,26 (t, 3, OC₂H₅), 1,45 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 3,73 (m, 1, *iso*C₃H₇), 3,40 (s a, 4, CH₂CH₂), 4,30 (bs + q, 4, OC₂H₅ y CH₂), 7,08, 7,32, 7,60 (3 x m, 3, tiofeno-H).

ácido 2-((2-(*terc*-butoxicarbonil(3-(tiofen-2-il)prop-2-inil)amino)etil)(isopropil)amino)-2-oxoacético (10i)

5 Una solución de 400 mg de **10h** en 6 ml de dioxano se mezcló con una solución de 180 mg de KOH en 1,5 ml de agua y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl 0,5 N. El producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron y se concentraron, para proporcionar 320 mg de **10i** en forma de un aceite de color naranja:

EM-IEN: [M+1] 395,09.

7-bromo-2-(2-((2-(*terc*-butoxicarbonil(3-(tiofen-2-il)prop-2-inil)amino)etil)(isopropil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (10i)

15 Una mezcla consistente en 200 mg de **10i**, 180 mg de **3a**, 200 µl de N-etilmorfolina en 3 ml de DMF se agitó durante 5 min y después se añadieron 230 mg de TBTU y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de NH₄Cl 5 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se concentró y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo, para proporcionar 310 mg de **10j** en forma de un aceite incoloro.

F_r 0,60 (1/1 tolueno/acetato de etilo). EM-IEN: [M+1] 692,07 y 690,14.

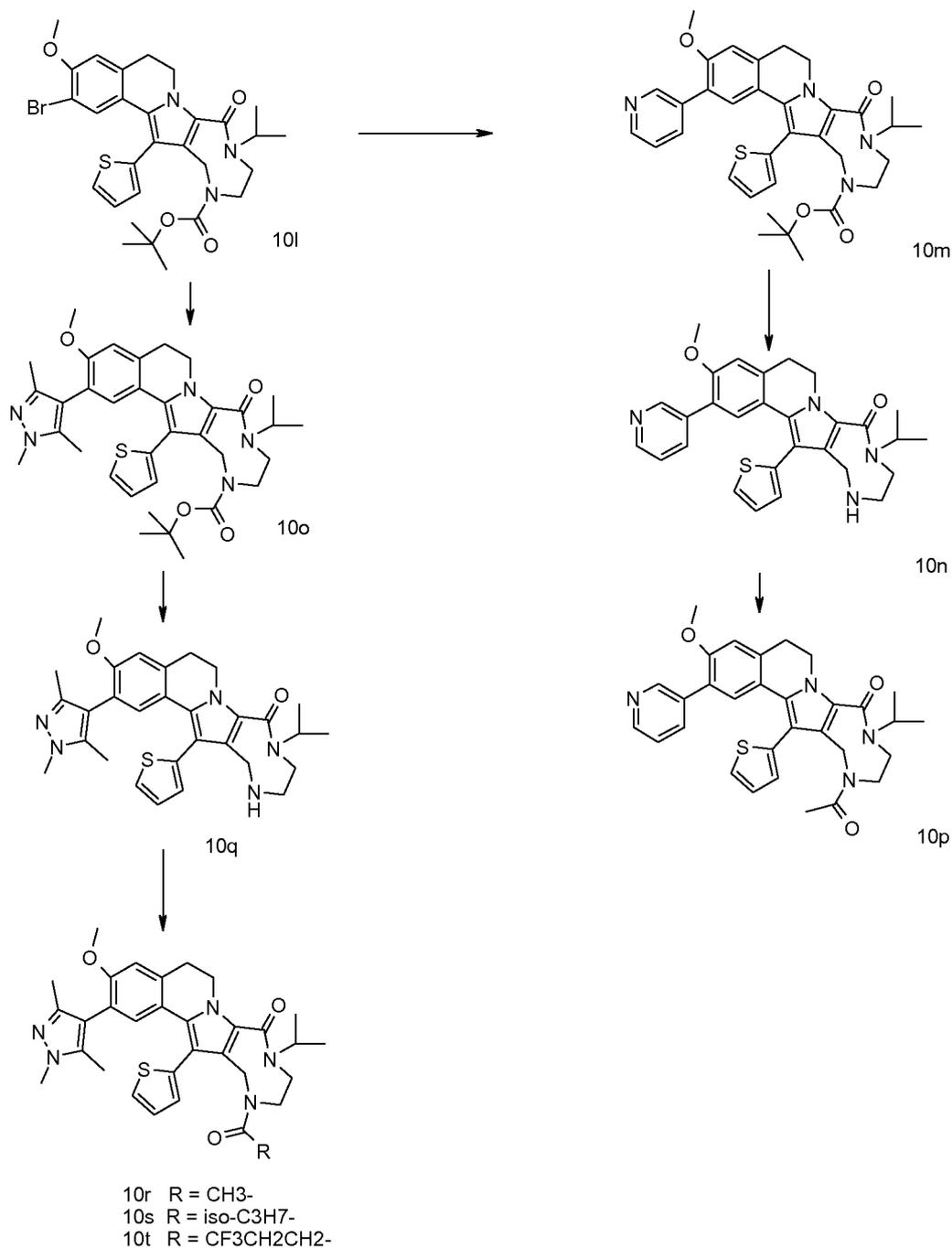
25 RMN (DMSO-d⁶), complejo debido a rotámeros, δ 1,15 (t, 3, C₂H₅). 1,15, 1,25 (m a, 6, *iso*C₃H₇). 1,45 (s a, 9, *terc*-C₄H₉), 3,84 (s, 3, OCH₃), 4,12 (c, 2, C₂H₅) 5,74 (s a, 1, CHCOOC₂H₅), 2,88 (m, 2, CH₂), 3,38-3,70 (m a, 6, 3 x CH₂), 4,35 (m a, 2, CH₂), 6,98 + 7,02 (2 x s a, 1, Ar-H), 7,69, 7,72 (2 x s a, 1, Ar-H), 7,60, 7,33, 7,08 (3 x m a, 3, tiofeno-H).

ácido 7-bromo-2-(2-((2-(*terc*-butoxicarbonil(3-(tiofen-2-il)prop-2-inil)amino)etil)(isopropil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (10k)

30 Una solución de 250 mg de **10j** en 6 ml de dioxano se mezcló con una solución de 120 mg de KOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 45 °C. La mezcla se diluyó con 20 ml de agua y se acidificó a pH 3 con HCl 0,5 N. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró, para dar 220 mg de **10k** amorfo.

2-bromo-9-isopropil-3-metoxi-8-oxo-14-(2-tienil)-5,6,8,10,11,13-hexahidro[1,4]diazocino[6'.7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-12(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (10l)

40 Una solución de 600 mg de **10k** en 8 ml de anhídrido acético y 1 g de acetato sódico anhidro se calentó en una atmósfera de N₂ durante 45 min a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se trató con NH₄OH ac. conc. frío para hacerla ligeramente básica y el producto se extrajo con acetato de etilo. El material en bruto aislado de esta manera se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetona como eluyente. El producto se aisló, se trituró con éter diisopropílico y proporcionó 350 mg de **10l** cristalino de color blanco. Pf: 233-234 °C. F_r 0,55 (1/1 de tolueno/acetato de etilo). RMN (CDCl₃) δ 1,25 -1,45 (s a, 15, *terc*-C₄H₉ + *iso*C₃H₇), 3,87 (s, 3, OCH₃), 4,65 (m a, 1, *iso*C₃H₇), 6,72 (s a, 1, Ar-H), 6,93 (m a, 1, tiofeno-H), 7,15 (m a, 2, tiofeno-H + Ar-H), 7,43 (m a, 1, tiofeno-H).

B

5 9-isopropil-3-metoxi-8-oxo-2-piridin-3-il-14-(2-tienil)-5,6,8,10,11,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-12(9H)-carboxilato de *tert*-butilo (10m)

Una mezcla de 60 mg de 10l, 22 mg de ácido 3-piridilborónico, 12 mg de Pd(PPh₃)₄ y 40 mg de K₂CO₃ en 3 ml de DMC ac. desgasificado al 90 % se calentó en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución 1 M de K₂CO₃ y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó una vez con NaCl sat., se secó y se concentró. El material en bruto obtenido de esta manera se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando heptano/acetona en un gradiente. El producto aislado se trituró con éter dietílico, para dar 56 mg de **10m**, Pf: 207-208 °C.

15 F_r 0,30 (1/1 de heptano/acetona).

15

RMN (CDCl₃) δ 1,30-1,45 (s a, 15, *iso*C₃H₇ + *terc*-C₄H₉), 3,80 (s, 3, OCH₃), 6,81,6,98 (2 x s, 2, Ar-H), 6,95, 7,13, 7,42 (3 x m, 3, tiofeno-H), 7,22, 7,60, (2 x m, 2, piridin-H), 8,64 (m, 2, piridin-H).

9-isopropil-3-metoxi-2-piridin-3-il-14-(2-tienil)-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10n)

5 A una solución de 50 mg de **10m** en 1 ml de dioxano se añadieron 150 µl de HCl 4 N en dioxano y unas pocas gotas de metanol. La mezcla se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de NaHCO₃ ac. al 5 % y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se trató con éter diisopropílico, para dar 35 mg de **10n** cristalino de color blanco; Pf: 227-229 °C; F_r: 0,60 (CH₂Cl₂/metanol 80/20).

EM-IEN: [M+1] 499,15. RMN (CDCl₃) δ 1,31 (d, 6, *iso*C₃H₇), 3,82 (s, 3, OCH₃), 4,72 (m, 1, *iso*C₃H₇), 6,82, 7,05 (2 x s, 2, Ar-H), 6,95, 7,11, 7,40 (3 x m, 3, tiofeno-H), 7,22, 7,60, 8,46, 8,48 (4 x m, 4, piridin-H).

15 12-acetil-9-isopropil-3-metoxi-2-piridin-3-il-14-(2-tienil)-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10p)

20 Una solución de 32 mg de **10n** en 200 µl de piridina se trató con 30 µl de Ac₂O y 1 mg de DMAP y se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadieron 2 ml de agua y se continuó agitando durante 1 h a TA. La mezcla se hizo ligeramente alcalina mediante la adición de NH₄OH ac. conc. y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una pequeña cantidad de NaCl sat., se secó, se concentró y se trató con éter diisopropílico, para dar 30 mg de **10p** cristalino de color blanco. Pf: 225-226 °C; F_r: 0,40 (CH₂Cl₂/acetona 1/1). EM-IEN: [M+1] 541,12.

25 RMN (CDCl₃) δ 1,33 (s a, 6, *iso*C₃H₇), 2,02 (s, 3, CH₃CO), 3,83 (s, 3, OCH₃), 4,70 (m, 1, *iso*C₃H₇), 6,83, 7,00 (2 x s, 2, Ar-H), 6,97, 7,14, 7,45 (3 x m, 3, tiofeno-H), 7,22, 7,61 (2 x m, 2, piridin-H), 8,44, 8,47 (2 x m, 2, piridin-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,28.

30 9-isopropil-3-metoxi-8-oxo-14-(2-tienil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,8,10,11,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-12(9H)-carboxilato de *terc*-butilo (10o)

35 Una mezcla de 160 mg de **10i**, 95 mg de ácido 1,3,5-pirazol-4-borónico, 100 mg de K₂CO₃, 20 mg de Pd(PPh₃)₄, en 6 ml de dimetoxietano ac. desgasificado al 90 % se calentó a 90 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en 30 ml de agua, se añadieron 10 ml de NaOH 2 N y el producto se extrajo con acetato de etilo. El material en bruto aislado de esta manera se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetona como eluyente. El producto se aisló, se trituró con éter dietílico, para dar 110 mg de **10o**, en forma de un material cristalino de color blanco. Pf 232-234 °C,

40 F_r: 0,30 (1/1 de heptano/acetona); EM-IEN: [M+1] 630,22.

45 RMN (CDCl₃) δ 1,47 (s a, 15, *iso*C₃H₇ + *terc*-C₄H₉), 1,90 y 1,93 (2 x s, 6, CH₃ pirazol), 3,68 (s, 3, NCH₃ pirazol), 3,80 (s, 3, OCH₃), 6,78 (s a, 1, Ar-H), 6,90 (s a, 2, Ar-H + tiofeno H), 7,07 y 7,33 (2 x m a, 2, tiofeno).

45 9-isopropil-3-metoxi-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-14-(2-tienil)-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino-[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10q)

50 A una suspensión de 110 mg de **10o** en 1 ml de dioxano, se añadieron 75 µl de anisol y 500 µl de HCl 4 N en dioxano. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de NaHCO₃ sat. y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con NaCl sat., se secó y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico, para proporcionar 90 mg de **10q** en forma de un material cristalino de color blanco. Pf: 250-252 °C; F_r: 0,60 (CH₂Cl₂/metanol 8/2);

55 EM-IEN: [M+1] 530,17. RMN (CDCl₃) δ 1,31 (d, 6, *iso*C₃H₇), 1,90 y 1,94 (2 x s, 6, CH₃ pirazol), 3,70 (s, 3, N-CH₃ pirazol), 3,80 (s, 3, OCH₃), 4,71 (m, 1, *iso*C₃H₇), 6,78 y 6,93 (2 x s, 2, Ar-H), 6,90, 7,04 y 7,30 (3 x m, 3, tiofeno).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,59.

60 12-acetil-9-isopropil-3-metoxi-14-(2-tienil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidro[4,1]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10r)

65 A 32 mg de **10q** en 200 µl de piridina, se añadieron 30 µl de acético anhídrido y 1 mg de DMAP. La mezcla se agitó durante 1/2 h, después se añadieron agua y acetato de etilo y se continuó agitando durante 1/2 h a TA. El producto se extrajo en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua, se secó, se concentró y los residuos se trataron con éter dietílico para proporcionar 25 mg de **10r**, en forma de un material cristalino de color blanco. Pf: 178-180 °C. F_r: 0,15 (1/1 de heptano/acetona). RMN (CDCl₃) δ 1,33 (m a, 6, N-*iso*C₃H₇), 1,90 + 1,94 (2 x s, 6, 2 x CH₃-pirazol), 2,00 (s, 3, N-CH₃), 3,70 (s, 3, NCH₃), 3,80 (s, 3, OCH₃), 4,65 (m, 1, CH *iso*C₃H₇), 6,79 y 6,89 (2 x s, 2, ArH), 6,93, 7,08 y 7,36 (3

x m, 3, tiofeno).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,79.

5 12-isobutiril-9-isopropil-3-metoxi-14-(2-tienil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10s)

Una solución de 20 mg de **10q** en 200 µl de piridina se trató con 30 µl de anhídrido isobutírico y 1 mg de DMAP. La mezcla se agitó durante 1/2 h y después se añadieron agua y acetato de etilo y se continuó agitando durante 1/2 h más. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con NaOH 0,5 N y una vez con agua. El material que quedaba tras el secado y la concentración se trituró con éter dietílico, para proporcionar 15 mg de **10s** en forma de un material cristalino. Pf: 232-235 °C. Fr 0,20 (1/1 de heptano/acetato de etilo). EM-IEN: [M+1] 600,23.

15 RMN (CDCl₃) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 1,32 (s a, 6, isoC₃H₇), 1,90, 1,93 (2 x s, 6, 2 x CH₃ pirazol), 2,58 (m, 1, isoC₃H₇), 3,70 (s, 3, NCH₃), 3,79 (s, 3, OCH₃), 6,78 y 6,90 (2 x s, 2, Ar-H), 6,39, 7,09 y 7,38 (3 x m, 3, tiofeno).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 5,3

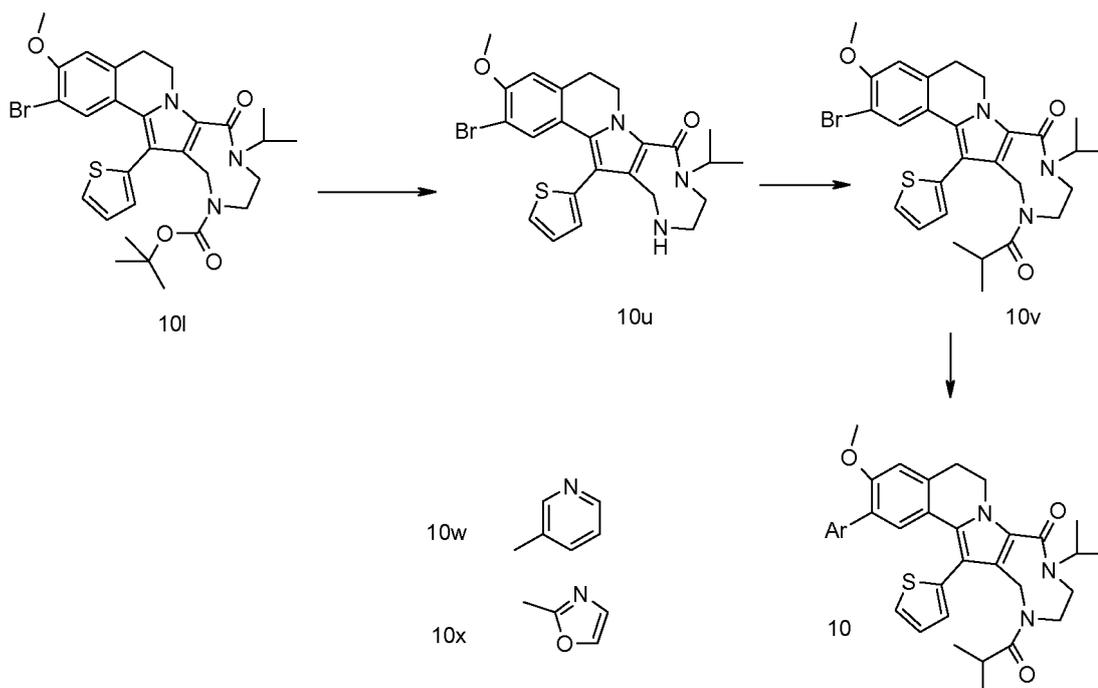
20 9-isopropil-3-metoxi-14-(2-tienil)-12-(4,4,4-trifluorobutanoil)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10t)

Una suspensión de 26 mg de **10q**, 10 mg de ácido trifluorobutírico, 15 µl de N-etilmorfolina y 20 mg de TBTU se agitó a TA durante 1 h. La mezcla turbia se volvió homogénea. Después de una hora, se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 1/2 h. La fase orgánica se lavó una vez con NaOH 1 N y dos veces con NH₄Cl ac. al 5 %, se secaron y se concentraron. El residuo se trató con éter dietílico, a partir del cual se cristalizaron 25 mg de **10t**, Pf: 256-258 °C. Fr 0,25 (heptano/acetona). EM-IEN: [M+1] 654,18.

30 RMN (CDCl₃) δ 1,33 (s a, 6, isoC₃H₇), 1,90, 1,93 (2 x s, 6, CH₃ pirazol), 3,70 (s, 3, NCH₃ pirazol), 3,80 (s, 3, OCH₃), 4,65 (m, 1, N-isoC₃H₇), 6,78 y 6,89 (2 x s, 2, Ar-H), 6,82, 7,09 y 7,38 (3 x m, 3, tiofeno).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,01.

C



35 9-isopropil-3-metoxi-14-(2-tienil)-2-bromo-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10u)

40 A una solución de 130 mg de **10i**, 30 mg de anisol y 100 µl de metanol en 1 ml de dioxano se añadieron 400 µl de HCl 4 N en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y después se inactivó mediante la adición de 10 ml

de NaHCO₃ ac. al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó y se concentró. El residuo se trató con éter diisopropílico, para proporcionar 95 mg de **10u** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf 201-203 °C; F_r 0,20 (1/1 heptano-acetona). EM-IEN: [M+1] 499,94 y 501,95 . RMN (CDCl₃) 1,30 (d, 6, isoC₃H₇), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,72 (m, 1, isoC₃H₇), 6,70, 7,18 (2 x s, 2, Ar-H), 6,93, 7,13, 7,41 (3 x m, 3, tiofeno-H).

9-isopropil-3-metoxi-12-isobutiril-14-(2-tienil)-2-bromo-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10v)

10 A una solución de 90 mg de **10u** en 0,6 ml de piridina se añadió 1 mg de DMAP y 50 µl de anhídrido isobutírico. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con 5 ml de agua y se agitó durante 1/2 h. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El residuo se trató con éter dietílico y proporcionó 98 mg de **10v** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf 248-249 °C; EM-IEN: [M+1] 569,95 y 572,00.

15 RMN (CDCl₃) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 1,30 (s a, 6, isoC₃H₇), 2,60 (m, 1, CH isoC₃H₇), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,60 (m, 1, isoC₃H₇), 6,72, 7,14 (2 x s, 2, Ar-H), 6,97, 7,18, 7,47 (3 x m, 3, tiofeno-H).

9-isopropil-3-metoxi-12-isobutiril-14-(2-tienil)-2-piridin-3-il-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10w)

20 Una mezcla de 52 mg de **10v**, 20 mg de ácido piridin-3-borónico, 40 mg de K₂CO₃ y 12 mg de Pd(PPh₃)₄ en 3 ml de DME ac. desgasificado al 90 % se calentó a 95 °C (N₂) durante 16 h.

25 La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con una solución ac. al 5 % de K₂CO₃ y se extrajo con acetato de etilo. El material orgánico se secó, se concentró y el material en bruto obtenido de esta manera se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano-acetona como eluyente. El producto obtenido de esta manera se trató con éter dietílico, para proporcionar 36 mg de **10w** en forma de cristales de color blanco; Pf 178-183 °C;

30 F_r: 0,28 (1/1 de heptano/acetona).

EM-IEN: [M+1] 569,17 RMN(CDCl₃) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 1,33 (s a, 6, isoC₃H₇), 2,62 (m, 1, CH isobutiril), 3,82 (s, 3, OCH₃), 4,61 (m, 1, isoC₃H₇), 6,82, 7,01 (2 x s, 2, Ar-H), 6,97, 7,16, 7,46 (3 x m, 3, tiofeno-H) 7,22, 7,62 (2 x m, 2, piridin-H), 8,45 (m, 2, piridin-H).

35 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,12.

9-isopropil-3-metoxi-12-isobutiril-14-(2-tienil)-2-oxazol-2-il-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (10x)

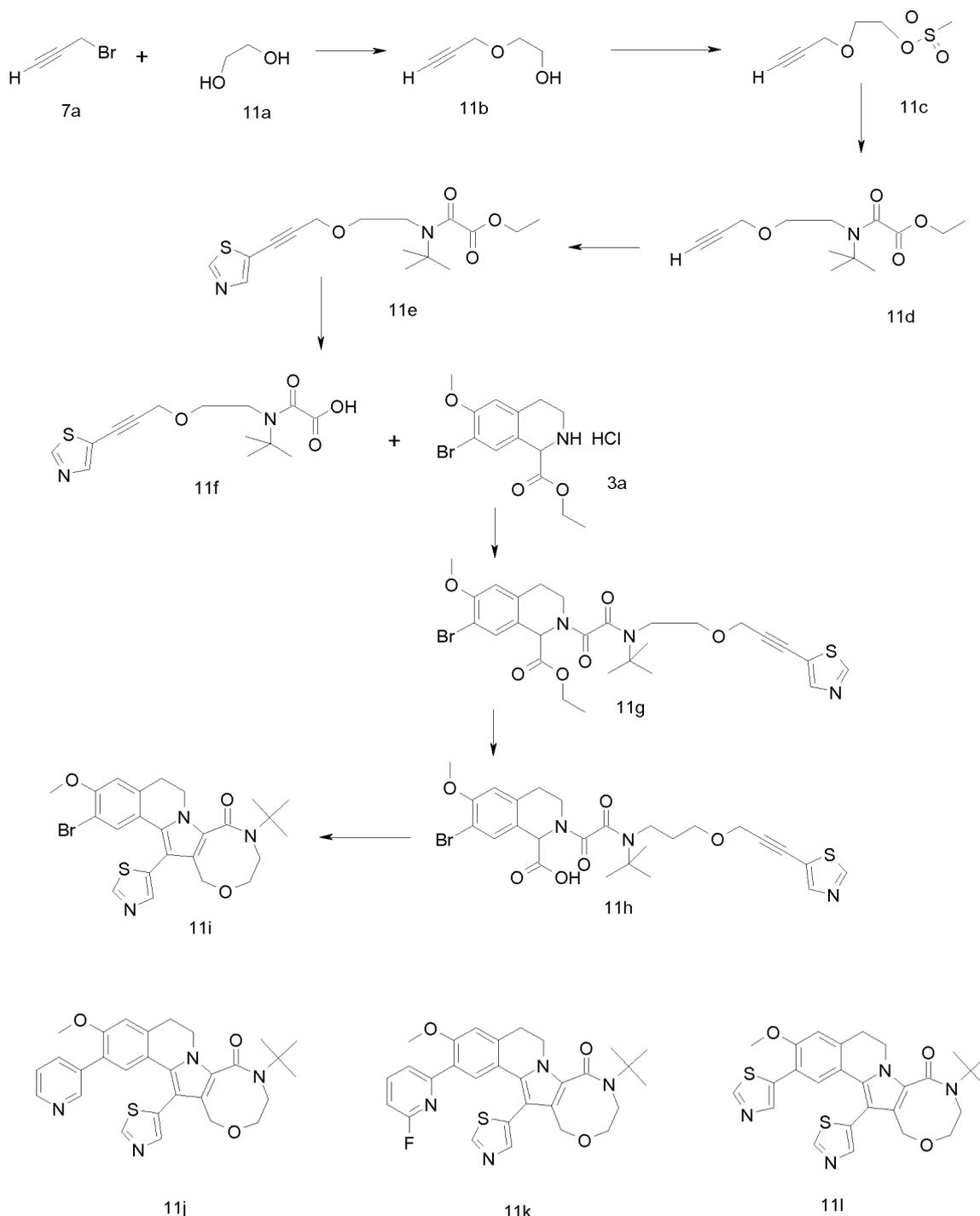
40 Una solución de 45 mg de **10v**, 45 mg de 2-tributilestaniloxazol, 10 mg de Pd(PPh₃)₄ en 2 ml de tolueno desgasificado se calentó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se aplicó a una columna de sílice y se eluyó con un gradiente de heptano-acetona. El producto purificado se trató con éter dietílico para dar 25 mg de **10x** en forma de un material cristalino; Pf 242-243 °C.

45 F_r 0,27 (1/1 de heptano/acetona). EM-IEN: [M+1] 559,15.

50 RMN(CDCl₃) δ 1,00 (d, 6, isoC₃H₇), 1,33 (s a, 6, isoC₃H₇), 2,62 (m, 1, CH isoC₃H₇), 3,98 (s, 3, OCH₃), 4,62 (m, 1, isoC₃H₇), 6,87, 7,20 (2 x s, 2, Ar-H), 7,56, 7,67 (2 x s, 2, oxazol-H), 7,01, 7,17, 7,45 (3 x m, 3, tiofeno-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 5,90.

Ejemplo 11



2-(prop-2-iniloxi)etanol (11b)

5
 A una mezcla de 5 ml de etilenglicol, **11a** y 3,4 ml de bromuro de propargilo (**7a**) se añadieron en porciones a 0 °C con agitación vigorosa 3 g de KOH en polvo durante 5 min. Una reacción vigorosa resultó después de unos pocos minutos, que se controló mediante refrigeración externa para mantener la temperatura por debajo de 35 °C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y el producto se extrajo 5 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con NaCl ac. sat., se secaron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice, usando un gradiente de heptano-acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 1,7 g de **11b** en forma de un aceite incoloro; F_r 0,30 (1/1 de heptano/acetato de etilo). RMN ($CDCl_3$) δ 2,48 (t, 1, acetileno-H), 2,00 (t, 1, CH_2OH), 3,65 (t, 2, CH_2), 3,77 (m, 2, CH_2), 4,22 (d, 2, CH_2).

15

metanosulfonato de 2-(prop-2-iniloxi)etilo (11c)

Una solución de 1,7 g de **11b** y 3 ml de trietilamina en 20 ml de éter dietílico se trató a 0 °C con 1,5 ml de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó durante 30 min más y después se diluyó con 35 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución ac. 1 M de K₂CO₃ y agua, se secaron y se concentraron, para proporcionar 2,45 g de **11c** en forma de un aceite incoloro; F_r 0,45 (1/1 de heptano/acetato de etilo).

RMN (CDCl₃) δ 2,48 (t, 1, acetileno-H), 3,08 (s, 3, CH₃SO₂), 3,82 (m, 2, CH₂), 4,03 (d, 2, CH₂), 4,41 (m, 2, CH₂).

2-(*tert*-butil(2-(prop-2-iniloxi)etil)amino)-2-oxoacetato de etilo (11c)

Una solución de 2,45 g de **11c** en 15 ml de *tert*-butilamina se agitó a 45 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con 50 ml de una solución ac. sat. de NaHCO₃. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con una solución ac. sat. de NaCl, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en 70 ml de éter dietílico y 10 ml de trietilamina y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió, gota a gota, con agitación 2 ml de cloruro de etiloxalilo en 5 ml de éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó durante 1/2 h y después se vertió en 100 ml de agua. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con K₂CO₃ 1 M y una vez con agua, y después se secaron y concentraron. El producto se purificó pasando a través de una columna de lecho corto de gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 3,2 g de **11d** en forma de un aceite incoloro;

RMN (CDCl₃) δ 1,36 (t, 3, OC₂H₅), 1,48 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,45 (t, 1, acetileno-H), 3,53 (t a, 2, CH₂) 3,63 (t a, 2, CH₂).

2-(*tert*-butil(2-(3-(tiazol-5-il)prop-2-iniloxi)etil)amino)-2-oxoacetato de etilo (11e)

Una solución de 390 mg de **11d**, 290 mg de 5-bromotiazol, 400 µl de diisopropilamina, 40 mg de PdCl₂(PheCN)₂, 20 mg de CuI y 300 µl de una solución 1 M de tri-*tert*-butil fosfina (en tolueno) en 4 ml de dioxano desgasificado, se agitó en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla se vertió en 20 ml de una solución ac. al 5 % de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo, para dar 450 mg de **11e** en forma de un aceite incoloro; F_r 0,40 (1/1 de heptano/acetato de etilo);

EM-IEN: [M+1] 339,10.

RMN (CDCl₃) δ 1,48 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,35 (t, 3, C₂H₅), 4,39 (s, 2, CH₂) 3,57 (t a, 2, CH₂) 4,32 (c, 2, C₂H₅) 3,68 (t a, 2, CH₂), 8,00, 8,72 (2 x s, 2, tiazol-H).

ácido 2-(*tert*-butil-(2-(3-(tiazol-5-il)prop-2-iniloxi)etil)amino)-2-oxoacético (11f)

Una solución de 450 mg de **11e** en 4 ml de dioxano se mezcló con una solución de 250 mg de KOH en 2 ml de agua y se agitó a 55 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 20 ml de agua y se hizo ácida a pH 3 mediante la adición de HCl 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para dar 430 mg de **11f** en forma de un aceite incoloro, que se solidificó al reposar; Pf: 104-105 °C; F_r 0,20 (8/2 de CH₂Cl₂/metanol). EM-IEN: [M+1] 311,12.

RMN(CDCl₃) δ 1,50 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 4,40 (s, 2, CH₂), 3,71 (t, 2, CH₂), 3,99 (s a, 2, CH₂), 7,98, 8,78 (2 x s a, 2, tiazol-H).

7-bromo-2-(2-(*tert*-butil(2-(3-(tiazol-5-il)prop-2-iniloxi)etil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-1-carboxilato de etilo (11g)

Una solución de 520 mg de **3a**, 430 mg de **11f**, 900 µl de N-etilmorfolina, 650 mg de TBTU en 4 ml de DMF se agitó a TA durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de NH₄Cl ac. al 5 %, se agitó durante 10 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 510 mg de **11g** en forma de un aceite incoloro.

F_r 0,55 (1/1 de tolueno/acetato de etilo).

EM-IEN: [M+1] 606,08 y 608,11.

ácido 7-bromo-2-(2-(*terc*-butil(2-(3-(tiazol-5-il)prop-2-iniloxi)etil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (11h)

5 Una solución de 500 mg de **11g** en 6 ml de dioxano se mezcló con una solución de 300 mg de KOH en 3 ml de agua y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua, y después se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo y el extracto orgánico se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 480 mg de **11h** en forma de un material amorfo incoloro;

10 EM-IEN: [M+1] 578,05, 580,06.

El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-bromo-9-*terc*-butil-3-metoxi-14-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,10,11-tetrahidro-9H-[1,4]oxazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(13H)-ona (11i)

15 Una solución de 480 mg de **11h** en 7 ml de anhídrido acético y 500 mg de acetato sódico anhidro se calentó a 105 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con 40 ml de hielo-agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente para descomponer el anhídrido en exceso. Después, se añadieron 30 ml de acetato de etilo y la mezcla agitada se trató con NH₄OH ac. conc. frío para ajustar el pH de la mezcla de reacción a ligeramente básico. Los materiales se extrajeron en acetato de etilo, se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se pasó a través de una columna de lecho corto de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente y el material purificado obtenido de esta manera se trató con éter dietílico, para dar 290 mg de **11i** en forma de cristales de color blanco; Pf 219-220 °C; F_r 0,35 (1/1 de tolueno/acetato de etilo). EM-IEN: [M+1] 516,04. 20 25 518,05.

30 RMN (CDCl₃) confórmeros δ 1,58 (s a, 9, *terc*-C₄H₉), 2,95, 3,10 (2 x s a, 2, CH₂), 3,55 (m a, 1, CH₂), 4,43 (dd, 2, CH₂) 4,75 (s a, 1, CH₂) 3,80-4,05 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃). 6,75, 7,20 (2 x s, 2, Ar-H), 7,78, 8,92 (2 x s, 2, tiazol-H).

9-*terc*-butil-3-metoxi-2-piridin-3-il-14-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (11j)

35 Una solución desgasificada de 40 mg de **11i**, 20 mg de ácido piridil-3-borónico, 30 mg de K₂CO₃, 12 mg Pd(PPh₃)₄ y 3 ml de dimetoxietano ac. al 90 % se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en 20 ml de NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y los residuos se pasaron a través de una columna de lecho corto de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetona como eluyente. El material aislado se trató con éter dietílico y dio 35 mg de **11j** en forma de cristales de color blanco; Pf: 227-229 °C; F_r 0,35 (1/1 de tolueno/acetona).

40 EM-IEN: [M+1] 515,18. RMN (CDCl₃) confórmeros δ 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 3,82 (s, 3, OCH₃). 6,88. 7,78 (2 x s, 2, Ar-H). 7,01, 8,88 (2 x s, 2, tiazol-H), 7,22, 7,5 3, 47, 8,54 (4 x m, 4, piridin-H), 3,85 - 4,07 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,06 (m a, 2, CH₂) 3,20 (m a, 1, CH₂), 3,56 (m a, 1, CH₂), 4,80 (m a, 1, CH₂) 4,47 (d a, 2, CH₂).

45 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,51.

9-*terc*-butil-2-(6-fluoropiridin-2-il)-3-metoxi-14-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,10,11-tetrahidro-9H-[1,4]oxazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(13H)-ona (11k)

50 Una solución de 80 mg de **11i**, 90 mg de 2-fluoro-6-tributilestanilpiridina y 25 mg de Pd(PPh₃)₄ en 5 ml de tolueno desgasificado se calentó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante 48 h. La mezcla de reacción se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente de heptano/acetona. El producto aislado se trató con éter dietílico y proporcionó 60 mg de **11k** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf: 232-234 °C; F_r 0,45 (1/1 de heptano/acetona).

55 EM-IEN: [M+1] 533,14. RMN (CDCl₃): confórmeros δ 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉). 3,05. 3,20 (2x s a. 2. CH₂). 3,90 (s, 3, OCH₃), 4,47 (d a, 2, CH₂). 4,80 (s a, 1, CH₂), 3,56 (d a, 1, CH₂). 3,84-4,07 (m a, 4, 2 x CH₂) 6,83, 7,56 (2 x s, 2, Ar-H), 7,78, 8,92 (2 x s, 2, tiazol-H), 6,75 (dd, 1, piridin-H), 7,58 (dd, 1, piridin-H), 7,70 (c, 1, piridin-H).

60 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,86

9-*terc*-butil-3-metoxi-2,14-di-1,3-tiazol-5-il-5,6,10,11-tetrahidro-9H-[1,4]oxazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(13H)-ona (11l)

65 Una solución desgasificada de 40 mg de **11i**, 45 mg de 5-tributilestaniltiazol y 15 mg de Pd(PPh₃)₄ en 3 ml de tolueno se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía

sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetona como eluyente. El producto aislado se trató con éter dietílico, para proporcionar 31 mg de **11I** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf: 254-255 °C; Fr, 0,30 (1/1 de heptano/acetona).

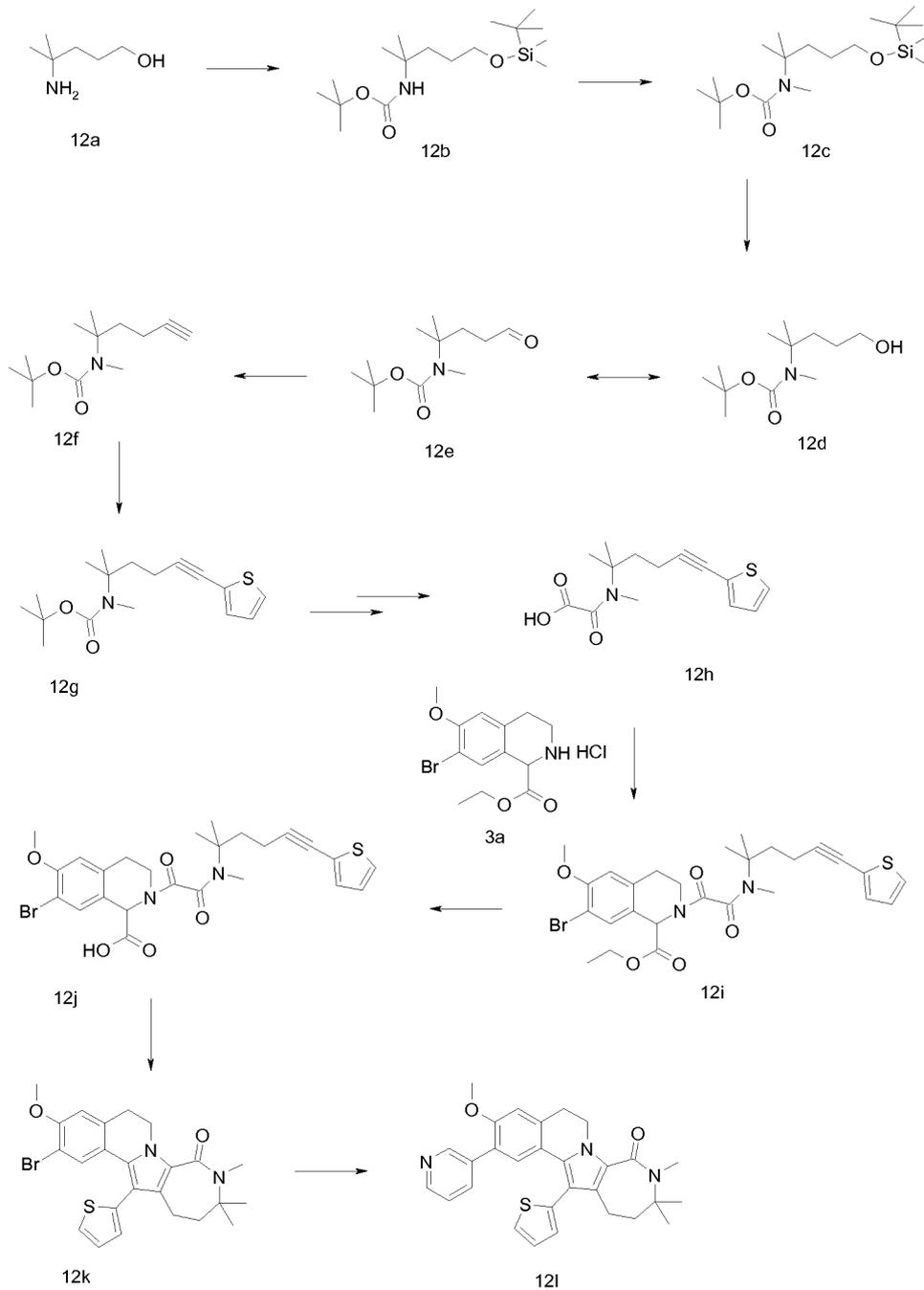
5 EM-IEN: [M+1] 521,12.

RMN (CDCl₃) confórmersos δ 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉). 3,04 y 3,18 (2 x m a, 2, CH₂). 3,57 (m a, 1, CH₂), 3,85-4,07 (m a, 4, 2 x CH₂), 4,48 (d a, 2, CH₂) 4,78 (m a, 1, CH₂), 3,94 (s, 3, OCH₃), 6,85, 7,35 (2 x s, 2, Ar-H) 7,82, 7,88 (2 x s, 2, tiazol-H), 8,68, 8 96 (2 x s, 2, tiazol-H).

10

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,9.

Ejemplo 12



15

5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (12b)

Una solución de 1 g de **12a**, 2,5 g de NaHCO₃ y 2,5 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo en 20 ml de THF se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con 75 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Posteriormente, se realizó purificación por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetona como eluyente. Esto proporcionó 1,05 g del material protegido con N-Boc; F_r 0,50 (1/1 de heptano/acetona); RMN (CDCl₃) δ 1,27 (s, 6, 2 x CH₃), 1,42 (s, 9, *terc*-C₄H₉) 1,50 - 1,75 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,65 (m, 2, CH₂).

El producto 12a se ha descrito en la bibliografía: G. Sosnovsky, B.D. Paul, Zeitschrift Naturforschung (B) 38B, 9, 1146 (1983).

El producto **12a** se disolvió en 10 ml de THF y se añadió en pequeñas porciones 1 g de imidazol, seguido de 0,80 g de cloruro de *terc*-butildimetilsililo durante 10 min. Después de agitar durante 2 h más, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron, se concentraron y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 750 mg de **12b** en forma de un aceite incoloro; F_r 0,60 (3/1 de heptano/acetato de etilo) RMN (CDCl₃) δ 0,06 (s, 6, 2 x CH₃), 0,90 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,28 (s, 6, 2 x CH₃), 1,43 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,40-1,60 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,55 (t, 2, CH₂).

5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metilpentan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (12c)

Una solución de 750 mg de **12b** en 4 ml de DMF se trató con 200 mg de NaH al 60 % (dispersión en aceite mineral) y se calentó en una atmósfera de N₂ a 50 °C durante 10 min, tiempo después del cual cesó el desprendimiento de gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron 500 µl de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más y se inactivó vertiéndola en agua enfriada con hielo (precaución, exceso de NaH). El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua, se secó, se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 550 mg de **12c** en forma de un aceite incoloro; F_r 0,50 (3/1 de heptano/acetato de etilo). RMN (CDCl₃) δ 0,05 (s, 6, Si(CH₃)₂), 0,89 (s, 9, *terc*-C₄H₉Si), 1,32 (s, 6, C(CH₃)₂), 1,42 (s, 9, *terc*-C₄H₉ + m, 2, CH₂), 1,72 (m, 2, CH₂), 2,88 (s, 3, NCH₃), 3,60 t, 2, CH₂).

5-hidroxi-2-metilpentan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (12d)

Una solución de 550 mg de **12c** en 4 ml de fluoruro de tetra-*n*-butil amonio 1 M en THF se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de NH₄Cl ac. 5 % y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con NaCl ac. sat., se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 250 mg de **12d** en forma de un aceite incoloro. F_r 0,25 (8/2 de CH₂Cl₂ - acetato de etilo); EM-IEN: [M+1] 232,3, RMN (CDCl₃) δ 1,32 (s, 6, 2 x CH₃), 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,55 (m, 2, CH₂), 1,88 (m, 2, CH₂), 2,88 (s, 3, NCH₃), 3,02 (m, 2, CH₂).

metil-(2-metil-5-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (12e)

A una mezcla de 250 mg de **12d** y 500 mg de bicarbonato sódico en 3 ml de THF se añadieron 550 mg de reactivo de peryodinano de Dess- Martin. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua. Se añadieron unas pocas gotas de solución ac. sat. de Na₂S₂O₃ y la agitación se prolongó durante 5 min. El producto se extrajo en éter dietílico. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite, se lavó una vez con NaOH 1 N, una vez con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de CH₂Cl₂-éter dietílico como eluyente, para proporcionar 160 mg de **12e** en forma de un aceite incoloro;

F_r 0,75 (8/2 de CH₂Cl₂-acetato de etilo), RMN (CDCl₃) δ 1,38 (s, 6, 2 x CH₃), 1,47 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,18 (m, 2, CH₂), 2,38 (m, 2, CH₂) 2,83 (s, 3, NCH₃), 9,72 (s, 1, CHO).

metil-(2-metilhex-5-in-2-il)carbamato de *terc*-butilo (12f)

A 150 mg de **12e** en 3 ml de metanol se añadieron 250 mg de 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo y 250 mg de K₂CO₃. La mezcla se agitó a TA durante una noche. Después la reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con éter. El extracto se lavó una vez con NaCl sat., se secó, se concentró y se filtró sobre una columna de lecho corto de sílice, usando un gradiente de pentano - éter como eluyente, para dar 130 mg de **12f** en forma de un aceite incoloro; F_r 0,55 (3/1 de heptano/éter). RMN (CDCl₃) δ 1,33 (s, 3, 2 x CH₃), 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,92 (t, 1, acetileno-H), 2,10 (m, 4, CH₂CH₂), 2,88 (s, 3, NCH₃).

metil-(2-metil-6-(tiofen-2-il)hex-5-in-2-il)carbamato de *terc*-butilo (12g)

Una mezcla de 130 mg de **12f**, 100 µl de piperidina, 75 µl de 2-yodotiofeno, 10 mg de CuI y 14 mg de PdCl₂(PPh₃)₂ en 2 ml de tolueno desgasificado se agitó en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con agua, se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, usando un gradiente de pentano/éter dietílico como eluyente. Esto proporcionó 130 mg de **12g** en forma de un aceite incoloro; F_r 0,60 (3/1 de heptano/éter).

EM-IEN: [M+1] 308,15

RMN (CDCl₃) δ 1,38 (s, 6, 2 x CH₃), 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,15 (m, 2, CH₂), 2,39 (m, 2, CH₂), 2,88 (s, 3, NCH₃), 6,92, 7,10 y 7,17 (3 x m, 3, tiofeno).

ácido 2-(metil-(2-metil-6-(tiofen-2-il)hex-5-in-2-il)amino)-2-oxoacético (12h)

Una solución de 120 mg de **12g** en 4 ml de dioxano se trató con 2 ml de una solución 4 N de HCl en dioxano y se calentó usando un baño de aceite a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 30 ml de NaHCO₃ ac. al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó una vez con NaCl ac. sat., se secó y se concentró para dar 80 mg del material N-desprotegido en forma de un aceite. [CL/EM: M+1 208,14].

Este material se disolvió en 2 ml de éter dietílico y se añadieron gota a gota 100 µl de trietilamina y una solución de 50 µl de cloruro de etiloxalilo en 1 ml de éter dietílico a 0 °C. Después de agitar durante 1/2 h más, se añadieron 5 ml de agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó una vez con K₂CO₃ 1 M y una vez con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 102 mg de éster de oxalato en forma de un aceite incoloro. [F_r: 0,60 (1/1 de heptano/acetato de etilo)].

Este aceite se disolvió en 2 ml de dioxano y se añadió una solución de 50 mg de KOH en 1 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1 h a 45 °C, después de lo cual el éster se había saponificado. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl frío 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con NaCl ac. sat., se secó y se concentró, para dar 81 mg de **12h**;

EM-IEN: [M+1] 280,07.

F_r 0,40 (CH₂Cl₂/metanol 8/2).

7-bromo-6-metoxi-2-(2-(metil(2-metil-6-(tiofen-2-il)hex-5-in-2-il)amino)-2-oxoacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (12i)

Una mezcla de 80 mg de **12h**, 100 mg de **3a**, 100 µl de N-etilmorfolina y 110 mg de TBTU en 1,5 ml de DMF se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 7 ml de NH₄Cl ac. al 5 % y se agitó durante 5 min más. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo, para dar 110 mg de **12i** en forma de un material amorfo; F_r: 0,38 (1/1 de heptano/acetato de etilo).

EM-IEN: [M+1] 575,03 y 577,03.

Ácido 7-bromo-6-metoxi-2-(2-(metil(2-metil-6-(tiofen-2-il)hex-5-in-2-il)amino)-2-oxoacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (12j)

A una solución de 110 mg de **12i** en 3 ml de dioxano se le añadió una solución de 50 mg de KOH en 1 ml de agua. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 15 ml de agua y la mezcla de reacción se acidificó a pH 3 mediante la adición de 0,5 N HCl 0,5 N frío. El producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 100 mg del ácido **12j** en forma de un material amorfo incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM-IEN: [M+1] 546,98, 548,98).

9-metil-2-bromo-3-metoxi-10,10-dimetil-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (12k)

Una mezcla de 100 mg de **12j** y 150 mg de acetato sódico anhidro en 4 ml de acético anhídrido se calentó a 100-105 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con 10 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h con el fin de descomponer el exceso de anhídrido. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de NH₄OH ac. conc. frío y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua, se secó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo. El producto purificado aislado de esta manera se trató con éter diisopropílico, para dar 65 mg de **12k** cristalino; Pf 173-175 °C; F_r 0,45 (heptano/acetato de etilo 1/1). EM-IEN: [M+1] 484,96, 586,98.

RMN (CDCl₃) δ 1,38 (s, 6, 2 x CH₃), 3,13 (s, 3, NCH₃), 3,88 (s, 3, OCH₃), 2,03 (m, 2, CH₂), 2,66 (m, 2, CH₂), 2,98 (t, 2, CH₂), 4,62 (t, 2, CH₂), 6,73 y 7,22 (2 x s, 2, Ar-H), 6,93, 7,13 y 7,42 (3 x m, 3, tiofeno).

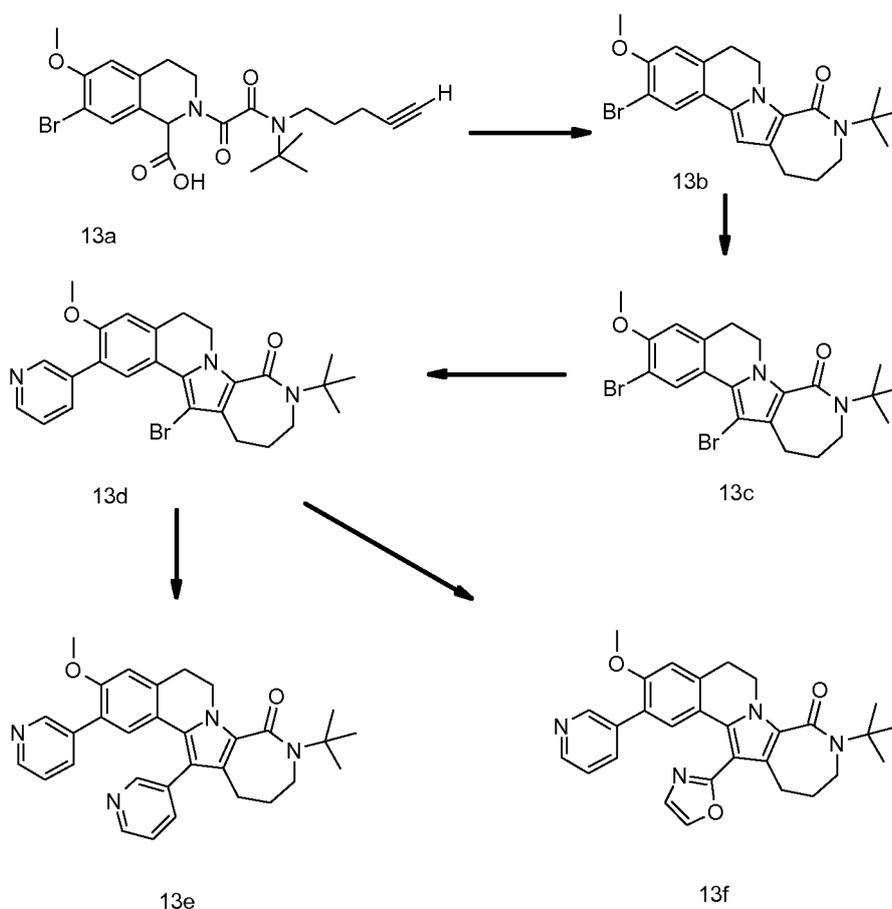
9-metil-2-piridin-3-il-3-metoxi-10,10-dimetil-13-(2-tienil)-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (121)

Una solución de 50 mg de **12k**, 60 mg de K₂CO₃, 20 mg de ácido 3-piridilborónico y 12 mg de Pd(PPh₃)₄ en 3,5 ml de dimetoxietano ac. al 90 % desgasificado se calentó en una atmósfera de N₂ a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con K₂CO₃ 1 M y una vez con agua, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice, usando un gradiente de heptano/acetona. El producto obtenido de esta manera se trató con acetato de etilo, para dar 30 mg de **121** en forma de cristales de color blanco; Pf: 219-220 °C; Fr 0,35 (1/1 de heptano/acetona). EM-IEN: [M+1] 484,10.

RMN (CDCl₃) δ 1,40 (s, 6, 2 x CH₃), 3,13 (s, 3, NCH₃), 3,83 (s, 3, OCH₃), 2,05 (m, 2, CH₂), 2,67 (m, 2, CH₂), 3,08 (t, 2, CH₂), 4,68 (t, 2, CH₂), 6,83 y 7,08 (2 x s, 2, Ar-H), 6,94 + 7,12 + 7,40 (3 x m, 3, tiofeno), 7,21 y 7,62 (2 x m, 2, piridina), 8,45 (m, 2, piridina).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,92.

20 Ejemplo 13



9-*tert*-butil-2-bromo-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (13b)

Una mezcla de 1 g de **13a** (preparado de forma análoga al compuesto **3c**, partiendo de ácido 2-(*tert*-butil(pent-4-inil)amino)-2-oxoacético) y 1 g de acetato sódico en 10 ml de acético anhídrido se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 30 ml de agua y se agitó durante 1 h para descomponer el exceso de anhídrido. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de NH₄OH conc. frío y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó, se concentró y se pasó a través de una columna corta de sílice (tolueno/acetato de etilo como eluyente). El producto obtenido se trituró con heptano, para proporcionar 0,65 g de **13b** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf 163-165 °C. EM-IEN: [M+1] 417,13 y 419,17.

RMN (CDCl₃) δ 1,52 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,92 (m, 2, CH₂), 2,68 (t, 2, CH₂), 3,00 (t, 2, CH₂), 3,40 (t, 2, CH₂), 4,47 (t, 2, CH₂), 3,90 (s, 3, OCH₃), 6,20 (s, 1, pirrol-H), 6,72, 7,66 (2 x s, 2, Ar-H)

5 9-*terc*-butil-2,13-dibromo-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-8-ona (13c)

10 A una solución de 340 mg de **13b** en 3 ml de DMF se le añadieron en pequeñas porciones 160 mg de N-bromosuccinimida. Después de agitar durante 15 minutos más, la mezcla de reacción se diluyó con 3 ml de agua y se agitó durante 15 minutos más. El precipitado se filtró y se secó, para dar 380 mg de **13c** en forma de un material cristalino de color blanco. Pf: 218-220 °C. EM-IEN: [M+1] 495,06, 497,06, 499,08. RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,95 (m, 2, CH₂), 2,71 (t, 2, CH₂), 2,97 (t, 2, CH₂), 3,38 (t, 2, CH₂), 4,45 (t, 2, CH₂), 6,77, 8,56 (2 x s, 2, Ar-H).

15 9-*terc*-butil-2-piridin-3-il-13-bromo-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-8-ona (13d)

20 Una mezcla de 150 mg de **13c**, 44 mg de ácido piridin-3-borónico, 80 mg de K₂CO₃ y 22 mg de Pd(PPh₃)₄ en 3 ml de dimetoxietano desgasificado se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 20 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con KOH 2 N y una vez con agua, se secó y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. El producto aislado se trituró con pentano, para proporcionar 95 mg de **13d** en forma de un material cristalino de color blanco. Pf 184-186 °C. Fr 0,25 (1/1 de heptano/acetato de etilo). EM-IEN: [M+1] 494,11 y 496,11.

25 RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 3,85 (s, 3, OCH₃), 1,95 (m, 2, CH₂), 2,73 (t, 2, CH₂), 3,07 (t, 2, CH₂), 3,38 (t, 2, CH₂), 4,50 (t, 2, CH₂), 6,85, 8,38 (2 x s, 2, Ar-H), 7,35, 8,00, 8,56, 8,83 (4 x m, 4, piridin-H)

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,42.

30 9-*terc*-butil-2,13-di-(piridin-3-il)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-8-ona (13e)

35 Una mezcla de 45 mg de **13d**, 20 mg de ácido piridin-3-borónico, 30 mg de K₂CO₃ y 10 mg de Pd(PPh₃)₄ en 2 ml de dimetoxietano desgasificado se calentó a 90 °C, durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con KOH 2 N y una vez con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetona como eluyente. El producto aislado se trituró con éter dietílico, para proporcionar 31 mg de **13e** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf 310-312 °C. EM-IEN: [M+1] 493,21. Fr 0,25 (2/1 de tolueno/acetona).

40 RMN CDCl₃) δ 1,55 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 3,82 (s, 3, OCH₃), 1,90 (m, 2, CH₂), 2,55 (t, 2, CH₂), 3,14 (t, 2, CH₂), 3,48 (t, 2, CH₂), 4,56 (t, 2, CH₂), 6,85, 8,87 (2 x s, 2, Ar-H), 7,18, 7,36, 7,50, 7,66 (4 x m, 4, piridin-H), 8,43 (m, 2, piridin-H), 8,58 (m, 2, piridin-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,37.

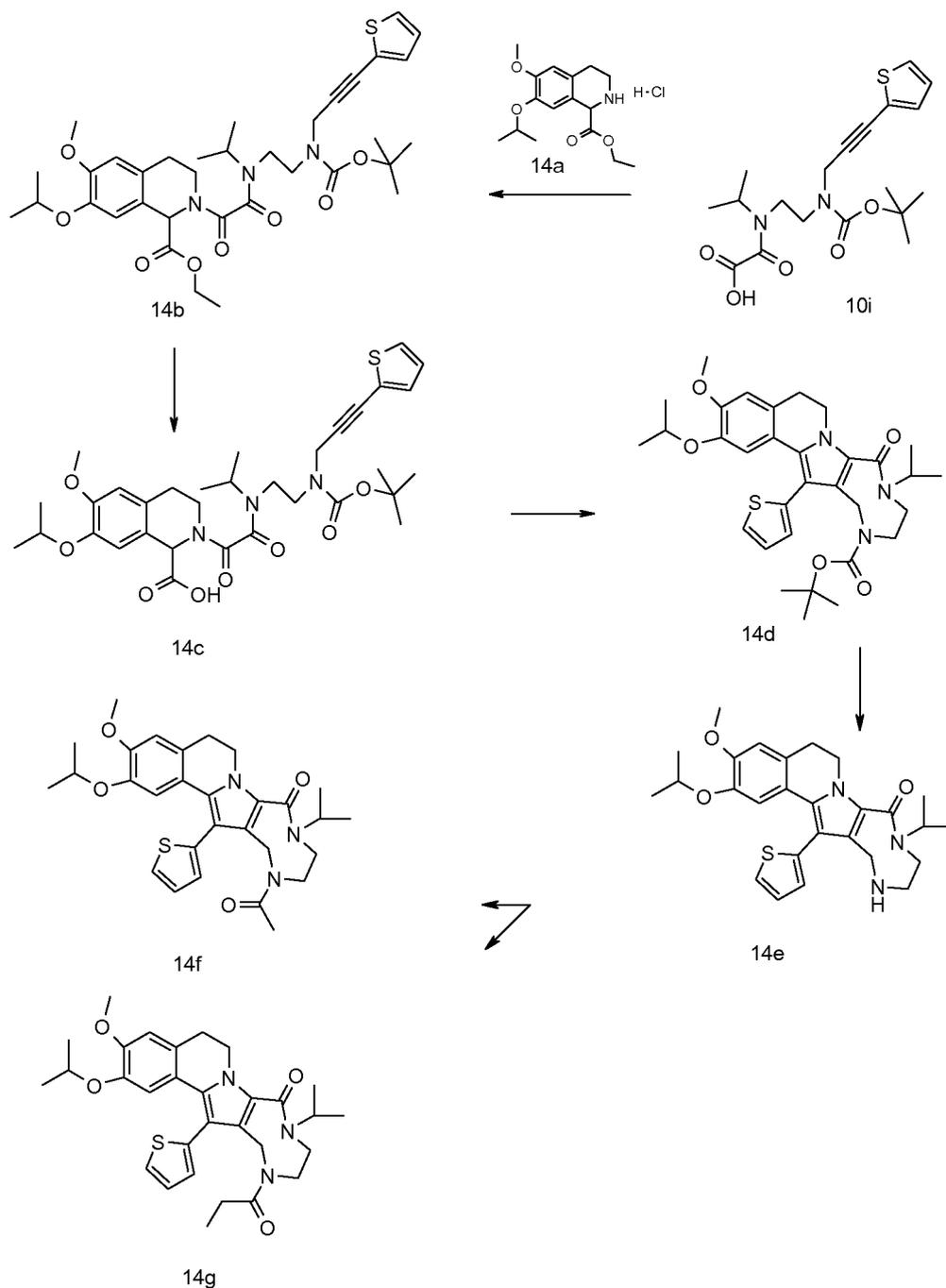
45 9-*terc*-butil-2-piridin-3-il-13-(1,3-oxazolidin-2-il)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahidro-8H-azepino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-8-ona (13f)

50 Una solución de 49 mg de **13d**, 50 mg de 2-tributilestanil oxazol y 10 mg de Pd(PPh₃)₄ en 3 ml de tolueno desgasificado se calentó en una atmósfera de N₂ a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente de tolueno/acetato de etilo. El producto obtenido se trituró con éter dietílico para proporcionar 15 mg de **13f** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf 218-220 °C. Fr 0,20 (1/1 de tolueno/acetato de etilo). EM-IEN: [M+1] 482,23.

55 RMN (CDCl₃) δ 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 3,85 (s, 3, OCH₃), 1,98 (m, 2, CH₂), 2,85 (t, 2, CH₂), 3,11 (t, 2, CH₂), 3,45 (t, 2, CH₂), 4,52 (t, 2, CH₂), 6,87, 7,40 (2 x s, 2, Ar-H), 7,28, 7,71 (2 x d, 2, oxazol-H), 7,29, 7,80, 8,51, 8,67 (4 x m, piridin-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,80.

Ejemplo 14

5 clorhidrato de 7-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (14a)

Una solución de ácido 6-metoxi-7-isopropoxi-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico en 15 ml de etanol se trató a 0 °C con 700 µl de SOCl₂ y después se calentó con agitación a 80-85 °C durante 1,1 h. La mezcla se concentró hasta un pequeño volumen y después se trató con éter dietílico, para proporcionar 880 mg del clorhidrato del éster etílico, **14a**, en forma de un sólido de color blanco. Pf: 175-176 °C. F_r (base libre, 1/1 de tolueno/acetona) 0,40. EM-IEN: [M+1] 294,11. RMN (DMSO-d⁶) δ 1,25 (m, 9, isoC₃H₇ + C₂H₅), 4,24 (c, 2, C₂H₅), 4,48 (m, 1, CH isoC₃H₇), 2,96 (m, 2, CH₂), 3,46 (m, 2, CH₂), 5,35 (s, 1, CHCOOC₂H₅), 3,78 (s, 3, OCH₃), 6,83 y 6,94 (2 x s, 2, Ar-H),

10

2-(2-((2-(*tert*-butoxicarbonil(3-(tiofen-2-il)prop-2-inil)amino)etil)-(isopropil)amino)-2-oxoacetil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-carboxilato de etilo (14b)

Una mezcla de 480 mg de **10i**, 470 mg de **14a** y 520 µl de N-etilmorfolina en 7 ml de DMF se agitó durante 10 min y después se le añadieron 600 mg de TBTU. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, se añadieron 35 ml de NH₄Cl ac. al 5 % y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo, para proporcionar 620 mg de **14b** en forma de una espuma incolora.

F_r 0,40 (1/1 de heptano/acetato de etilo); EM-IEN: [M+1] 670,28; RMN (CDCl₃) δ 1,22-1,44 (m, 15, C₂H₅ + 2x *iso*C₃H₇), 1,52 (s a, 9, *tert*-C₄H₉), 3,86 (s, 3, OCH₃), 4,12 (m, 1, CH *iso*C₃H₇), 4,52 (m, 1, *iso*C₃H₇) 5,52 (s, 1, CHCOOC₂H₅), 6,62, 7,18 (2 x s, 2, H7+ H10), 6,96 (m, 1, tiofeno), 7,22 (m, 2, tiofeno).

ácido 2-(2-((2-(*tert*-butoxicarbonil(3-(tiofen-2-ilo)prop-2-inil)amino)etil)(isopropil)amino)-2-oxoacetil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (14c)

Una solución de 620 mg de **14b** en 8 ml de dioxano se mezcló con 250 mg de KOH en 2 ml de agua y se agitó durante 4 h a 45 °C. El éster se saponificó después de ese tiempo. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 35 ml de hielo-agua y se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl 0,5 N. El producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar 590 mg de **14c** en forma de una espuma incolora, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-IEN: [M+1] 642,24.

9-isopropil-3-metoxi-8-oxo-2-isopropoxi-14-(2-tienil)-5,6,8,10,11,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-12(9H)-carboxilato de *tert*-butilo (14d)

Una mezcla de 580 mg de **14c** y 1 g de acetato sódico anhidro en 8 ml de acético anhídrido se calentó a 100 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 25 ml de agua y la agitación se prolongó durante 1 h. El producto cristalizó en la mezcla de reacción y se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, para dar 420 mg de **14d** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf 205-206 °C.

F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,35. EM-IEN: [M+1] 580,21.

RMN (CDCl₃) δ 1,13 (s, 6, *iso*C₃H₇), 1,30-1,50 (s a, 15, *tert*-C₄H₉ + *iso*C₃H₇), 2,97 (s a, 2, CH₂), 6,62, 6,68 (2 s a, 2, H7 + H10), 6,94, 7,11 y 7,38 (3 m a, 3, tiofeno).

9-isopropil-3-metoxi-2-isopropoxi-14-(2-tienil)-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (14e)

A una suspensión de 110 mg de **14d** en 300 µl de dioxano se le añadieron 400 µl de una solución de HCl 4 N en dioxano. Se formó con facilidad una solución transparente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después, se añadieron 3 ml de una mezcla 1/1 de acetato de etilo y éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, para dar 95 mg de **14e** cristalino de color blanco; Pf 242-243 °C. EM-IEN: [M+1] 480,14. RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ 1,13 (d, 6, O-*iso*C₃H₇), 1,33 (d, 6, *iso*C₃H₇), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,95 (m, 1, *iso*C₃H₇), 4,65 (m, 1, *iso*C₃H₇), 6,67 y 6,72 (2 x s, H7 y H10), 7,18, 7,21 y 7,44 (3 x m, 3, tiofeno). hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,03.

12-acetil-9-isopropil-3-metoxi-2-isopropoxi-14-(2-tienil)-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (14f)

Una solución de 35 mg de **14e** en 250 µl de piridina se trató con 30 µl de acético anhídrido y una cantidad catalítica de DMAP. Después de agitar durante 1/2 h, la mezcla de reacción se diluyó con 400 µl de agua y se agitó durante 1 h más. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 31 mg de **14f** cristalino de color blanco;

Pf 217-218 °C. F_r 0,35 (1/1 de heptano/acetona). EM-IEN: [M+1] 522,11.

RMN (CDCl₃) δ 1,13 (d, 6 *iso*C₃H₇), 1,33 (s a, 6, *iso*C₃H₇), 2,0 (s, 3, CH₃CO), 2,98 (s a, 2, CH₂), 3,83 (s, 3, OCH₃), 3,94 (m, 1, *iso*C₃H₇), 4,68 (m, 1, *iso*C₃H₇), 6,63 (s, 1, Ar-H), 6,69 (s, 1, Ar-H), 6,98, 7,14 y 7,42 (3 x m, 3, tiofeno).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,45.

12-propanoil-9-isopropil-3-metoxi-2-isopropoxi-14-(2-tienil)-5,6,10,11,12,13-hexahidro[1,4]diazocino[6',7':4,5]pirrolo-[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (14g)

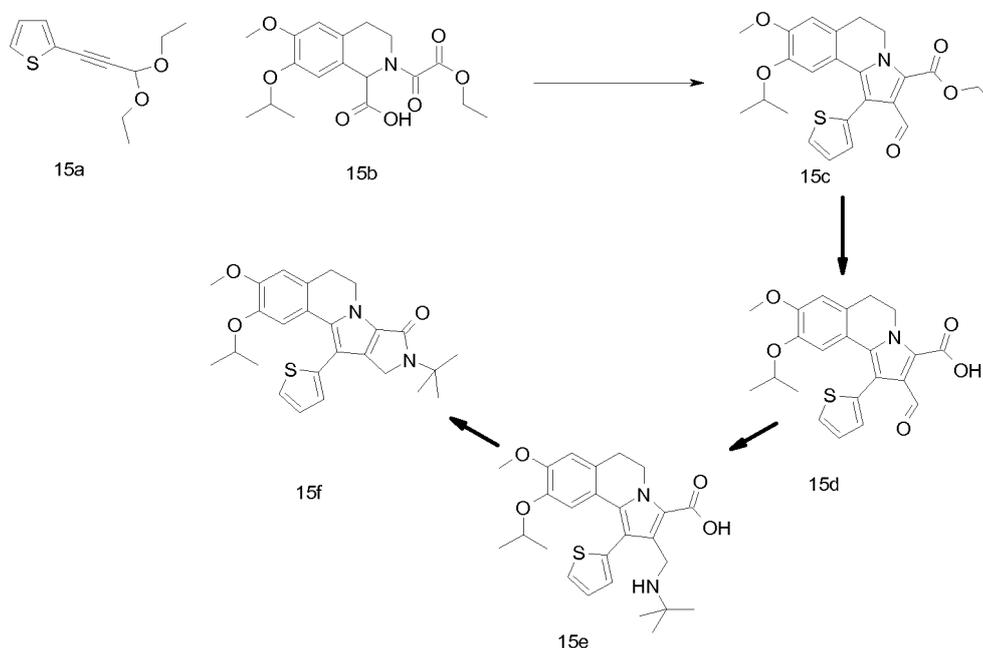
Una solución de 35 mg de **14e** en 250 µl de piridina se trató con 30 µl de anhídrido propiónico y una cantidad catalítica de DMAP. Después de agitar durante 1/2 h, la mezcla de reacción se diluyó con 400 µl de agua y se agitó durante 1 h más. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 32 mg de **14g** cristalino de color blanco;

Pf 162-163 °C. Fr 0,40 (1/1 de heptano/acetona). EM-IEN: [M+1] 536,17.

RMN (CDCl₃) δ 1,03 (t, 3, CH₃), 1,15 (d, 6, isoC₃H₇), 1,33 (s a, 6, isoC₃H₇) 2,28 (s a, 2, CH₃CH₂CO), 2,98 (s a, 2, CH₂), 3,94 (m, 1, isoC₃H₇), 4,64 (m, 1, isoC₃H₇), 6,63, 6,68 (2 x s, 2, H7 y H10), 6,98, 7,13 y 7,42 (3 x m, 3, tiofeno).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,66.

Ejemplo 15



2-(3,3-dietoxiprop-1-ynil)tiofeno (15a)

A una solución de 3 g de propargil aldehído dietilacetato y 9,83 g de 2-yodotiofeno en diisopropilamina desgasificada se le añadieron 0,46 g de Cu(OAc)₂ y 0,5 g de Pd(PPh₃)₄ y la mezcla se agitó a 55 °C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 4,4 g de **15a** en forma de un aceite de color amarillento. RMN (CDCl₃) δ 1,27 (t, 6, C₂H₅), 3,65 y 3,80 (2 x m, 4, C₂H₅) 5,00 (s, 1, CH), 6,97 (m, 1, tiofeno), 7,25 (m, 2, tiofeno). Fr 0,78 (heptano/acetato de etilo 3/2), Fr del material de partida 0,88.

2-formil-9-isopropoxi-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (15c)

Una mezcla de 2,3 g de **15a** acetal y 2,02 g de ácido isoquinolínico **15b** en 20 ml de acético anhídrido se agitó en un reactor de microondas a 140 °C durante 12 min. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente de heptano/acetato de etilo, para proporcionar 815 mg de **15c**. EM-IEN: [M+1] 440,20.

RMN (CDCl₃) δ 10,40 (s, 1, CHO), 7,01, 7,12 y 7,42 (3 x m, 3, tiofeno), 4,62 (t, 2, CH₂), 3,02 (t, 2, CH₂), 4,45 (c, 2, C₂H₅), 3,94 (m, 1, isoC₃H₇), 3,84 (s, 3, OCH₃), 1,43 (t, 3, C₂H₅), 1,10 (d, 6, isoC₃H₇).

ácido 2-formil-9-isopropoxi-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (15d)

Una solución de 815 mg de **15c** en 40 ml de etanol se mezcló con 18 ml de NaOH 2 N. La mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla se enfrió, se concentró a la mitad de su volumen original y se diluyó con 30 ml de agua, se acidificó con NaOH 0,5 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 750 mg de **15d** en forma de un material amorfo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM-IEN: [M+1] 412,15.

ácido 2-((*tert*-butilamino)metil)-9-isopropoxi-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrol[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (15e)

5 A una solución de 500 mg de **15d** y 110 mg de *tert*-butilamina en 20 ml de metanol y 5 ml de THF se le añadieron 140 mg de cianoborohidruro sódico y 90 mg de ácido acético. La mezcla se agitó durante 3 h a TA, después se añadieron adicionalmente 140 mg de cianoborohidruro sódico y la agitación se prolongó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de diclorometano y metanol, para proporcionar 520 mg de **15e**; EM-IEN: [M+1] 469,23.

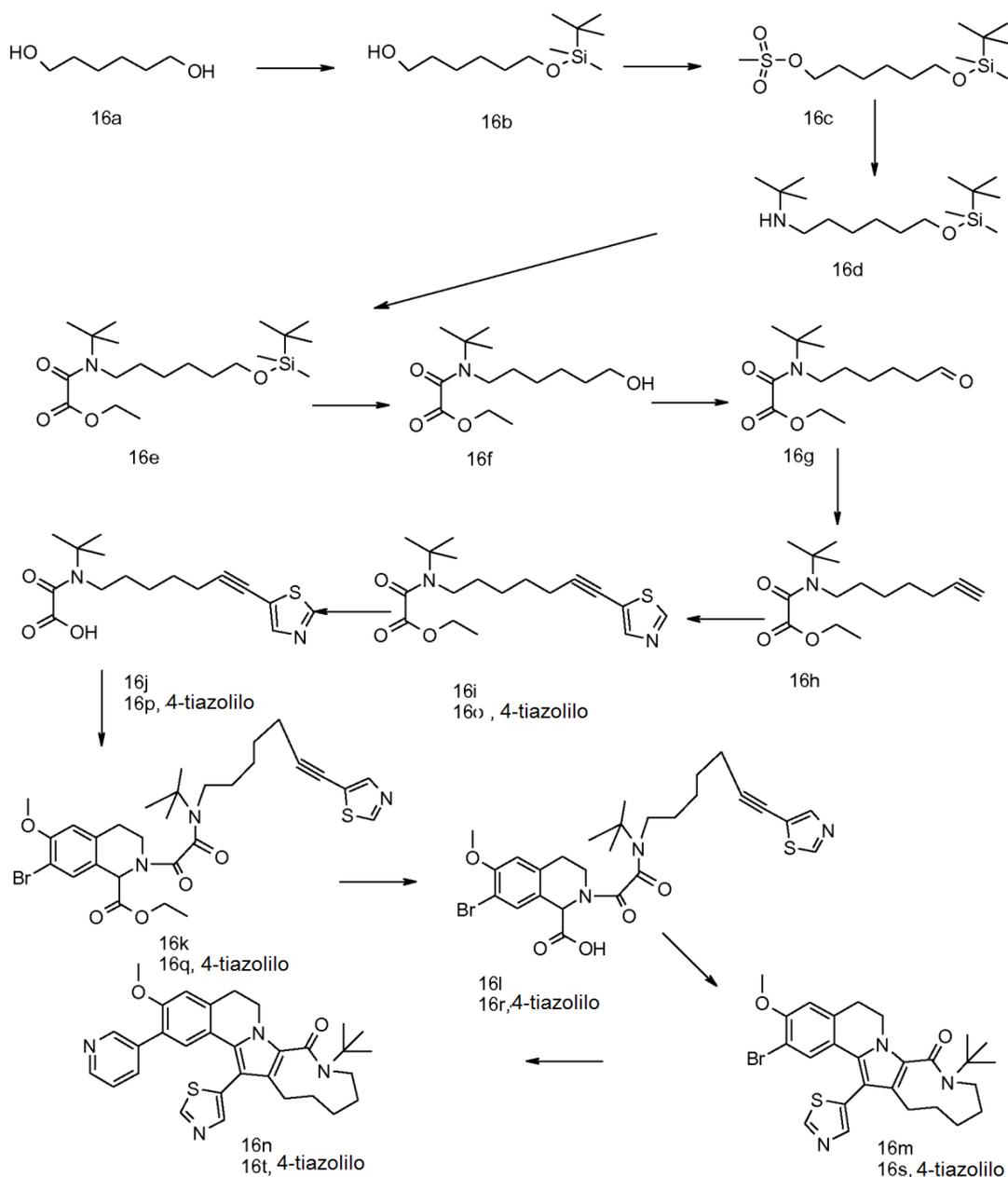
10 9-*tert*-butil-1-2-isopropoxi-3-metoxi-11-(2-tienil)-5,6,9,10-tetrahidro-8H-pirrol[3',4':4,5]pirrol[2,1-*a*]isoquinolin- 8-ona (15f)

15 Una mezcla de 55 mg de **15e** y 100 μ l de DiPEA en 0,5 ml de THF y 0,1 ml de NMP se trató con 50 mg de HATU. La mezcla se agitó durante una noche y después se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó, se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo, para proporcionar 27 mg de **15f**. EM-IEN: [M+1] 451,28.

20 RMN (CDCl₃) δ 1,20 (d, 6, *iso*C₃H₇), 1,52 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 3,01 (t, 2, CH₂), 4,33 (t, 2, CH₂), 4,05 (m, 1, *iso*C₃H₇), 4,25 (s, 2, CH₂), 3,86 (s, 3, OCH₃), 6,73, 7,05 (2 x s, 2, H7+ H10), 7,08 (m, 2, tiofeno), 7,33 (m, 1, tiofeno).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,21.

Ejemplo 16



5 A una solución de 5 g de 1,6-hexanodiol (16a) en 80 ml de THF se le añadieron 6 g de imidazol y después 6,4 g de tBDMSCl en 20 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h. Se formó una mezcla de material bis-sililado y mono-sililado. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se pasó a través de una columna de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. Esto dio 5,1 g de **16b** en forma de un aceite incoloro.

10 F_r (1/1 de hept/acetato de etilo) 0,65.

RMN (CDCl₃) δ 0,05 (s, 6, (CH₃)₂Si), 0,89 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,31 (t, 1, OH), 1,38 (m, 4, 2 x CH₂), 1,55 (m, 4, 2 x CH₂), 3,62 (t, 2, CH₂), 3,65 (m, 2, CH₂).

15 metanosulfonato de 6-(*terc*-butildimetilsililoxi)hexilo (16c)

20 A una solución de 232 mg del alcohol **16b** en 10 ml de éter se le añadió 1 ml de trietilamina, seguido a 0 °C de 80 µl de cloruro de mesilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se vertió en agua y se extrajo en éter. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron, para dar 320 mg de **16c** en forma de un aceite incoloro.

F_r 0,68 (1/1 de heptano/acetato de etilo), F_r del material de partida 0,63

RMN (CDCl₃) δ 0,05 (s, 6, (CH₃)₂Si), 0,89 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,40 (m, 4, 2 x CH₂), 1,53 (m, 2, CH₂), 1,75 (m, 2, CH₂), 3,02 (s, 3, CH₃SO₂) 3,62 (t, 2, CH₂), 4,23 (t, 2, CH₂).

5

N-*tert*-butil-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)hexan-1-amina (16d)

Una solución de 320 mg de **16c** en 6 ml de t-butilamina se agitó en un matraz cerrado durante 3 días a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre éter y NaHCO₃ ac. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró, para dar 310 mg de la amina **16d** en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

2-(*tert*-butil(6-(*tert*-butildimetilsililoxi)hexil)amino)-2-oxoacetato de etilo (16e)

A una solución de 310 mg de **16d** en 6 ml de éter y 0,3 ml de trietilamina se le añadió gota a gota una solución de 120 µl de cloruro de etiloxalilo en 1 ml de éter dietílico a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1/2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 25 ml de NaHCO₃ al 10 % seguido de extracción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron, se concentraron y el material en bruto se pasó a través de gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para dar 300 mg de **16e** en forma de un aceite incoloro.

20

F_r 0,40 (2/1 de heptano/acetato de etilo).

RMN (CDCl₃) δ 0,05 (s, 6, (CH₃)₂Si), 0,89 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,24 (m, 4, 2 x CH₂), 1,33 (m, 2, CH₂), 1,35 (t, 3, C₂H₅), 1,50 (m, 2, CH₂), 1,65 (m, 2, CH₂) 3,18 (m, 2 CH₂) 3,60 (t, 2, CH₂), 4,31 (c, 2, C₂H₅).

25

2-(*tert*-butil(6-hidroxihexil)amino)-2-oxoacetato de etilo (16f)

Una solución de 2 g de **16e** en 20 ml de THF se trató con 11 ml de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M en THF a 55 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró, se diluyó con 50 ml de NH₄Cl ac. al 5 % y 10 ml de NaCl sat. y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró para dar un aceite. Éste se pasó a través de un lecho de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 1,5 g de **16f** en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,45.

35

2-(*tert*-butil(6-oxohexil)amino)-2-oxoacetato de etilo (16g)

Una solución de 1,1 g de **16f**, en una mezcla de 30 ml de diclorometano, 15 ml de DMSO y 3 ml de trietil amina se trató con 1 g de Pir-SO₃ a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró parcialmente y se vertió en agua y el producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron, se concentraron y el material en bruto se purificó pasándolo a través de una columna corta de sílice, para dar 1,1 g de producto en bruto, que se pasó a través de gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 0,85 g de **16g** en forma de un aceite incoloro.

45

F_r 0,45 (1/1 de heptano/acetato de etilo).

RMN (CDCl₃) δ 9,78 (s, 1, CHO), 1,25 (m, 2, CH₂), 1,36 (t, 3, C₂H₅), 1,48 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,65 (m, 4, 2 x CH₂), 2,46 (m, 2, CH₂), 3,18 (m, 2, CH₂), 4,30 (c, 2, C₂H₅).

50

2-(*tert*-butil(hept-6-inil)amino)-2-oxoacetato de etilo (16h)

A una solución de 850 mg de **16g** en 12 ml de metanol se le añadieron 850 mg de K₂CO₃, seguido a 0 °C de 850 mg de 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, seguido de agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución ac. al 5 % de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó, se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para dar 650 mg de **16h** en forma de un aceite incoloro, en forma del éster metílico (debido a la transesterificación en el medio).

55

F_r 0,65 (1/1 de heptano/acetato de etilo). RMN (CDCl₃) δ 1,97 (t, 1, acetileno-H), 2,20 (m, 2, CH₂), 3,18 (m, 2, CH₂), 3,83 (s, 3, OCH₃), 1,68 (m, 2, CH₂), 1,48 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,30-1,55 (m, 4, 2 x CH₂).

60

2-(*tert*-butil(7-(tiazol-5-il)hept-6-inil)amino)-2-oxoacetato de etilo (16i)

Una solución que contenía 300 mg de **16h**, 180 µl de 5-Br-tiazol, 350 µl de diisopropilamina, 21 mg de PdCl₂(benzonitrilo)₂, 250 µl de 1 M tri-*tert*-butil fosfina (en tolueno), 12 mg de CuI en 2 ml de dioxano desgasificado

65

se agitó durante una noche a TA en una atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 320 mg **16i** en forma de un aceite incoloro. F_r 0,45 (1/1 de heptano/acetato de etilo). EM-IEN: [M+1] 337,17

RMN (CDCl₃) δ 8,64 y 7,88 (2 x s, 2, tiazol H), 1,40 (m, 2, CH₂), 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,64 (m, 4, 2 x CH₂), 2,46 (t, 2, CH₂), 3,20 (m, 2, CH₂), 3,83 (s, 3, OCH₃).

2-(*terc*-butil(7-(tiazol-4-il)hept-6-inil)amino)-2-oxoacetato de etilo (16o)

Se preparó de forma similar **16o**; RMN (CDCl₃) δ 3,94 (2 x s, 3, OCH₃), 7,40 y 8,73 (2 x d, 2, tiazol-H), 3,18 (m, 2, CH₂), 2,44 (t, 2, CH₂), 1,65 (m a, 4, CH₂), 1,40 (m a, 2, CH₂). LC/MS M+1 337,17.

ácido 2-(*terc*-butil(7-(tiazol-5-il)hept-6-inil)amino)-2-oxoacético (16j)

Una solución de 310 mg de **16i** en 9 ml de dioxano se mezcló con una solución de 200 mg de KOH en 3 ml de agua y se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se acidificó a pH 3 con HCl 0,5 N y el producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró, para dar 290 mg de **16j**.

RMN (CDCl₃) δ 8,72 y 7,88 (2 x s, 2, tiazol-H), 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,43 (m, 2, CH₂), 1,62 (m, 2, CH₂), 2,45 (t, 2, CH₂), 3,52 (m, 2, CH₂).

EM-IEN: [M+1] 323,13.

7-bromo-2-(2-(*terc*-butil(7-(tiazol-5-il)hept-6-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (16k)

Una solución de 280 mg del ácido **16j**, 300 mg de **3a** y 250 µl de N-etilmorfolina se agitó en 3 ml de DMF seca durante 5 min. Después, se añadieron 340 mg de TBTU y la agitación se prolongó durante 3 h. Después de 3 h, se añadieron 15 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el material restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 530 mg de **16k** en forma de un aceite incoloro.

F_r 0,28 (1/1 de heptano/acetato de etilo) EM-IEN: [M+1] 618,09 y 620,13.

RMN (CDCl₃) δ 7,88 y 8,63 (2 x s, 2, tiazol-H), 7,73 y 6,63 (2 x s, 2, Ar-H), 5,73 (s, 1, CHCOOC₂H₅), 4,18 (m, 2, C₂H₅), 3,89 (s, 3, OCH₃), 3,70 (m, 2, CH₂), 3,35 (t, 2, CH₂), 2,85 y 2,98 (2 x t d, 2, CH₂), 2,43 (t, 2, CH₂), 1,85 (m, 1, CH), 1,58-1,70 (m a, 3, CH + CH₂), 1,38 (m, 2, CH₂), 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,25 (t, 3, C₂H₅).

7-bromo-2-(2-(*terc*-butil(7-(tiazol-1-4-il)hept-6-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (16q)

Se preparó de forma similar **16q** (o→p→q)

F_r 0,55 (1/1 de tolueno/acetato de etilo). EM-IEN: [M+1] 618,10, 620,13,

RMN (CDCl₃) δ 7,38 y 8,73 (2 x d, 2, tiazol-H), 7,73 y 6,63 (2 x s, 2, Ar-H), 5,73 (s, 1, CHCOOC₂H₅), 4,18 (m, 2, CH₂CH₃), 3,89 (s, 3, OCH₃), 3,70 (m, 2, CH₂), 3,34 (m, 2, CH₂), 2,85 y 2,98 (2 x t d, 2, CH₂), 2,43 (t, 2, CH₂), 1,85 (m, 1, CH), 1,58-1,70 (m a, 3, CH + CH₂), 1,40 (m a, 2, CH₂), 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,25 (t, 3, C₂H₅).

ácido 7-bromo-2-(2-(*terc*-butil(7-(tiazol-5-il)hept-6-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (16l)

Una solución de 530 mg de **16k** en 9 ml de dioxano se mezcló con una solución de 300 mg de KOH en 3 ml de agua y se agitó a 55 °C durante 1/2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de agua y se acidificó con HCl 0,5 N a pH3 y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para dar 480 mg de **16l** en forma de un aceite incoloro.

EM-IEN: [M+1] 590,09 y 592,07.

RMN (CDCl₃) δ 1,52 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,65 y 1,83, (2 x m a, 2, CH₂), 2,35 (dt, 2, CH₂), 2,85 y 2,98 (2 x t d, 2, CH₂), 3,37 (t a, 2, CH₂), 3,70 (m, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 1,34 y 1,57 (2 x m, 4, 2 x CH₂), 5,79 (s, 1, CHCOOH), 6,64, 7,79, 7,90 y 8,70 (4 x s, 4, Ar-H + tiazol-H).

ácido 7-bromo-2-(2-(*terc*-butil(7-(tiazol-4-il)hept-6-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (16r)

5 Se preparó de forma similar **16r**; EM-IEN: [M+1] 590,09, 592,07. RMN (CDCl₃) δ 1,52 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 3,88 (s, 3, OCH₃), 5,89 (s, 1, CHCOOH), 6,63, 7,84, (2 x s, 2, Ar-H) 7,38 y 8,96 (2 x d, 2 tiazol-H).

2-bromo-9-*terc*-butil-3-metoxi-15-(1,3-tiazol-1-5-il)-5,6,9,10,11,12,13,14-octahidro-8H-azonino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (16m)

10 Una solución de 480 mg de **16l** en 15 ml de anhídrido acético y 500 mg de acetato sódico se calentó a 105 °C durante 1,1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 40 ml de agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente para descomponer el anhídrido en exceso. Después, la mezcla se neutralizó con NH₄OH ac. conc. frío y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se pasó a través de una columna de lecho corto de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. El producto aislado se trituró con éter diisopropílico, para proporcionar 25 mg de un sólido de color blanco. Se realizó purificación adicional mediante cromatografía en gel de sílice C18 de fase inversa, usando un gradiente de acetonitrilo-agua, para dar 12 mg de **16m** en forma de un sólido de color blanco.

20 EM-IEN: [M+1] 528,12 y 530,10

F_r: 0,35 (1/1 de heptano/acetato de etilo).

2-bromo-9-*terc*-butil-3-metoxi-15-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,9,10,11,12,13,14-octahidro-8H-azonino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (16s)

25 Se preparó de forma similar **16s**, derivado de 4-tiazolilo;

F_r 0,37 (1/1 de heptano/acetato de etilo). EM-IEN: [M+1] 528,11.530,10,

30 RMN(CDCl₃) (complejo, confórmeros) δ 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉) 3,86 (s, 3, OCH₃), 6,71 y 7,03 (2 x s, 2, Ar-H), 7,22 y 8,96 (2x dd, 2, tiazol-H), 4,32 (m a, 1, CH), 3,53 (m a, 2, CH₂), 3,25 (m a, 1, CH), 3,00 (m a, 2, CH₂), 2,65 (m a, 2, CH₂), 1,60-1,80 (m a, 2, CH₂), 1,44,(m a, 4, 2 x CH₂). EM-IEN: [M+1] 527,13.

35 F_r 0,40 (1/1 de heptano/acetona).

2-piridin-3-il-9-*terc*-butil-3-metoxi-15-1,3-tiazol-5-il)-5,6,9,10,11,12,13,14-octahidro-8H-azonino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (16n)

40 Una solución de 12 mg de **16m**, 6 mg de ácido piridin-3-borónico, 10 mg de K₂CO₃, 1,5 ml de dimetoxietano desgasificado, 100 µl de agua y 5 mg de Pd(PPh₃)₄ se calentó a 90 °C durante 4 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió y se vertió en 10 ml de NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua, se secó y se sometió a cromatografía usando un gradiente de heptano/acetona como eluyente. El material aislado de esta manera se recogió en 200 µl de CH₂Cl₂ y se trató con HCl 0,2 N en éter dietílico, a pH ligeramente ácido, para proporcionar 12 mg de **16n** en forma de una sal de HCl amarillenta, EM-IEN: [M+1] 527,20. F_r (base libre) 0,40 (1/1 de heptano/acetona).

50 RMN (DMSO-d₆) (complejo, confórmeros) δ 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 3,82 (s, 3, OCH₃), 6,87, 7,20 (2 x s, 2, Ar-H), 7,80, 9,18 (2 x s, 2, tiazol-H), 7,74, 8,00, 8,58 y 8,67 (4 x m, 4, piridin-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,79.

2-piridin-3-il-9-*terc*-butil-3-metoxi-15-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,9,10,11,12,13,14-octahidro-8H-azonino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-ona (16t)

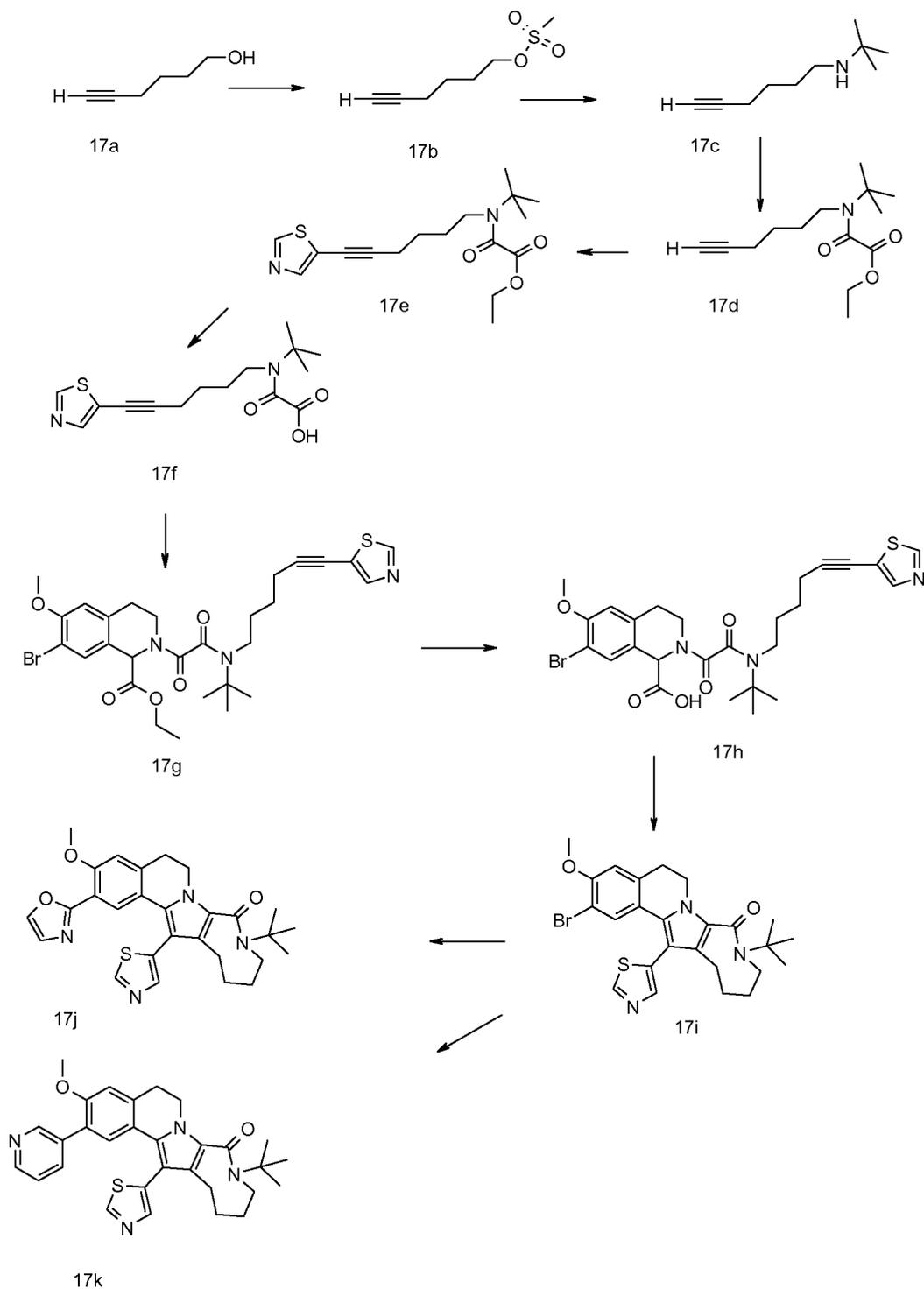
55 Se preparó de forma similar **16t**, derivado de 4-tiazolilo:

RMN (DMSO-d₆) (complejo, confórmeros) δ 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉) 3,81 (s, 3, OCH₃), 6,86 y 7,17 (2 x s, 2, Ar-H), 7,65 y 9,21 (2x dd, 2, tiazol-H), 7,70, 7,98, 8,58 y 8,64 (4 x m, 4, piridin-H). F_r 0,40 (1/1 de heptano/acetona)

60 EM-IEN: [M+1] 527,13,

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,53.

Ejemplo 17

5 metanosulfonato de hex-5-inilo (17b)

A una solución de 2,3 ml de hexinol **17a**, en 15 ml de éter dietílico se añadieron 3 ml de trietilamina, seguido de 1,6 ml de cloruro de mesilo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, después se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con NaOH 1 N, agua, se secó y se concentró, para dar 3,5 g del mesilato **17b** en forma de un aceite incoloro. F_r 0,65 (1/1 de heptano/acetona).

10

RMN (CDCl₃) δ 1,90 (m, 2, CH₂), 1,98 (t, 1, acetileno-H), 2,28 (dt, 2, CH₂), 4,28 (t, 2, CH₂), 3,02 (s, 3, OSO₂CH₃).

N-*terc*-butilhex-5-in-1-amina (17c)

Una solución de 3,5 g de **17b** en 30 ml de *terc*-butilamina se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y los residuos se repartieron entre acetato de etilo y NaHCO₃ al 5 %. La capa orgánica se secó y se concentró, para proporcionar 3,0 g de **17c** en forma de un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

RMN (CDC13) δ 1,09 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,55 (m, 4, 2x CH₂), 2,20 y 2,55 (2 x m, 4, 2 x CH₂), 1,93 (t, 1, acetileno-H).

10 2-(*terc*-butil(hex-5-invinamino)-2-oxoacetato de etilo (17d)

A una solución de 1 g de **17c** en 10 ml de éter dietílico se añadieron 1,5 ml de trietilamina, seguido, a 0 °C, por 0,8 ml de cloruro de etiloxalilo. La mezcla se agitó durante 1/2 h a 0 °C y después se vertió en 30 ml de agua enfriada con hielo y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N, HCl 1 N, agua, se secó y se concentró, para dar 1,2 g de **17d** en forma de un aceite. F_r 0,15 (9/1 de heptano/acetato de etilo).

RMN (CDCl₃) δ 1,35 (t, 3, C₂H₅), 1,49 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,98 (t, 1, CH acetileno), 1,46, 1,75, 2,18, 3,20 (4 x m, 8, 4 x CH₂), 4,30 (c, 2, C₂H₅).

20 2-(*terc*-butil(6-(tiazol-5-ilo)hex-5-inil)amino)-2-oxoacetato de etilo (17e)

Una mezcla de 180 mg de **17d**, 120 mg de 5-bromotiazol purificado, 200 µl de diisopropilamina y 2 ml de dioxano desgasificado se cargó con 150 ml de tri-*terc*-butilfosfina 1 M (solución en tolueno tolueno), 20 mg de PdCl₂(PheCN)₂ y 10 mg de CuI. La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante 16 h, y posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar 185 mg de **17e** en forma de un aceite incoloro.

F_r 0,52 (1/1 de heptano/acetato de etilo) RMN(CDC13) δ 1,34 (t, 3, C₂H₅), 1,52 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,48 (t, 2, CH₂), 1,80 (m, 2, CH₂) 1,55 (m, 2, CH₂), 3,26 (m, 2, CH₂) 4,32 (c, 2, C₂H₅), 7,90 y 8,65 (2 x s, 2, tiazol-H).

30 ácido 2-(*terc*-butil(6-(tiazol-5-il)hex-5-inil)amino)-2-oxoacético (17f)

Una solución de 180 mg de **17e** en 2 ml de dioxano se mezcló con una solución de 120 mg de KOH en 1 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 10 ml de agua, se acidificó a pH 3 con HCl 1 N y el producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 175 mg de **17f** en forma de un aceite incoloro.

RMN (CDCl₃) δ 1,50 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,59, 1,83, 2,47, 3,65 (4 x m, 8, 4 x CH₂), 7,87 y 8,70 (2 x s a, 2, tiazol-H).

40 7-bromo-2-(2-(*terc*-butil(6-(tiazol-5-il)hex-5-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoduinolin-1-carboxilato de etilo (17g)

Una mezcla de 170 mg de **17f** y 200 mg de **3a** en 2 ml de DMF se trató con 350 µl de N-etilmorfolina y 220 mg de TBTU. La mezcla se agitó durante 3 h en una atmósfera de N₂. Se añadieron 10 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y NH₄Cl al 5 %, se secaron y se concentraron. El producto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar 310 mg de **17g** en forma de un aceite incoloro. F_r 0,63 (tolueno/acetato de etilo. 1/1).

RMN (CDCl₃) δ 1,27 (t, 3, C₂H₅), 1,53, s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,60-2,00 (2 x m, 4, 2 x CH₂), 2,45 (m, 2, CH₂) 2,80-3,00 (2 x m, 2, CH₂) 3,38 (m, 2, CH₂) 3,70 (m, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 4,20 (m, 2, C₂H₅), 5,73 (s, 1, CHCOOC₂H₅), 6,63, 7,72, 7,89, 8,63 (4 x s, 4, Ar-H y tiazol-H).

EM-IEN: [M+1] 604,16 y 606,13.

55 ácido 7-bromo-2-(2-(*terc*-butil(6-(tiazol-5-il)hex-5-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-1-carboxílico (17h)

Una solución de 300 mg de **17g** en 3 ml de dioxano se mezcló con 130 mg de KOH en 1 ml de agua. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,1 h, se enfrió, se diluyó con 20 ml de agua, se acidificó a pH 3 (HCl 0,2 N) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró, para dar 240 mg de del ácido **1h** en forma de una espuma incolora.

EM-IEN: [M+1] 576,10 y 578,08.

9-*tert*-butil-3-metoxi-2-bromo-14-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (17i)

5 Una mezcla de 220 mg de **17h** y 150 mg de acetato sódico en 15 ml de anhídrido acético se agitó a 105 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 60 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para destruir el anhídrido en exceso. Después, la mezcla se neutralizó mediante adición cuidadosa de NH₄OH ac. con. frío. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó, se concentró y el material aislado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. El material aislado se trató con éter/heptano, para dar 85 mg de **17i** en forma de cristales de color blanco. EM-IEN: [M+1] 514,11 y 516,11.

10 RMN (CDCl₃) δ 1,55 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,50-2,00 (m a, 4, 2 x CH₂), 2,40-2,60 (2 x m a, 2, CH₂) 2,90-3,15 (2 x m a, 2, 2 x CH₂), 3,55 (m a, 1, CH), 3,80 (m a, 2, CH₂), 4,62 (m a, 1, CH), 3,87 (s, 3, OCH₃), 6,73, 7,15, 7,73, 8,91 (4 x s, 4, Ar-H y tiazol-H).

15 Pf 180-181 °C.

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,33.

20 9-*tert*-butil-3-metoxi-2-(1,3-oxazol-2-il)-14-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (17j)

25 Una mezcla de 45 mg de **17i**, 50 mg de 2-tributiltin-oxazol y 10 mg de Pd(PPh₃)₄ en 3,5 ml de tolueno desgasificado se calentó, en una atmósfera de N₂ a 100-105 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂/acetato de etilo. El producto aislado se trató con éter y proporcionó 21 mg de **17j** en forma de un sólido cristalino de color blanco. EM-IEN: [M+1] 503,17. Pf: 205-207 °C.

30 RMN (DMSO-d⁶) δ 1,50 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,73 (m a, 4, 2 x CH₂), 2,35 y 2,45, (2 x m, 2, CH₂), 3,08 (t a, 2, CH₂), 3,57, 3,68, 3,80 y 4,40 (4 x m a, 4, 2 x CH₂), 2,88 (s, 3, OCH₃), 7,18, 7,22, 7,48, 7,77, 8,08 y 9,18 (6 x s, 6, tiazol- H, oxazol-H y Ar-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 9,01.

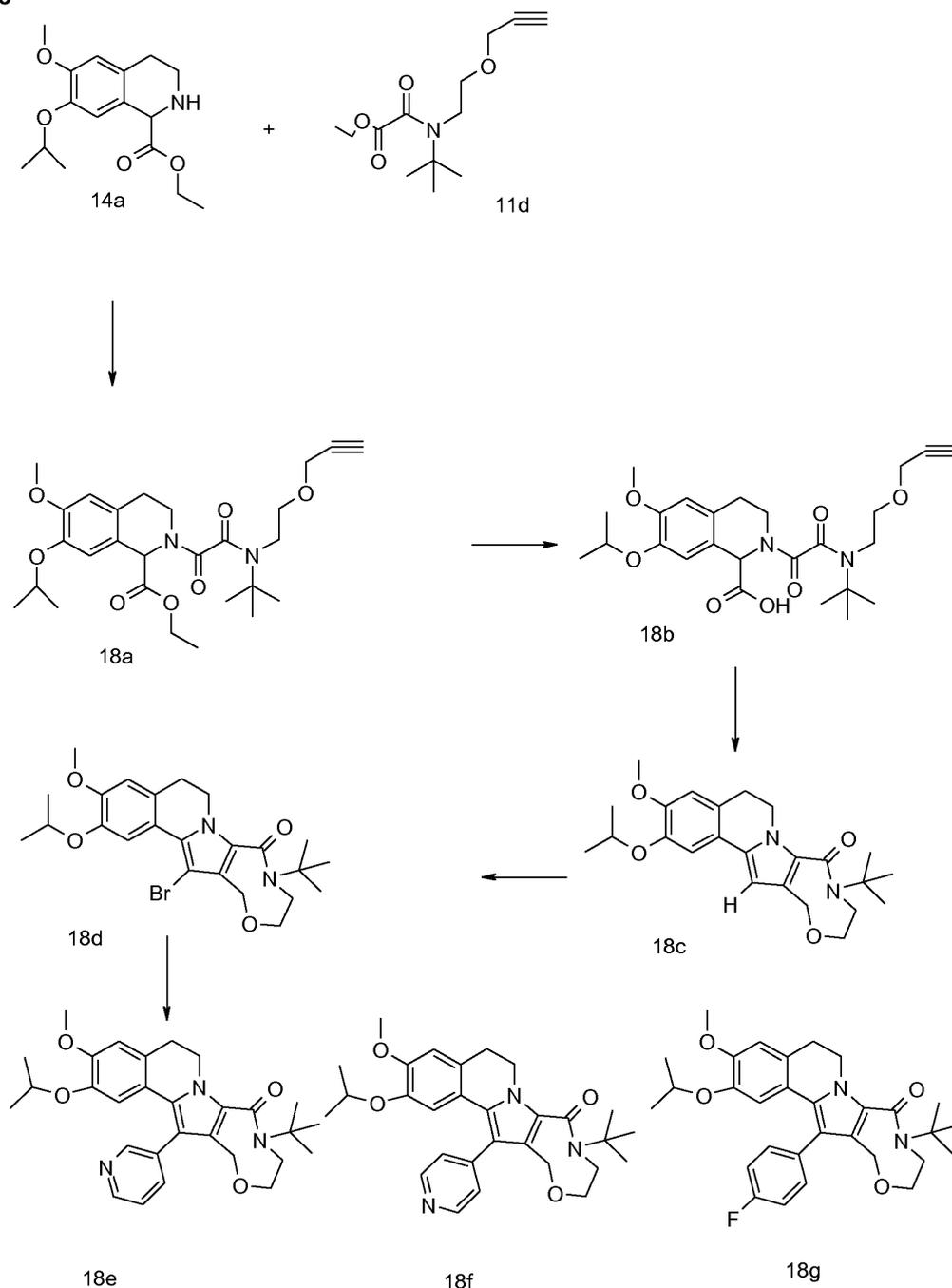
35 9-*tert*-butil-3-metoxi-2-piridin-3-il-14-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (17k)

40 Una mezcla de 40 mg de **17i**, 20 mg de ácido 3-piridilborónico, 30 mg de K₂CO₃, 12 mg de Pd(PPh₃)₄, en 2 ml de DME ac. al 90 % se calentó a 90-95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua, después de lo cual el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó una vez con NaOH 1 N y agua, se secó y se concentró. El material aislado se purificó por cromatografía (usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente.). El producto aislado se recogió en 1 ml de 1/1 de acetato de etilo/éter y se trató con HCl 1 M en éter dietílico. La sal HCl se filtró y se secó, para dar 31 mg de **17k**. EM-IEN: [M+1] 513,27. F_r (1/1 de tolueno/acetato de etilo).

45 RMN (DMSO-d⁶) δ 1,50 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 1,71 (m a, 4, 2 x CH₂), 2,40-2,60 (m a, 2, CH₂) 3,06 (t a, 2, CH₂), 3,50-4,40 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,82 (s, 3, OCH₃), 6,88, 7,18, 7,80 y 9,20 (4 x s, 4, tiazol -H y Ar-H), 7,70, 7,94, 8,55 y 8,63 (4 x m, 4, piridin-H).

50 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 9,45.

Ejemplo 18



5 2-(2-(*tert*-butil(2-(prop-2-iniloxi)etil)amino)-2-oxoacetil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (18a)

Una solución de 1 g de **11d** en 20 ml de dioxano y una solución de 1,2 g de KOH en 10 ml de agua se mezclaron y se agitaron a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó a pH 3 con HCl frío 1 N. El producto se extrajo en acetato de etilo. Después de lavar una vez con una pequeña cantidad de NaCl ac. sat., de secado y de concentración, se aislaron 0,89 g del ácido en forma de un aceite incoloro. A una mezcla de 420 mg de **14a** y 300 mg del ácido descrita anteriormente, en 2 ml de DMF, se añadieron 480 µl de N-etilmorfolina y después 430 mg de TBTU. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se añadieron 8 ml de NH₄Cl al 5 % y la agitación se prolongó durante 10 min. El producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. El producto purificado obtenido de esta manera se trituró con éter dietílico para dar 280 mg de **18a** en forma de un material cristalino de color blanco.

R 0,40 (heptano/acetato de etilo1/1). EM-IEN: [M+1] 503,17.

RMN (CDCl₃) δ 1,26 (t, 3, C₂H₅), 1,38 (m, 6, *iso*C₃H₇), 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,42 (t, 1, acetileno-H) 2,82 y 2,94 (2 x m, 2, CH₂), 3,60-3,80 (m a, 6, 3 x CH₂), 3,83 (s, 3, OCH₃), 4,15-4,24 (m a, C₂H₅ + CH₂), 4,50 (m, 1, CH), 5,20 (s, 1, CHCOOC₂H₅) 6,01 y 7,08 (2 x s, 2, Ar-H). Pf: 108-110 °C.

5 ácido 2-(2-(*terc*-butil(2-(prop-2-iniloxi)etil)amino)-2-oxoacetil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (18b)

Una solución de 280 mg de 18a en 4 ml de dioxano se mezcló con 140 mg de KOH en 0,8 ml de agua y se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó con HCl frío 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró, para dar 264 mg de **18b** en forma de una espuma incolora.

F_r 0,15 (1/1 de heptano/acetona). EM-IEN: [M+1] 475,19.

15 9-*terc*-butil-3-metoxi-2-isopropoxil-5,6,10,11-tetrahidro-9H-[1,4]oxazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(13H)-ona (18c)

Una solución de 264 mg de **18b** y 500 mg de acetato sódico anhidro en 7 ml de acético anhídrido se calentó en una atmósfera de N₂ a 100 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió y se diluyó con 15 ml de agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se neutralizó mediante la adición gota a gota de NH₄OH ac. conc. frío y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se trató con éter diisopropílico para dar 180 mg de **18c** en forma de un material cristalino de color blanco. Pf 125-127 °C. EM-IEN: [M+1] 413,17.

25 RMN (CDCl₃) δ 1,38 (d, 6, *iso*C₃H₇), 1,55 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,97 (m a, 2, CH₂), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,4 - 4,10 (m a, 5, 2 x CH₂ + CH), 4,53 (m, 1, *iso*C₃H₇), 4,50-4,60 (m a, 3, CH + CH₂), 6,23 (s, 1, pirrol-H), 6,71 y 7,04 (2 x s, 2, Ar-H)

F_r 0,65 (1/1 de heptano/acetona).

30 9-*terc*-butil-3-metoxi-2-isopropoxi-14-bromo-5,6,10,11-tetrahidro-9H-[1,4]oxazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(13H)-ona (18d)

35 A una solución de 180 mg de **18c** en 2 ml de DMF se añadieron 85 mg de N-bromosuccinimida. La mezcla se agitó durante 1/2 h a TA. Se añadieron 3 ml de agua y dos gotas de Na₂S₂O₃ ac. sat. y la mezcla se agitó durante 1/2 h. El precipitado se filtró y se lavó con agua, se secó y después se trituró con éter diisopropílico, para proporcionar 175 mg de **18d** en forma de un material cristalino de color blanco. Pf 160-162 °C.

F_r 0,47 (1/1 de heptano/acetato de etilo). EM-IEN: [M+1] 491,03 y 493,08

40 RMN (CDCl₃) δ 1,42 (d, 6, *iso*C₃H₇), 1,56 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,92 y 2,98 (2 x m, 2, CH₂), 3,50 m a, 1, CH) 3,80-4,0(m a, 4, 2xCH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃) 4,51 (m a, 1, CH), 4,58 (m, 1, *iso*C₃H₇), 4,65 (d, 2, CH₂) 6,73 y 7,96 (2 x s, 2, Ar-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,90.

45 9-*terc*-butil-3-metoxi-2-isopropoxi-14-piridin-3-il-5,6,10,11-tetrahidro-9H-[1,4]oxazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(13H)-ona (18e)

50 Una solución de 50 mg de **18d**, 60 mg de K₂CO₃, 20 mg de ácido 3-piridilborónico y 15 mg de Pd(PPh₃)₄ en 2,5 ml de dimetoxietano ac. desgasificado al 90 % se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en NaOH 1 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó dos veces con agua, se secó, se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetona como eluyente. El producto así aislado se trató con éter dietílico, para proporcionar 28 mg de **18e** en forma de un material cristalino de color blanco. Pf 193-194 °C. EM-IEN: [M+1] 490,17.

55 RMN (CDCl₃) δ.1,08 (d, 6, *iso*C₃H₇), 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,91 y 3,14 (2 x m a, 2, CH₂), 3,57 (d a, 1, CH), 3,78-4,05 (m a, 5, 2 x CH₂ + CH), 4,38 (d, 2, CH₂), 3,83 (s, 3, OCH₃), 4,86 (m, 1, CH), 6,45 y 6,72 (2 x s, 2, Ar-H), 7,35, 7,70, 8,59 y 8,63 (4 x m, 4, piridin-H). F_r 0,50 (1/1 de heptano/acetona).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,20.

60 9-*terc*-butil-3-metoxi-2-isopropoxi-14-piridin-4-il-5,6,10,11-tetrahidro-9H-[1,4]oxazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(13H)-ona (18f)

65 Una solución de 50 mg de **18d**, 60 mg de K₂CO₃, 30 mg de éster pinacol del ácido 4-piridilborónico y 15 mg de Pd(PPh₃)₄ en 2,5 ml de dimetoxietano desgasificado ac. al 90 % se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla se enfrió y se vertió en NaOH 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se

lavó dos veces con agua, se secó, se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano/acetona como eluyente). El producto se trató con éter, para dar 25 mg de **18f** en forma de cristales de color blanco. Pf: 218-219 °C. EM-IEN: [M+1] 490,17.

- 5 RMN (CDCl₃) δ.1,09 (d, 6, isoC₃H₇), 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,90 y 3,16 (2 x m a, 2, CH₂), 3,58 (d a, 1, CH), 3,70-4,10 (m a, 5, 2 x CH₂ + CH), 4,38 (d,2, CH₂), 3,83 (s, 3, OCH₃), 4,92 (m, 1, CH), 6,55 y 6,72 (2 x s, 2, Ar-H), 7,33 y 8,62 (2x dd, 4, piridin-H). F_r 0,45 (1/1 de heptano/acetona).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,32.

10

9-*tert*-butil-3-metoxi-2-isopropoxi-14-(4-fluorofenil)-5,6,10,11-tetrahidro-9H-[1,4]oxazocino[7',6':4,5]pirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-8(13H)-ona (18g)

15

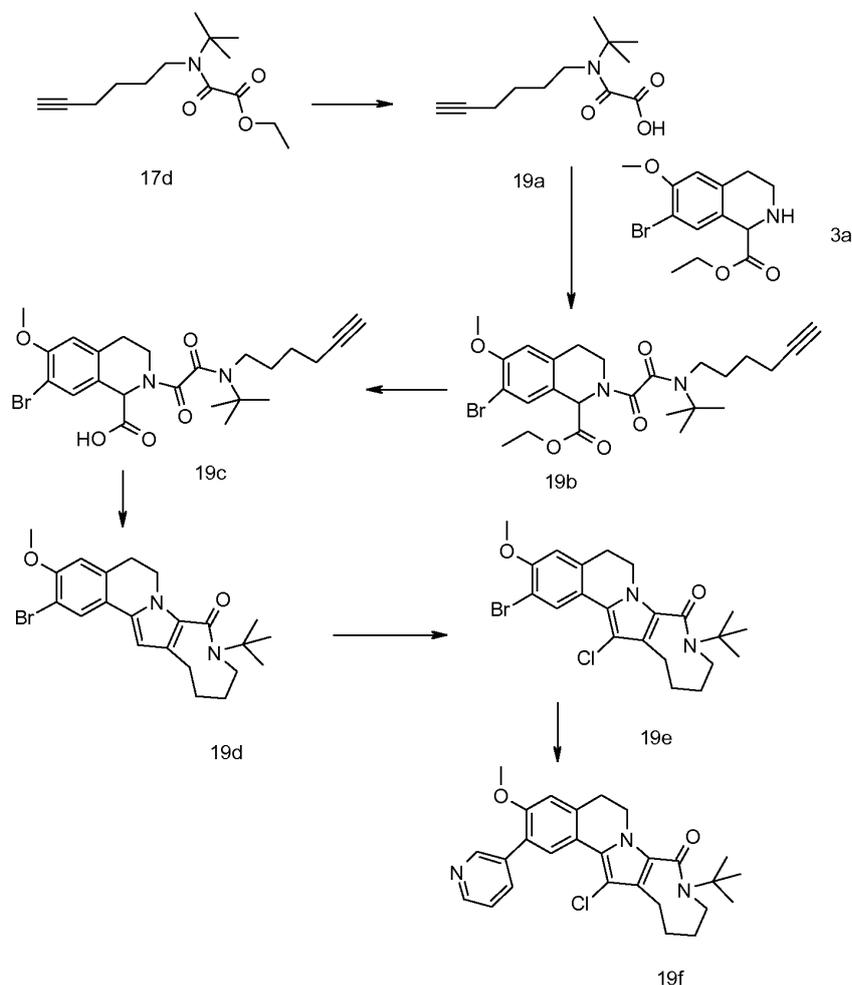
Una solución de 50 mg de **18d**, 60 mg de K₂CO₃, 20 mg de ácido 4-fluorofenilborónico y 10 mg de Pd(PPh₃)₄ en 2 ml de dimetoxietano desgasificado ac. al 90 % se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua, se secó, se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. El material purificado se trató con éter dietílico, para dar 22 mg de **18g** en forma de un material cristalino de color blanco. Pf 215-217 °C.

20

F_r 0,40 (1/1 de heptano/acetato de etilo) EM-IEN: [M+1] 507,17. RMN (CDCl₃) δ.1,10 (d, 6, SoC₃H₇), 1,57 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,89 y 3,13 (2 x m a, 2, CH₂), 3,57 (d a, 1, CH), 3,75-4,05 (m a, 5, 2 x CH₂ + CH), 4,38 (d,2, CH₂), 3,82 (s, 3, OCH₃), 4,85 (m, 1, CH), 6,51 y 6,70 (2 x s, 2, Ar-H), 7,10, 7,33 (2 x m, 4, F-fenil-H)

- 25 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,70.

Ejemplo 19



ácido 2-(*terc*-butil(hex-5-inil)amino)-2-oxoacético (19a)

Una solución de 0,7 g de **17d** en 8 ml de dioxano se mezcló con una solución de 0,3 g de KOH en 3 ml de agua. La mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C y después se diluyó con 30 ml de agua y se acidificó a pH 3 con HCl 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró, para dar 0,50 g de **19a** en forma de un aceite incoloro. RMN (CDCl₃) δ 1,53 (s y m, 11, *terc*-C₄H₉ y CH₂), 1,78 (m, 2, CH₂), 1,97 (t, 1, acetileno), 2,20 (m, 2, CH₂), 3,56 (m, 2, CH₂).

7-bromo-2-(2-(*terc*-butil(hex-5-inil)amino)-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (19b)

Una mezcla de 350 mg de **3a**, 250 mg de **19a**, 380 mg de TBTU y 300 µl de N-etilmorfolina en 5 ml de DMF se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua, se agitó durante 15 min y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua, se secó, se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 480 mg de **19b** en forma de un aceite incoloro; EM-IEN: [M+1] 523,17 y 521,17. Fr (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,45.

RMN (CDCl₃) δ 1,29 (t, 3, CH₃), 1,47 (m, 2, CH₂), 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,58-1,93 (m a, 2, CH₂), 2,20 (m, 2, CH₂), 2,36 (t, 1, acetileno), 2,86 y 2,97 (2 x m, 2, CH₂), 3,34 (m, 2, CH₂), 3,89 (s, 3, OCH₃), 4,20 (m, 2, OCH₂), 5,73 (s, 1, CH), 6,64 (s, 1, ArH), 7,73 (s, 1, ArH).

ácido 7-bromo-2-(2-(*terc*-butil(hex-5-inil)amino)-2-oxoaceti)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (19c)

Una solución de 480 mg de **19b** en 10 ml de dioxano se mezcló con 200 mg de KOH en 2 ml de agua. La mezcla se agitó a ta durante 3 h y después se diluyó con 40 ml de agua y se acidificó a pH 3 con HCl 0,5 N. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 420 mg de **19c** en forma de un material amorfo de color blanco; EM-IEN: [M+1] 495,19 y 493,18. RMN (CDCl₃) δ 1,43 (m, 2, CH₂), 1,53 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,68 -1,90 (m a, 2, CH₂), 1,92 (t, 1, CH), 2,16 (m, 2, CH₂), 2,80-3,00 (m a, 2, CH₂), 3,22-3,45 (m a, 2, CH₂), 3,68 (m, 2, CH₂), 3,88 (s, 3, OCH₃), 5,74 (s, 1, CH), 6,65 (s, 1, ArH), 7,73 (s, 1, ArH).

9-*terc*-butil-3-metoxi-2-bromo-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (19d)

Una mezcla de 420 g de **19c** y 500 mg de acetato sódico y 8 ml de anhídrido acético se calentó a 105 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 20 ml de agua y se agitó durante 1 h para descomponer el anhídrido acético. Después, se añadió una solución de amoníaco conc. frío. hasta pH 8. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, se secó, se concentró y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. El material así aislado se trató con heptano/éter diisopropílico (1/1) para proporcionar 95 mg de **19d** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf 127-129 °C.

EM-IEN: [M+1] 431,18 y 433,17; Fr (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,60. RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,62-2,00 (m a, 4, 2 x CH₂), 2,65-2,80 (m a, 2, CH₂), 2,90-3,05 (m a, 2, CH₂), 3,40-4,00 (m a, 3, CH₂ + CH), 3,89 (s, 3, OCH₃), 4,30 - 4,60 (m a, 1, CH), 6,12 (s, 1, CH-pirrol), 6,72 (s, 1, ArH), 7,63 (s, 1, ArH).

9-*terc*-butil-3-metoxi-2-bromo-14-cloro-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (19e)

A una solución de 66 mg de **19d** en 1 ml de DMF se añadieron, a 0 °C, 27 mg de N-clorosuccinimida. La mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadieron 5 ml de agua y 1 gota de una solución sat. de Na₂S₂O₃. Se continuó agitando durante 5 min y el producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se trató con pentano frío, para proporcionar 65 mg de **19e** en forma de un material cristalino de color blanco; Pf 203-205 °C. EM-IEN: [M+1] 464,12, 465,10, 466,09, 467,08, 468,08 y 469,07.

RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,60-1,77 (m a, 2, CH₂), 1,80-2,04 (m a, 2, CH₂), 2,58 - 2,75 (m a, 2, CH₂), 2,84 -3,07 (m a, 2, CH₂), 3,43-3,58 (m a, 1, CH), 3,72-3,88 (m a, 2, CH₂), 3,91 (s, 3, OCH₃), 4,38 -4,50 (m a, 1, CH), 6,76 (s, 1, ArH), 8,40 (s, 1, ArH).

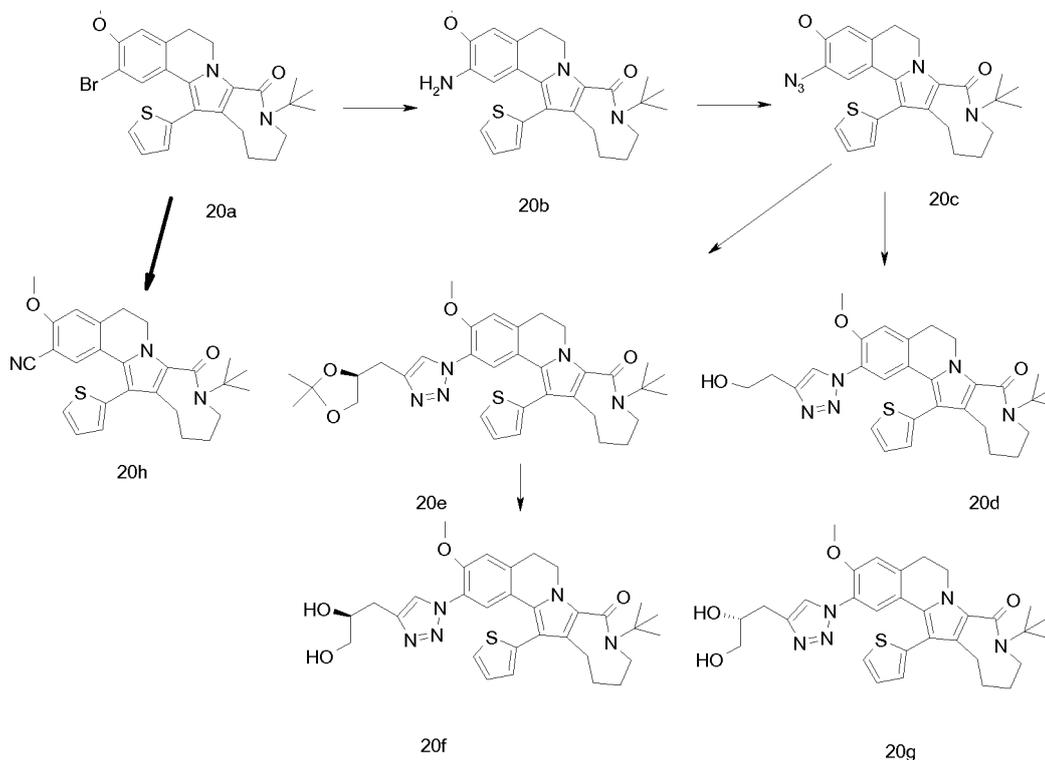
9-*terc*-butil-3-metoxi-2-piridin-3-il-14-cloro-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (19f)

Una mezcla de 65 mg de **19e**, 25 mg de ácido 3-piridin-borónico, 45 mg de K₂CO₃ y 12 mg de Pd(PPh₃)₄ en 3 ml de dimetoxietano desgasificado ac. al 90 % se calentó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h a 90 °C. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. Los residuos se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente. El material obtenido de esta manera se trituró con pentano, para proporcionar 45 mg de **19f** cristalino de color blanco; Pf: 190-

192 °C. EM-IEN: [M+1] 464,17, 465,17 y 466,17. RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 3, *terc*-C₄H₉), 1,62-1,77 (m a, 2, CH₂), 1,80-2,05 (m a, 2, CH₂), 2,60-2,77 (m a, 2, CH₂), 2,970-3,18 (m a, 2, CH₂), 3,50 m a, 1, CH), 3,76-3,92 (m a, 2, CH₂), 3,86 (s, 3, OCH₃), 4,50 (m a, 1, CH), 6,87 (s, 1, ArH), 8,20 (s, 1, ArH), 7,36, 7,89, 8,57, 8,83 (4 x m, 4, piridin-H).

5 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,91.

Ejemplo 20



10 9-*terc*-butil-14-(tien-2-il)-2-amino-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (20b)

15 A una solución de 800 mg de **20a** (preparado de una manera análoga a **17i**, partiendo de **17d** y 2-yodo o 2-bromotiofeno) en tolueno desgasificado se añadieron 540 mg de trifeniilsililamina, 13 mg de dicitclohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina, seguido de 1,95 ml de una solución 1 M de bistrimetilsililamida de litio y 14 mg de Pd₂(dba)₃. La mezcla de reacción se calentó durante 5 h a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió y se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó una vez con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 1,3 g de sólido. Este se suspendió en 4 ml de ácido acético acuoso al 80 %, para proporcionar una solución homogénea después de haberse agitado durante 1 h a 50 °C. La mezcla se diluyó con agua, y se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sólido. El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró, para proporcionar 565 mg de **20b** en forma de un sólido de color amarillo; CLEM-IEN: [M+1] 450,1.

25 RMN (CDCl₃). δ 7,36, 7,08, y 6,90 (3 x m, 3, tienil-H), 6,6 y 6,42 (2 x s, Ar-H), 4,60 y 3,85 (2 x m a, 2, CH₂), 3,82 (s, 3, OCH₃), 3,76, y 3,50 (2 x m a, 2, H₂), 3,44 (s a, 2, NH₂), 3,03 y 2,85 (2 x m a, 2, CH₂), 1,60-2,00 (m a, 4, 2xCH₂)1,85 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

30 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,40.

35 9-*terc*-butil-14-(tien-2-il)-2-azido-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (20c)

A una solución de 1,75 g de **20b** en 40 ml de acetonitrilo se añadieron gota a gota a 0 °C 0,54 g de trimetilsililazida, seguido de 0,6 g de nitrito de *terc*-butilo. La reacción se agitó durante 1/2 h a temperatura ambiente, y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró. El resto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano / acetato de etilo como eluyente), para proporcionar 1,14 g de **20c**. CLEM-IEN: [M+1] 476,17.

RMN (CDCl₃) δ 7,40 (d, 1, tienil H), 7,12 (dd, 1, tienil-H), 6,91 (d, 1, tienil-H), 6,73 y 6,70 (2 x s, Ar-H), 4,60 y 3,83 (2 x m a, 2, CH₂), 3,84 (s, 3, OCH₃) 3,10 y 2,95 (2 x m a, 2, CH₂), 2,55 (m a, 2, CH₂), 1,6-2,0 (m a, 4, 2 x CH₂), 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

5 9-*terc*-butil-14-(tien-2-il)-2-(4-(2-hidroxietyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (20d)

10 En un tubo para microondas se mezclaron 52 mg de la azida **20c**, 10 ul de 3-butin-1-ol, 2 ml de agua, 2 ml de etanol, 3,5 mg de CuSO₄, 11 mg de ascorbato sódico y 11 mg de tris(benciltriazolilmetil)amina. La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min y después se enfrió y se diluyó con agua. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (usando un gradiente de heptano / acetato de etilo como eluyente) y proporcionó 29 mg del producto **20d**. CLEM-IEN: [M+1] 564,2.

15 RMN (CDCl₃) δ 7,34, 7,08, 6,92 (3 x m, 3, tienil H), 7,34, 7,65, y 6,89 (3 x s, 3, Ar-H), 4,70 y 3,85 (2 x m, 2, 2H), 3,98 (m, 2, CH₂O), 2,98 (t, 2, CH₂CH₂OH), 3,85 (s, 3, OCH₃), 3,80 y 3,55 (2 x m a, 2, CH₂), 3,18 y 3,02 (2 x m a, 2, CH₂), 2,52 (m a + t, 3, CH₂ + OH) 1,60-2,0 (m a, 4, CH₂) 1,55 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

20 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 9,23.

20 (S)-9-*terc*-butil+14-(tien-2-il)-2-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metoxi- 5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (20e)

25 De manera análoga a la síntesis del compuesto **20d**, compuesto **20e** (30 mg) se preparó a partir de 70 mg de **20c** y 20 mg de (S)-2,2-dimetil-4-(prop-2-inil)-1,3-dioxolano (Y. Kishi et al., Tetr. Letters, 33 (12) 1553 (1992), 4 mg de CuSO₄, 15 mg de ascorbato sódico y 15 mg de tris(benciltriazolilmetil)amina (V.Fokin et al., Org.Lett., 6 (17) 2004).

CLEM-IEN: [M+1] 616,4.

30 (S)-9-*terc*-butil-14-(tien-2-il)-2-(4-(2,3-dihidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (20f)

35 El compuesto **20e** (30 mg) se disolvió en 2 ml de ácido acético al 80 % y se agitó durante 2 días a TA. La mezcla se diluyó con hielo-agua y se neutralizó mediante la adición de NH₄OH conc. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron, y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, (usando un gradiente de heptano / acetona como eluyente), para proporcionar 12 mg de **20f**.

40 CLEM-IEN: [M+1] 576,3.

40 RMN (CDCl₃) δ 7,69, 7,35, 6,88 (3 x s, 3, Ar-H), 7,36, 7,09, 6,93 (3 x m, 3, tienil H) 4,68 y 3,85 (2 x m a, 2, CH₂), 3,85 (s, 3, OCH₃), 4,10 (m, 1, CHOH), 3,74 y 3,62 (2 x m, 2, CH₂OH), 3,82, y 3,57 (2 x m, 2, CH₂), 2,92 (d, 2, triazol-CH₂), 2,53 (m a, 2, CH₂), 1,60-2,00 (m a, 4, 2 x CH₂), 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

45 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,39.

45 (R)-9-*terc*-butil-14-(tien-2-il)-2-(4-(2,3-dihidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (20g)

50 El otro enantiómero **20g** se preparó de manera análoga a **20f**, partiendo de (R)-2,2-dimetil-4-(prop-2-inil)-1,3-dioxolano.

CLEM-IEN: [M+1] 576,3.

55 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,49.

La pureza enantiomérica de los enantiómeros **20f** y **20g** preparados de esta manera se determinó inequívocamente mediante cromatografía en columna analítica quiral en una columna Chiralcel-AD, usando etanol al 20 % en heptano como eluyente: t_R 8,87 min (**20f**) frente a 9,45 min (**20g**)

60 9-*terc*-butil-14-(tien-2-il)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona-2-carbonitrilo (20h)

65 A una solución de 200 mg de **20a** en 5 ml de DMF desgasificada se añadieron 91 mg de ZnCN y 45 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla se calentó en un horno microondas a 150 °C durante 1 h en un recipiente enjuagado con nitrógeno cerrado herméticamente. La reacción se enfrió y se diluyó con NaOH 1 N y el

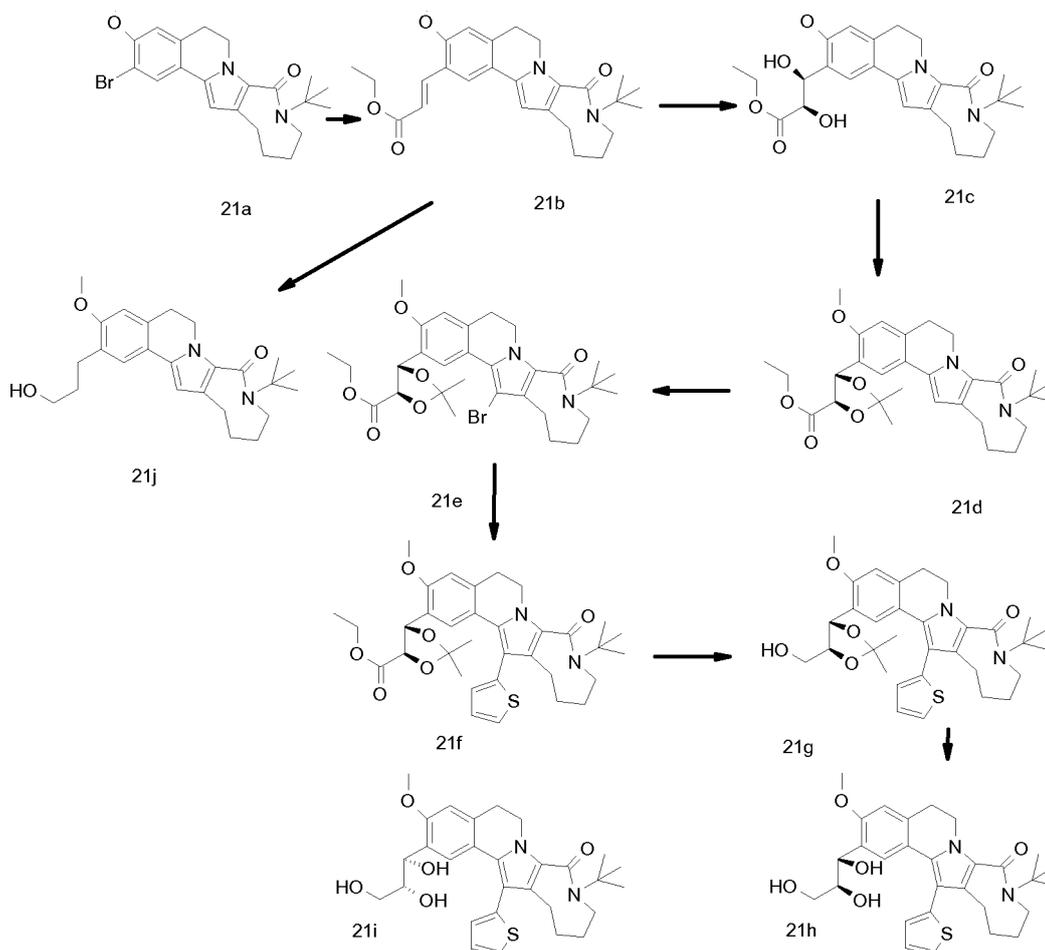
producto se extrajo con acetato de etilo. El material orgánico se lavó con agua, se secó y se concentró, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en una columna preparativa de sílice C18 de fase inversa, usando un gradiente de acetronitrilo - agua. Esto proporcionó 112 mg de **20h**.

5 CLEM-IEN: [M+1] 460,2.

RMN (CDCl₃) δ 7,18 y 6,78 (2 x s, 2, Ar-H), 7,40, 7,12, y 6,90 (3 x m, 3, tiofeno-H), 4,61,3,80, 3,55 (3 x m, 4, 2 x CH₂), 2,99 y 3,15 (2 x m, 2, CH₂), 1,50-2,00 (m a, 4, 2xCH₂), 1,55 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

10 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,75.

Ejemplo 21



15 (E)-(9-*terc*-butil-12,12-dimetil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin- 8(9H)-on-2-il)acrilato de etilo (21b)

20 Una mezcla de 2,8 g de **21a**, 1,7 g de éster pinacol del ácido etoxicarbonilvinilborónico y 1,8 g de K₂CO₃, y 0,3 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 120 ml de DME ac. desgasificado al 90 % se calentó en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano - acetato de etilo como eluyente). Esto proporcionó 2,1 g de **21b**. [M+1] 451,15. RMN (CDCl₃) δ 7,95 y 6,52 (2 x dd, 2, doble enlace trans), 6,17, 6,72, 7,61 (3 x s, 3, Ar-H), 4,25 (c, 2, éster etílico), 1,32 (t, 3, éster etílico), 3,88 (s, 3, OCH₃), F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,57.

éster etílico del ácido (2R,3S) 3-(9-*terc*-butil-12,12-dimetil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-on-2-il)-2,3-dihidroxiopropanoico (21 c)

30 A una suspensión de 1,06 g de **21b** en 40 ml de 1/1 de t-butanol/agua se añadieron 3,29 g de AD-MIX-BETA. La mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadieron 0,2 g de metanosulfonamida y la agitación se prolongó durante 16 h. Se añadió una solución de 0,5 g de sulfito sódico y después de agitar durante 15 min más, la mezcla

se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó, se secó y se concentró y el resto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano - acetato de etilo como eluyente) . Esto proporcionó 868 mg de **21c**. Fr (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,19. RMN (CDCl₃) δ 7,51, 6,70 y 6,18 (3 x s, 3, Ar-H) 5,27 (dd, 1, CHOH), 4,48 (dd, 1, CHOH), 3,87 (s, 3, OCH₃), 4,28 (m, 2, éster etílico), 1,28 (t, 3, éster etílico), 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

5-(9-*terc*-butil-12,12-dimetil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-on-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo (21d)

Una solución de 868 mg de **21c** en 10 ml de acetona, 2,2 ml de 2,2-dimetoxipropano y 17 mg de ácido p-toluenosulfónico se agitó durante 2 h. La reacción se trató con 0,8 ml de trietilamina, se agitó durante 5 min y después se concentró a un pequeño volumen y se diluyó con 30 ml de una solución al 5 % de NaHCO₃. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron, para proporcionar 940 mg del producto **21d**, que se usó como tal en la siguiente etapa; Fr (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,57.

RMN (CDCl₃) δ 7,60, 6,68, 6,18 (3 x s, 3, Ar-H), 5,50 (d, 1, CHO), 4,25 (m, 3, CHO + OCH₂-), 3,78 (s, 3, OCH₃), 1,28 (c, 3, éster etílico), 1,61 (s, 6, dimetil-cetal), 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

5-(9-*terc*-butil-14-bromo- 3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoduinolin-8(9H)-on-2-il) - 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo (21e)

Una solución de 0,95 g de **21d** en 10 ml de DMF se trató con 0,32 g de NBS. La reacción se agitó durante 1 h y después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró y el producto se filtró a través de gel de sílice (usando un gradiente de heptano-acetato de etilo como eluyente), para proporcionar 1,08 g de **21e**; CL-EM-IEN: [M+1] 603,13, 605,13. RMN (CDCl₃) δ 8,57 y 6,70 (2 x s, 2, Ar-H), 5,51 (d, 1, CHO), 4,20 (m, 2, CHO y éster etílico), 1,25 (t, 3, éster etílico), 4,32 + 3,80 (2 x m, 2, CH₂), 3,78 (3, 3, OCH₃), 3,75 (y 3,50 (2 x m, 2, CH₂), 2,95 y 3,05 (2 x m, 2, CH₂), 2,65 y 2,70 (2 x m, 2, CH₂)1,65-2,0 (m a, 4, 2 x CH₂)1,62 y 1,64 (2 x s, 6, dimetilcetal) 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉)

5-(9-*terc*-butil-14-(tien-2-il)- 3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]iso- quinolin-8(9H)-on-2-il) -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de (4R,5S)-etilo (21f)

Una mezcla de 750 mg de **21e**, 550 mg de 2-(tributilestanil)-tiofeno y 28 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en 14 ml de tolueno desgasificado se calentó en una atmósfera de N₂ durante 16 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 15 ml de KF ac. sat. y se prolongó la agitación durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano-acetato de etilo como eluyente). Esto proporcionó 630 mg de **21f**; CL-EM-IEN: [M+1] 607,26. RMN (CDCl₃) δ 7,35, 7,08, y 6,93 (3 x m, 3, tienil-H), 6,67 y 7,30 (2 x s, 2, Ar-H)5,35 (d 1, CHO), 3,95 (d, 1, CHO), 3,75 (s, 3, OCH₃), .20 (m, 2, éster etílico), 1,28 (t, 3, éster etílico), 4,60, y 3,80 (2 x m a, 2, CH₂), 3,55 y 4,15 (2 x m a, 2, CH₂), 2,92 y 3,13 (2 x m a, 2, CH₂) 1,6-2,0 (m a, 4, 2 x CH₂), 1,32 y 1,50 (2 x s, 6, dimetilcetal), 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

((4R,5S)- 5-(9-*terc*-butil-14-(tien-2-il)- 3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-on-2-il) -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (21g)

A una solución de 680 mg de **21f** en 20 ml de THF y 0,5 ml de etanol se le añadieron gota a gota 0,56 ml de una solución 2 M de LiBH₄ en THF. La reacción se agitó durante 3 h. La reacción se vertió en una solución al 5 % de NH₄Cl y el producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró para proporcionar 620 mg del producto **21g**, que se usó como tal en la siguiente etapa; Fr (Hept./acetato de etilo 1/1) 0,21. RMN (CDCl₃) δ 7,35, 7,10, y 6,92 (3 x m, 3, tienil- H), 6,70 y 7,33 (2 x s, 2, Ar-H); 5,10 (d a, 1, CHO), 4,65 (m a, 1, CH), 3,50-3,90 (m a, 6, CHO + CH₂O + CH + CH₂), 3,82 (s, 3, OCH₃), 2,90 + 3,12 (2 x m a, 2, CH₂) 2,50 (m a, 2, CH₂) 1,60 - 2,05 (m a, 4, 2 x CH₂) 1,42 y 1,25 (2 x s, 6, 2 x CH₃)1,56 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

(1S,2S)-1-(9-*terc*-butil-14-(tien-2-il)- 3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoduinolin-8(9H)-on-2-il)propano-1,2,3-triol (21h)

Una solución de 588 mg de **21g** en 14 ml de ácido acético ac. al 80 % se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua y se neutralizó mediante la adición de amoníaco frío. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó, se secó y se concentró, y el material aislado se purificó por cromatografía sobre SiO₂, usando un gradiente de heptano-acetona como eluyente. El material aislado que se obtuvo, se pasó a través de una columna de fase inversa (LUNA- C18, usando un gradiente de acetonitrilo - agua) para proporcionar, después de concentración y criodesecado, las fracciones puras, 275 mg de **21h**.

RMN (CDCl₃) δ 7,38, 7,12, y 6,91 (3 x m, 3, tienil-H), 6,72 y 6,96 (2 x s, 2, Ar-H); 5,40 (d a, 1, CHO), 4,65 y 3,90 (2 x m a, 2, CH₂),4,60 (m, 1, CHO), 3,40 -3,80 (m a, 5, CHO + CH₂O + CH₂), 3,50-3,90 (m a, 5, CHO + CH₂O + CH₂),

3,85 (s, 3, OCH₃), 2,95 + 3,15 (2 x m a, 2, CH₂) 2,54 (m a, 2, CH₂) 1,60 - 2,0 (m a, 4, 2 x CH₂), 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,26.

- 5 La comprobación de integridad quiral se realizó por CL en una columna analítica Chiracel-OD, etanol al 20 % en heptano como eluyente. Tiempo de retención 6,32 min para **21h** y 8,13 min para **21i**

α_D (c = 0,2 etanol) -25,1.

- 10 La síntesis de **21i** es totalmente idéntica a la de **21h**, excepto porque en la conversión de **21b** en **21c** se usa ADMix-alpha en su lugar, conduciendo al otro enantiómero; α_D (c = 0,2 etanol) +24,6.

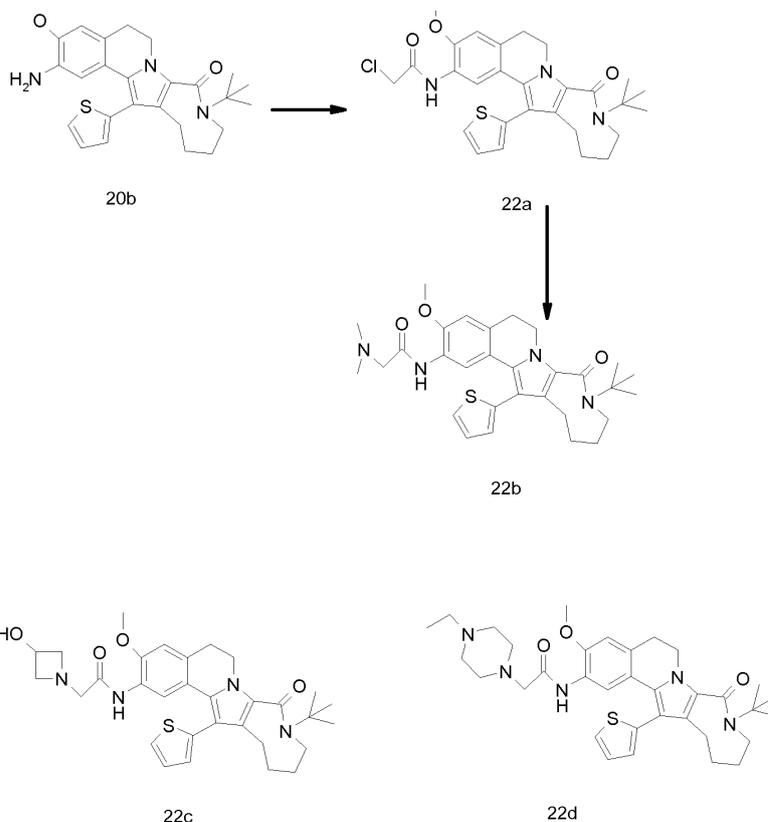
Compuesto **21i**: hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,28.

- 15 3-(9-*terc*-butil-14-tien-2-ilo)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-on-2-ilo)propan-1-ol (21j)

- 20 A una solución de 115 mg de **21b** en 2 ml de diclorometano se añadieron 0,5 ml de una solución 2 M de LiBH₄ en THF. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se diluyó con 5 ml de una solución 2 M de ácido cítrico, seguido de 10 ml de agua y extracción con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró y el resto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar 75 mg de **21j**. Fr (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,30. CL-EM-IEN: [M+1] 493,3. RMN (CDCl₃) δ 7,38, 7,12 y 6,91 (3 x m, 3, tefeno-H), 6,80 y 6,66 (2 x s, 2, Ar-H), 4,60 y 3,85 (2 x m a, 2, CH₂), 3,55 y 3,80 (2 x m a, 2, CH₂), 3,81 (s, 3, OCH₃), 3,45 (m, 2, CH₂O), 2,95 y 3,10 (2 x m a, 2, CH₂) 2,55 (m a, 2, CH₂), 2,45 (m, 2, propilo CH₂), 1,60 (m, 2, propilo CH₂), 1,55-2,05 (m a, 4, 2 x CH₂), 1,58 (s, 3, *terc*-C₄H₉).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 9,60.

Ejemplo 22



30

2-cloro-N-(9-*terc*-butil-14-(tien-2-ilo)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-on-2-ilo)acetamida (22a)

- 35 A una solución de 365 mg de **20b** y 160 ul de trietilamina en 1 ml de CH₂Cl₂ se añadieron, a 0 °C, 90 ul de cloruro de cloroacetilo en 1/2 ml de CH₂Cl₂. La reacción se agitó durante 15 min, y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó varias veces con agua, y después se secó y se concentró. El residuo se trató con

éter dietílico para proporcionar, después de decantación del sobrenadante y el secado, 390 mg de **22a** en forma de un sólido de color gris claro; Fr (heptano / acetato de etilo) 0,50 (Fr 20b: 0,60). RMN (CDCl₃) δ 8,73 (s a, 1, NH), 7,42, 7,18, y 6,96 (3 x m, 3, tienil-H), 6,72 y 8,12 (2 x s, 2, Ar-H), 4,62 y 3,88 (2 x m a, 2, CH₂), 4,08 (s, 2, CH₂Cl), 3,87 (s, 3, OCH₃), 3,90 y 3,50 (2 x m a, 2, CH₂), 2,90 + 3,10 (2 x m a, 2, CH₂), 2,52 (m a, 2, CH₂), 1,60 - 2,0 (m a, 4, 2 x CH₂), 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

2-dimetilamino-N-(9-*terc*-butil-14-(tien-2-ilo)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-on-2-ilo)acetamida (22 b)

10 Una suspensión de 392 mg de **22a** en 3 ml de DMF se trató con 0,5 ml de trietilamina y 2 ml de una solución 2 M de dimetilamina en THF. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 40 min. La solución transparente se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó, se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de CH₂Cl₂ - metanol. El material aislado de esta manera se trituró con éter dietílico, para proporcionar 438 mg de material

15 CL-EM-IEN: [M+1] 535,4. RMN (CDCl₃) δ 9,31 (s a, 1, NH), 7,42, 7,18, y 6,97 (3 x m, 3, tienil-H), 6,70 y 8,11 (2 x s, 2, Ar-H), 4,62 y 3,90 (2 x m a, 2, CH₂), 2,97 (s, 2, CH₂N), 3,87 (s, 3, OCH₃), 3,77 y 3,51 (2 x m a, 2, CH₂), 2,90 + 3,10 (2 x m a, 2, CH₂), 2,52 (m a, 2, CH₂), 2,30 (s, 6, N-CH₃), 1,60 - 2,0 (m a, 4, 2 x CH₂), 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

20 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,33.

De una manera similar, se prepararon:

25 2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-N-(9-*terc*-butil-14-(tien-2-ilo)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-on-2-ilo)acetamida (22c)

30 CL-EM-IEN: [M+1] 563,3. RMN (CDCl₃) δ 9,08 (s a, 1, NH), 8,10 (s, 1, Ar-H), 6,70 (s, 1, Ar-H), 7,42, 7,18, 6,96 (3 x m, 3, tiofeno-H), 4,60 y 3,90 (2 x m a, 2, CH₂), 4,50 (m, 1, CHOH), 3,89 (s, 3, OCH₃), 3,20 (s a, 2, CH₂), 3,55 y 2,90 (2 x m a, 2, CH₂), 3,70 (m a, 2, CH₂), 3,08 (m a, 2, CH₂), 2,50 (m a, 2, CH₂), 1,50-2,00 (m a, 4, 2 x CH₂), 1,57 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

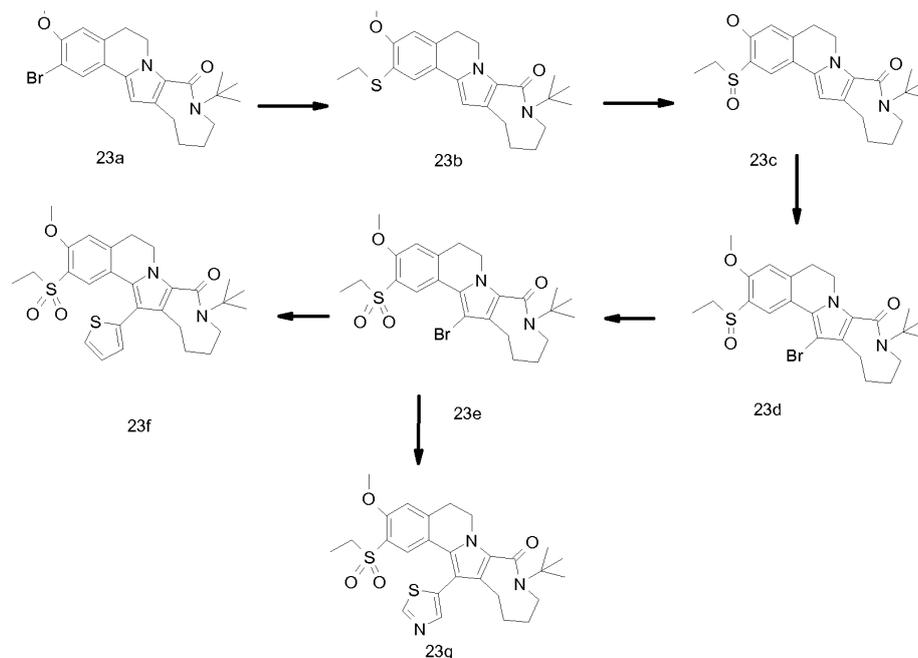
hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,90.

35 2-(4-etilpiperazin-1-ilo)-N-(9-*terc*-butil-14-(tien-2-ilo)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-on-2-ilo)acetamida (22d)

40 CL-EM-IEN: [M+1] 604,13. RMN (DMSO-d₆) δ 9,50 (s, 1, NH), 8,00 y 6,98 (2 x s, 2, Ar-H), 6,91, 7,10 y 7,53 (3 x m, 3, tiofeno-H), 4,38, 3,70 y 3,55 (3 x m a, 4, 2 x CH₂), 3,87 (s, 3, OCH₃), 2,97 (m, 4, 2 x CH₂), 2,35 (c, 2, N-etilo), 2,30-2,60 (m a, 10, 5 x CH₂), 1,50 - 1,80 (m a, 4, 2 x CH₂), 1,52 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,00 (t, 3, N-etilo).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,48.

Ejemplo 23

5 9-*tert*-butil-2-etiltio-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (23b)

A una solución de 430 mg de **23a** en 6 ml de THF seco se añadieron 700 μ l de BuLi 1,6 N en heptano a -60°C . La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadieron gota a gota 200 mg de disulfuro de dietilo en 1 ml de THF en 1 min. La refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y 3 ml de NaOH 2 M. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. EL extracto orgánico se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, (usando un gradiente de heptano / acetato de etilo) para dar un aceite incoloro. Este se solidificó en la trituración con heptano, para proporcionar 360 mg de **23b** en forma de un material cristalino de color blanco. Pf: $124\text{-}125^\circ\text{C}$. F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo): 0,56 (F_r del material de partida 0,54)

15 CL-EM-IEN: [M+1] 413,11. RMN (CDCl_3) δ 1,30 (t, 3, etilo); 2,90 (c, 2, etilo), 1,56 (s, 9, *tert*- C_4H_9), 3,90 (s, 3, OCH_3), 6,15, 6,68 y 7,40 (3 x s, 3, Ar-H), 3,40-4,80 (m a, 4, 2 x CH_2), 2,72 y 3,00 (2 x m a, 4, 2x CH_2), 1,50-2,20 (m a, 4, 2x CH_2).

20 9-*tert*-butil-2iilsulfinil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (23c)

25 Una solución de 350 mg de **23b** en 15 ml de metanol se trató con una solución de 210 mg de NaIO_4 en 1,5 ml de agua. La mezcla se agitó durante 16 h y después se diluyó con 60 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron.

30 El aceite restante se trató con heptano, para proporcionar 370 mg de **23c** cristalino de color blanco. F_r 0,18 (1/1 de heptano/acetato de etilo). Pf: $185\text{-}187^\circ\text{C}$. CL-EM-IEN: [M+1] 429,10. RMN (CDCl_3) δ 1,20 (t, 3, etilo); 2,80 y 3,07 (2 x m, 2, etilo), 1,56 (s, 9, *tert*- C_4H_9), 3,82 (s, 3, OCH_3), 6,31, 6,73 y 7,83 (3 x s, 3, Ar-H), 3,30-4,60, (m a, 4, 2x CH_2), 3,00 - 3,15 y 2,65 - 2,85 (2 x m a, 4, 2 x CH_2), 1,50-2,00 (m a, 4, 2 x CH_2).

35 9-*tert*-butil-14-bromo-2-etilsulfinil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (23d)

Una solución de 350 mg de **23c** en 4 ml de DMF se trató con 155 mg de NBS. Después de agitar durante 10 min, la reacción se diluyó con 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron, y el residuo se trató con éter diisopropílico, para dar 360 mg de **23d**, Pf: $140\text{-}145^\circ\text{C}$. F_r 0,18 (1/1 de heptano/acetato de etilo). CL-EM-IEN: [M+1] 506,97 y 524,99. RMN (CDCl_3) δ 1,24 (t, 3, etilo), 2,82 y 3,08 (2 x m, 2, etilo), 3,88 (s, 3, OCH_3), 6,77, 8,78 (2 x s, 2, Ar-H).

40 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,61.

9-*tert*-butil-14-bromo-2-etilsulfonil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (23e).

5 Una solución de 350 mg de **23d** y 20 g de Mn(III)TPPP(OAc) y 75 mg de imidazol en 20 ml de diclorometano se trató con tetrabutilamonio oxona, de acuerdo con un procedimiento descrito; D. Mohajer et al. Tetr. Letters. 45. 3811 (2004). Esto proporcionó, después de tratamiento y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (usando un gradiente de CH₂Cl₂ y acetato de etilo como eluyente), 160 mg de **23e** cristalino (triturado con éter diisopropílico); P_f 227 °C. F_r (CH₂Cl₂ - acetato de etilo 1/1) 0,61. CL-EM-IEN: [M+1] 522,97 y 524,99. RMN (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3, etilo), 3,38 (c, 2, etilo), 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 4,00 (s, 3, OCH₃), 8,89 y 6,89 (2 x s, 2, Ar-H), 4,50 y 3,85 (2 x m, 2, CH₂), 3,80 y 3,50 (2 x m, 2, CH₂), 3,05 (m, 2, CH₂), 2,70 (m, 2, CH₂) 1,90-1,65 (2 x m, 4, 2 x CH₂).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,81.

15 9-*tert*-butil-14-(tien-2-il)-2-etilsulfonil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (23f)

20 Una solución de 50 mg de **23e**, 60 mg de 2-tributilestaniltiofeno y 10 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 2 ml de tolueno se calentó a 125 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente de tolueno/acetona. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el resto se cristalizó en acetato de etilo/éter, proporcionando 34 mg de **23f**; P_f 223-224 °C. F_r 0,55 (2/1 de tolueno/acetona). CL-EM-IEN: [M+1] 527,08. RMN (CDCl₃) δ 6,82 y 7,63 (2 x s, Ar-H), 6,92, 7,16 y 7,41 (3 x m, 3, tienil-H), 1,12 (t, 3, etilo), 3,22 (m, 3, etilo), 3,94 (s, 3, OCH₃), 4,70 (m a, 1, CH₂), 3,80 (m a, 2, CH₂), 3,55 (m a, 1, CH₂), 3,02 y 3,20 (2 x b, m, 2, CH₂), 2,55 (m a, 2, CH₂), 1,60-2,00 (m a, 4, CH₂), 1,56 (s, 9, *tert*-C₄H₉).

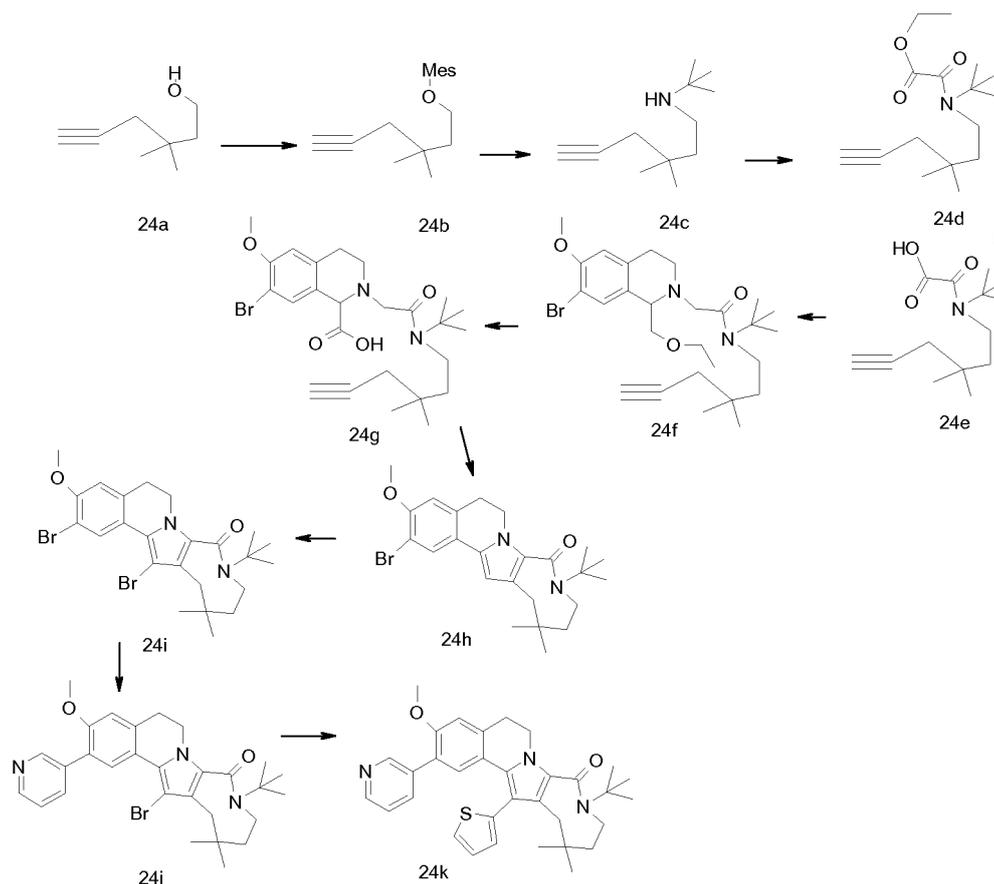
25 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,74.

30 9-*tert*-butil-14-(tiazol-5-il)-2-etilsulfonil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (23 g).

35 Se preparó de una manera similar a partir de **23e** y 5-(tributilestanil)tiazol, **23g**, (cristalizado en acetato de etilo). P_f 258-260 °C. F_r 0,35 (2/1 de tolueno/acetona). CL-EM-IEN: [M+1] 527,99. RMN (CDCl₃) δ 6,87, 7,59, 7,70, y 8,91 (4 x s, 4, Ar-H), 1,12 (t, 3, etilo), 3,20 (m, 3, etilo), 3,95 (s, 3, OCH₃), 4,70 (m a, 1, CH₂), 3,80 (m a, 2, CH₂), 3,55 (m a, 1, CH₂), 3,02 y 3,20 (2 x m a, 2, CH₂) 2,50 (2 x m a, 2, CH₂), 1,60-2,00 (m a, 4, CH₂), 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,97.

Ejemplo 24

metanosulfonato de 3,3-dimetilhex-5-inilo (24b)

5 A una solución de 900 mg de **24a** (3,3-dimetilhex-5-in-1-ol, G.B.Dudley et al., J. Amer. Chem.Soc., 128 ,499(2006)) en 15 ml de éter dietílico y 2 ml de trietilamina, se añadieron, a 0 °C, 800 ul de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se agitó durante 15 min y después se añadieron 20 ml de agua. El producto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y K₂CO₃ 1 M, y se secaron y concentraron para proporcionar 1,3 g de **24b**; F_r (tolueno / acetato de etilo 3/1) 0,60 (F_r **24a**: 0,40). RMN (CDCl₃) δ 1,05 (s, 6, 2 x CH₃), 1,81 (t, 2, CH₂), 2,03 (t, 1, acetileno), 2,13 (d, 2, CH₂), 3,12 (s, 3, mesilato), 4,31 (t, 2, CH₂).

N-*terc*-butil-3,3-dimetilhex-5-in-1-amina (24c)

15 Una solución de 1,3 g de **24b** en 15 ml de *terc*-butilamina, se calentó en un recipiente cerrado en un baño de aceite a 70 °C durante 4 días. La reacción se concentró (evaporador rotatorio, 150 mB, 40 °C) y después se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N. La fase orgánica se lavó dos veces con éter. La fase acuosa se hizo alcalina (NaOH 2 N) y se extrajo con éter dietílico. El material orgánico se secó y se concentró (100 mm, 40 °C) para dar 960 mg de amina **24c**, en forma de un aceite incoloro. RMN (CDCl₃) δ 1,00 (s, 6, 2 x CH₃), 1,11 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,47 (m, 2, CH₂), 1,98 (t, 1, acetileno), 2,10 (d, 2, CH₂), 2,55 (m, 2, CH₂).

2-(*terc*-butil(3,3-dimetilhex-5-inil)amino)-2-oxoacetato de etilo (24d)

25 A una solución de 310 mg de **24c** y 500 ul de trietilamina en 7 ml de éter dietílico se añadieron, a 0 °C, 300 ul de cloruro de etiloxalilo. La mezcla se agitó durante 1/2 h y después se diluyó con agua y se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. El material orgánico se extrajo en éter; la fase orgánica se lavó una vez con NaOH 1 N, agua, se secó y se concentró, para dar 450 mg de **24d**, en forma de un aceite de color amarillento. F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,65. RMN (CDCl₃) δ 0,95 (s, 6, 2 x CH₃), 1,38 (t, 3, éster etílico), 4,30 (c, 2, éster etílico), 1,48 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,70 (m, 2, CH₂), 2,02 (t, 1, acetileno), 2,08 (d, 2, CH₂), 3,30 (m, 2, CH₂).

ácido 2-(*terc*-butil(3,3-dimetilhex-5-inil)amino)-2-oxoacético (24e)

35 Una mezcla de 250 mg de **24d**, 250 mg de KOH, 3 ml de dioxano y 1 ml de agua se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo una vez con 1/1 de heptano/éter. La fase acuosa se acidificó con HCl frío. 1 N a pH3 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó una vez con NaCl sat.

y se secó y se concentró, para dar 240 mg de **24e**, en forma de un aceite incoloro. RMN (CDCl₃) δ 1,00 (s, 6, 2 x CH₃), 1,50 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 2,00 (t, 1, acetileno), 1,70 (m, 2, CH₂), 2,10 (m, 2, CH₂), 3,71 (m, 2, CH₂).

2-(7-bromo-1-(etoximetil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-*terc*-butil-N-(3,3-dimetilhex-5-inil)acetamida (24f)

5 Una mezcla de 260 mg de **3a**, 360 mg de **24e**, 360 ul de NEM en 2 ml de DMF se agitó durante 5 min. Después se añadieron 370 mg de TBTU y se agitaron durante 16 h. Después, se añadieron 20 ml de agua y 2 ml de NH₄Cl sat. y 30 ml de acetato de etilo y se prolongó la agitación durante 15 min. El producto se extrajo en acetato de etilo.

10 La fase orgánica se lavó con NaOH 2 N y agua, se secó y se concentró.

El material aislado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano /acetato de etilo como eluyente), para dar 430 mg de **24f**, en forma de una espuma de color blanco.

15 F_r (heptano/acetato de etilo 1/1) 0,50. RMN (CDCl₃) δ 0,95 (s, 6, 2 x CH₃), 3,89 (s, 3, OCH₃), 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 1,98 (t, 1, acetileno), 1,25 (t, 3, éster etílico), 4,20 (m, 2, éster etílico), 5,80 (s, 1, CH), 7,70 y 6,61 (2 x s, 2, Ar-H).

ácido 7-bromo-2-(2-(*terc*-butil-(3,3-dimetilhex-5-inil)amino)-2-oxoetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (24g)

20 Una mezcla de 430 mg de **24f**, 300 mg de KOH, 10 ml de dioxano y 1,5 ml de agua se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se diluyó con 30 ml de agua y se acidificó a pH 3 con HCl 0,5 N. El producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró, para dejar 390 mg de **24g**, en forma de un aceite incoloro. F_r (1/1 de tolueno/ acetona) 0,55. RMN (CDCl₃) δ 7,70 y 6,65 (2 x s, 2, Ar-H), 5,79 (s, 1, CH), 3,90 (s, 3, OCH₃), 1,97 (t, 1, acetileno), 0,90 (s, 6, 2 x CH₃), 1,55 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

9-*terc*-butil-2-bromo-12,12-dimetil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (24 h)

30 Una solución de 350 mg de **24g** en 5 ml de anhídrido acético y 300 mg de acetato sódico, se calentó a 90-100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se añadieron 10 ml de agua, y la agitación a temperatura ambiente se prolongó durante 1 h. La mezcla se neutralizó mediante la adición de NH₄OH conc. frío y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron, los restantes se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano /acetato de etilo como eluyente), para dar 70 mg de **24h** (material cristalino de color blanco, triturado con heptano); Pf 175-177 °C. F_r (1/1 de heptano/acetato de etilo) 0,75.

35 CL-EM-IEN: [M+1] 459,12 y 461,11. RMN (CDCl₃) δ 7,67, 6,73, 6,12 (3 x s, 3, Ar-H), 0,90 (s a, 6, 2 x CH₃), 3,90 (s, 3, OCH₃).

9-*terc*-butil-2,14-dibromo-12,12-dimetil-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (24i)

45 A una solución de 70 mg de **24h** en 1 ml de DMF se añadieron 27 mg de NBS. La reacción se agitó durante 1/2 h a ta y después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó, se secó y se concentró, y el material aislado de esta manera se filtró a través una columna de lecho corto de sílice (usando 1/1 de heptano/acetato de etilo como eluyente).

50 El residuo se trituró con pentano, para proporcionar 55 mg de dibromuro **24i** cristalino de color blanco.

F_r (heptano / acetato de etilo 2/1) 0,41 (F_r **24h**: 0,47). CL-EM-IEN: [M+1] 537,04, 539,04 y 541,04. RMN (CDCl₃) δ 8,60, 6,78 (2 x s, 2, Ar-H), 0,88 y 1,08 (2 x s a, 6, 2 x CH₃), 3,91 (s, 3, OCH₃), 1,56 (s, 9, *terc*-C₄H₉).

9-*terc*-butil-12,12-dimetil-3-metoxi-2-piridin-3-il-14-bromo-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (24j)

55 Una solución de 55 mg de **24i**, 18 mg de ácido 3-piridilborónico, 35 mg de K₂CO₃ y 10 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en 2 ml de DME ac. al 90 % desgasificado se calentó en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La reacción se enfrió y se diluyó con NaHCO₃ al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (usando 1/1 de heptano/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar 30 mg de un aceite amarillento, **24j**, que se solidificó al respar.

60 F_r 0,30 (1/1 de heptano/acetato de etilo). CL-EM-IEN: [M+1] 533,18 y 536,18. RMN (CDCl₃) δ 8,84, 8,57, 7,91, 7,35 (4 x m, 4, piridil-H), 8,41,6,87 (2 x s, 2, Ar-H), 0,88 y ,05 (2 x s a, 6, 2 x CH₃), 3,85 (s, 3, OCH₃), 1,58 (s, 9, *terc*-C₄H₉), 4,40-4,70 (m a, 1, CH₂), 3,80 - 4,05 (m a, 1, CH₂), 2,60 (m a, 2, CH₂), 3,09 (m a, 2, CH₂), 3,30-3,60 (m a, 2, CH₂).

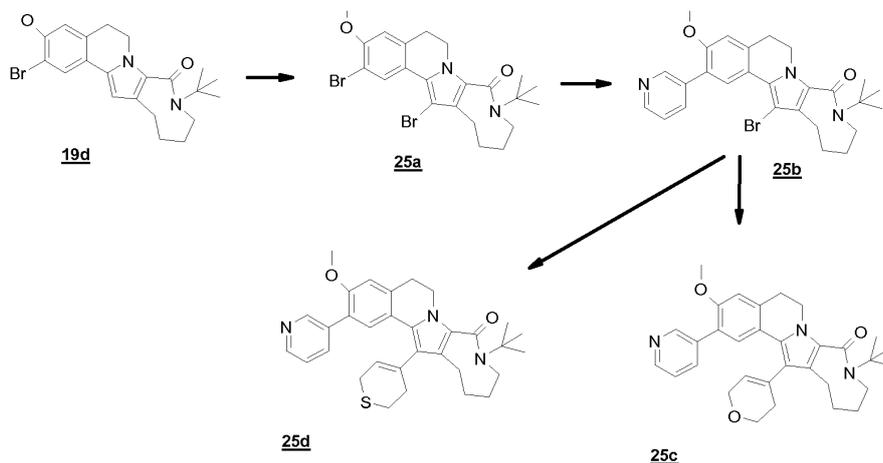
9-*tert*-butil-12,12-dimetil-3-metoxi-2-piridin-3-il-14-(2-tienil)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (24k)

5 Una solución de 31 mg de **24j**, 35 μ l de 2-(tributylestanilo)1-tiofeno, 10 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en 2 ml de tolueno, se calentó a 120 °C en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La reacción se aplicó en una columna de sílice usando un gradiente de tolueno / acetato de etilo como eluyente. Esto proporcionó 30 mg de **24k**.

10 El material se purificó adicionalmente en gel de sílice C18 de fase inversa, empleando un gradiente de acetonitrilo del 50 al 100 %. Las fracciones se combinaron, se concentraron y el residuo se trituró con pentano / éter, para proporcionar 15 mg de **24k** en forma de un material cristalino de color blanco. F_r: 0,35 (2/1 de tolueno/acetato de etilo);

15 Pf: 142-144 °C. CL-EM-IEN: [M+1] 540,20. RMN (CDCl₃) δ 8,48 (2 x m, 2, piridil-H), 7,62, 7,23 (2 x m, 2, piridil-H) 6,82, 6,89 (2 x s, 2, Ar-H), 6,92, 7,12, 7,42 (3 x m, 3, tienil-H), 0,80 (s a, 6, 2 x CH₃), 3,85 (s, 3, OCH₃), 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 4,25 (m a, 1, CH₂), 3,50 (m a, 2, CH₂), 3,10 (t, 2, CH₂), 2,50 (s, 2, CH₂), 3,30-3,60 (m a, 2, CH₂).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 6,41.

Ejemplo 25

20

9-*tert*-butil-2,14-dibromo-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (25a)

25 Una solución de 506 mg de **19d** en 4 ml de DMF se trató con 210 mg de NBS. La reacción se agitó durante 45 min, después se diluyó con agua y se agitó durante 15 min más. El precipitado de color blanco se filtró y se secó, para proporcionar 543 mg del dibromuro **25a**. RMN (CDCl₃) δ 8,55 y 6,77 (2 x s, 2, Ar-H), 4,43, 3,80, 3,50 (3 x m a, 4, 2 x CH₂), 3,91 (s, 3, OCH₃), 1,85 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 2,96 (m a, 2, CH₂), 2,63 (m a, 2, CH₂) 1,92 (m a, 2, CH₂), 1,68 (m a, 2, CH₂).

30

9-*tert*-butil-2-(3-piridil)-14-bromo-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (25b)

35 Una mezcla de 250 mg de **25a**, 72 mg de ácido piridin-3-borónico, 135 mg de K₂CO₃ y 5 ml de DME acuoso al 90 % desgasificado se calentó en una atmósfera de N₂ durante 16 h a 90 °C. Después, la reacción se enfrió y se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron, y el resto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano / acetato de etilo como eluyente). El producto aislado se trituró con éter dietílico, para proporcionar 183 mg de **25b**; RMN (CDCl₃) δ 8,85, 8,56, 7,91, y 7,35 (4 x m, 4, piridil-H), 8,37 y 6,87 (2 x s, 2, Ar-H), 4,45 y 3,40-3,90 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,05 (m a, 2, CH₂), 2,60 (m a, 2, CH₂), 1,90 y 1,70 (2 x m a, 4, 2 x CH₂), 1,58 (s, 9, *tert*-C₄H₉).

40

9-*tert*-butil-2-(3-piridil)-14-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (25c)

45 Una mezcla de 75 mg de **25b**, 37 mg de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 41 mg de K₂CO₃ y 17 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 3 ml de DMF desgasificada se calentó en una atmósfera de N₂ a 125 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y se diluyó con 15 ml de agua. El producto se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El resto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de heptano / acetona como eluyente). El producto aislado se trituró con éter dietílico, proporcionando 57 mg de **25c** cristalino de color blanco; Pf 208-210 °C. CL-EM-IEN: [M+1]

50

512,13. RMN (CDCl₃) δ 8,70, 8,58, 7,88 y 7,37 (4 x m, 4, piridin-H), 7,68 y 6,87 (2 x s, 2, Ar-H), 1,60 (s, 9, *tert*-C₄H₉), 3,87 (s, 3, OCH₃), 5,75 (m, 1, CH), 4,30 (m, 2, CH₂O), 4,70 (m a, 1, CH₂), 3,55 (m a, 1, CH), 3,85 (m a, 4, 2 x CH₂), 3,00 y 3,20 (2 x m a, 2, CH₂), 2,63 (m a, 2, CH₂), 2,35 (m, 2, CH₂), 1,70-2,05 (m a, 4, 2 x CH₂).

5 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,20.

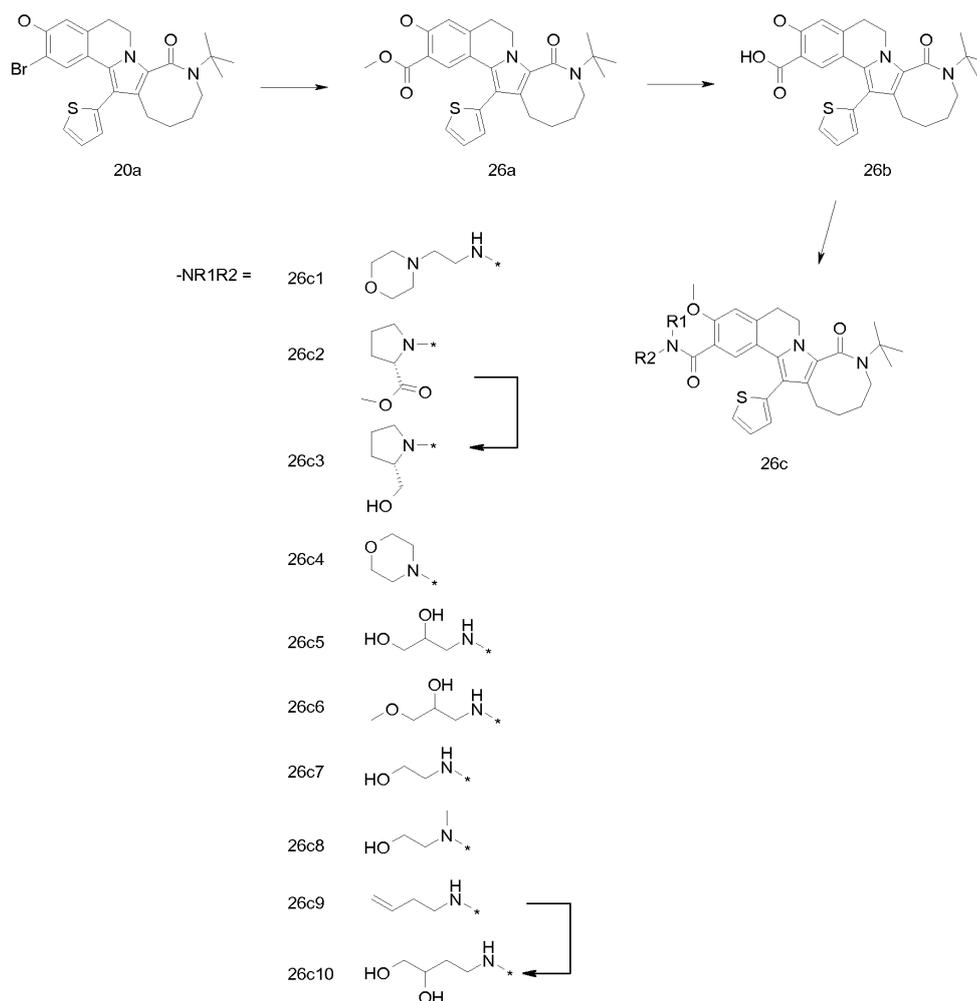
9-*tert*-butil-2-(3-piridil)-14-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (25d)

10 El compuesto **25d** se sintetizó de una manera similar a **25c**, partiendo de 40 mg de **25b** y 21,4 mg de 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para dar 1,4 mg del compuesto **25d**.

CL-EM-IEN: [M+1] 528,3

15 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,97.

Ejemplo 26



20 9-*tert*-butil-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin- 8(9H)-ona-2-carboxilato de metilo (26a)

25 A una solución desgasificada de 5,71 g de **20a**. 1,22 g de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 4,80 ml de trietilamina en 150 ml de DMF/metanol (2:1) se añadieron 0,719 g de Pd(II)OAc. La mezcla se desgasificó y se enjuagó con monóxido de carbono y después se agitó a 100 °C en una atmósfera de 2 bar de monóxido de carbono durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 50 ml de agua, 50 ml de salmuera, se secaron y se concentraron para dar 6,00 g de un aceite de color amarillo. La trituration con éter diisopropílico proporcionó 5,74 g de **26a** en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional en la etapa posterior.

30

EM-IEN: [M+1] 493,3

RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9H, *tert*-C₄H₉), 1,70, 1,82, 2,57 (m a, 6H, 3 x CH₂), 3,00, 3,14 (m a, 2 x 1H, CH₂), 3,56 (m a, 1H, CH₂), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (m a, 2 x 1H, CH₂ + CH₂), 3,88 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,64 (m a, 1H, CH₂), 6,78 (s, 1H, ArH), 6,93, 7,13, 7,40 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H), 7,52 (s, 1H, ArH).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 9,00.

ácido 9-*tert*-butil-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona-2-carboxílico (26b)

A una solución de 480 mg de **26a** en 10 ml de metanol se añadió una solución de 164 mg hidróxido potásico en 10 ml de agua. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h y después a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución 2 M de ácido cítrico en agua y se extrajo con 2 x 50 ml diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 460 mg del compuesto **26b**.

EM-IEN: [M+1] 479,09

RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9H, *tert*-C₄H₉), 1,73, 1,82, 2,57 (m a, 6H, 3 x CH₂), 3,04, 3,17 (m a, 2 x 1H, CH₂), 3,55 (m a, 1H, CH₂), 3,83 (m a, 2 x 1H, CH₂ + CH₂), 4,04 (s, 3H, OCH₃), 4,68 (m a, 1H, CH₂), 6,86 (s, 1H, ArH), 6,95, 7,17, 7,43 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H), 7,86 (s, 1H, ArH), 10,38 (s a, 1H, CO₂H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,35

9-*tert*-butil-3-metoxi- N²-(2-morfolinoetil)-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona-2-carboxamida (26c1)

Método general

A una solución de 440 mg **26b** en 5 ml DMF se añadieron 0,111 ml de *N*-metilmorfolina, 137 mg 1-hidroxibenzotiazol (HOBt) y 194 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió en una mezcla de agua/acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 2 x agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se agitó con éter dietílico y el sólido se filtró para dar 400 mg del éster de HOBt en forma de un sólido de color amarillo.

Se disolvieron 25 mg del éster de HOBt en bruto en 2 ml de cloruro de metileno y 14 µl de diisopropiletilamina (DIPEA) y se añadieron 11 µl de *N*-(2-aminoetil)morfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se lavó con 2 x agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 de fase inversa para dar 6,3 mg de compuesto **26c1**.

EM-IEN: [M+1] 591,15.

RMN (DMSO-d₆) δ 1,52 (s, 9H, *tert*-C₄H₉), 1,71, 1,75 (m a, 4H, 2 x CH₂), 2,42 (m a, 8H, 4 x CH₂), 3,04 (m a, CH₂), 3,30 (t a, 2H, CH₂), 3,56 (m a, 1H, CH₂), 3,60 (t a, 4H, 2 x CH₂O), 3,68 (m a, 1H, CH₂), 3,75 (m a, 1H, CH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,40 (m a, 1H, CH₂), 7,07 (s, 1H, ArH), 6,93, 7,13, 7,35 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H), 7,66 (s, 1H, ArH), 8,17 (t a, 1H, NH).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,75.

éster metílico de (S)-9-*tert*-butil-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona-2-carbonil(1-pirrolidinil-2-carboxilato) (26c2)

Se preparó de forma similar al compuesto **26c1**.

EM-IEN: [M+1] 590,13

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,43.

(S)-9-*tert*-butil-3-metoxi-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinilcarbonil)-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidrazino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (26c3)

A una solución de 23,1 mg de **26c2** en 2 ml cloruro de metileno se añadieron 0,157 mmol de borohidruro de litio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con 2 x agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 de fase inversa para dar 10,4 mg del compuesto **26c3**.

EM-IEN: [M+1] 562,4.

RMN (CDCl₃) δ 1,59 (s, 9H, *terc*-C₄H₉), 1,67, 1,76, 1,87, 2,09 (4 x m a, 8H, 4 x CH₂), 2,54 (m a, 2H, CH₂), 2,96, 3,04 (m a, 2 x 1H, CH₂), 3,17 (m a, 2H, CH₂), 3,54 (m, 2 x 1H, CH₂ + CH₂), 3,77 (m a, 2 x 1H, CH₂ + CH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (m a, 1H, CH₂), 4,25 (m a, 1H, CH₂), 4,70 (m a, 2 x 1H, CH₂ + OH), 6,76 (s, 1H, ArH), 6,85 (s, 1H, ArH), 6,91, 7,08, 7,34 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,56.

10 9-*terc*-butil-3-metoxi-2-(4-morfolinilcarbonil)-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (26c4)

Se preparó de forma similar al compuesto **26c1**.

15 EM-IEN: [M+1] 548,2.

RMN (CDCl₃) δ 1,60 (s, 9H, *terc*-C₄H₉), 1,73, 1,88, (2 x m a, 4H, 2 x CH₂), 2,52 (m a, 2H, CH₂), 2,95, 3,15, 3,40, 3,56, 3,76 (m a, 9H, 4 x CH₂ + CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,76 (m a, 1H, CH₂), 6,76 (s, 1H, ArH), 6,86 (s, 1H, ArH), 6,89, 7,08, 7,35 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H).

20 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,01.

25 9-*terc*-butil-3-metoxi-2-(2,3-dihidroxi-1-propilaminocarbonil)-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (26c5)

Se preparó de forma similar al compuesto **26c1**.

EM-IEN: [M+1] 552,08

30 RMN (CDCl₃) δ 1,59 (s, 9H, *terc*-C₄H₉), 1,74, 1,87, (2 x m a, 4H, 2 x CH₂), 2,56 (m a, 2H, CH₂), 3,00, 3,08, 3,18, 3,53, 3,77, 3,86 (m a, 11H, 4 x CH₂ + CH₂ + 2x OH), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 4,66 (m a, 1H, CH₂), 6,78 (s, 1H, ArH), 6,95, 7,17, 7,43 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H), 7,87 (s, 1H, ArH), 7,96 (t a, 1H, NH).

35 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 9,06.

40 9-*terc*-butil-3-metoxi-2-(2-hidroxi-3-metoxi-1-propilaminocarbonil)-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (26c6)

Se preparó de forma similar al compuesto **26c1**.

EM-IEN: [M+1] 566,11

45 RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9H, *terc*-C₄H₉), 1,74, 1,88, (2 x m a, 4H, 2 x CH₂), 2,56 (m a, 2H, CH₂), 3,00, 3,15, 3,28-3,43, 3,55, 3,64, 3,82, 3,92 (m a, 11H, 4 x CH₂ + CH₂ + 2x OH), 3,37 (s, 3H, OCH₃), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 4,65 (m a, 1H, CH₂), 6,78 (s, 1H, ArH), 6,95, 7,17, 7,43 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H), 7,90 (s, 1H, ArH), 8,03 (t a, 1H, NH).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,97.

50 9-*terc*-butil-2-(2-hidroxi-etilaminocarbonil)-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (26c7)

Se preparó de forma similar al compuesto **26c1**.

EM-IEN: [M+1] 522,2.

55 RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9H, *terc*-C₄H₉), 1,74, 1,85, (2 x m a, 4H, 2 x CH₂), 2,56 (m a, 2H, CH₂), 2,76, 3,00, 3,15, 3,55, 3,75, 3,84 (m a, 10H, 4 x CH₂ + CH₂ + OH), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,64 (m a, 1H, CH₂), 6,78 (s, 1H, ArH), 6,95, 7,17, 7,43 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H), 7,92 (s, 1H, ArH), 8,04 (t a, 1H, NH).

60 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 9,37.

65 9-*terc*-butil-2-(N-2-hidroxi-etil,N-metilaminocarbonil)-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidrazino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (26c8)

Se preparó de forma similar al compuesto **26c1**.

EM-IEN: [M+1] 536,2.

RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9H, *tert*-C₄H₉), 1,74, 1,85, (2 x m a, 4H, 2 x CH₂), 2,55 (m a, 2H, CH₂), 2,77 (s, 3H, NCH₃), 2,97, 3,15 (m, 2 x 1H, 2 x CH₂), 3,56 (m a, 1H, CH₂), 3,62 (m, 2H, CH₂N), 3,79 (m a, 4H, CH₂ + 2x CH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,66 (m a, 1H, CH₂), 4,77 (s a, 1H, OH), 6,75 (a, 1H, ArH), 6,84 (s a, 1H, ArH), 6,90, 7,08, 7,35 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,27.

10 9-*tert*-butil-2-(4-butenilaminocarbonil)-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (26c9)

Se preparó de forma similar al compuesto **26c1**.

15 EM-IEN: [M+1] 532,2

RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9H, *tert*-C₄H₉), 1,74, 1,86, 2,29, 2,56 (m a, 8H, 4 x CH₂), 2,99, 3,13 (m a, 2 x 1H, CH₂), 3,46 (m, 2H, CH₂), 3,54 (m a, 1H, CH₂), 3,82 (m a, 2 x 1H, CH₂ + CH₂), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,64 (m a, 1H, CH₂), 5,12 (2 x m, 2H, CH₂), 5,80 (m, 1H, =CH), 6,77 (s, 1H, ArH), 6,96, 7,18, 7,44 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H), 7,72 (t a, 1H, NH), 7,93 (s, 1H, ArH).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 9,33.

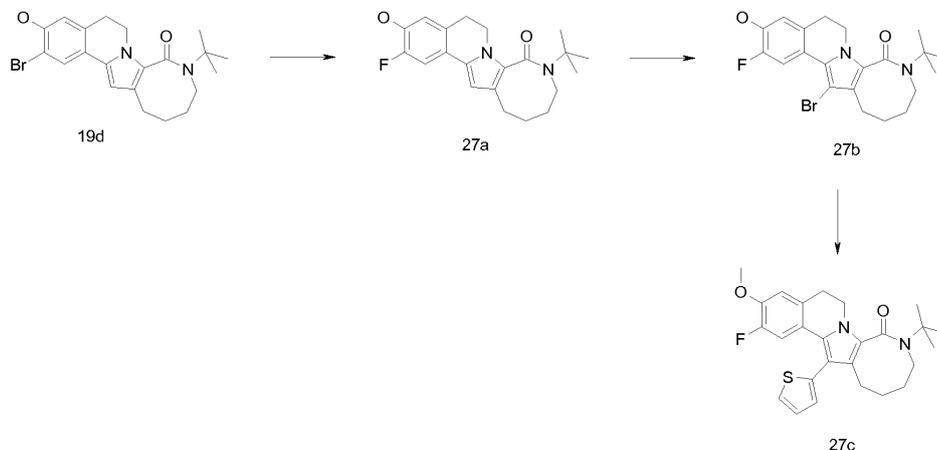
25 9-*tert*-butil-2-(3,4-dihidroxi-butilaminocarbonil)-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona 26c10

A una solución de 50 mg de **26c9** en una mezcla de 11 ml de acetona/etanol/agua (5:5:1) se añadieron 23 mg de N-óxido de 4-metil-morfolina y 59,8 mg de tetraóxido de osmio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 10 ml más de etanol y la mezcla se agitó durante 16 h más. Después, se añadió una solución al 10 % de KHSO₄ en agua y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NH₄Cl, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de 4 g de sílice SPE y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en una columna C18 de fase inversa para dar 17,4 mg del compuesto **26c10**.

EM-IEN: [M+1] 566,23.

RMN (CDCl₃) δ 1,57 (s, 9H, *tert*-C₄H₉), 1,62, 1,75, 1,86, 2,23, 2,56 (m a, 8H, 4 x CH₂), 3,00, 3,13 (m a, 2 x 1H, CH₂), 3,23 (m, 2H, CH₂N), 3,47 (m, 1H, CHOH), 3,58 (m a, 3 x 1H, CH₂ + CH₂OH + OH), 3,83 (m a, 3 x 1H, CH₂ CH₂ + CH₂OH), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,32 (s a, 1H, OH), 4,66 (m a, 1H, CH₂), 6,77 (s, 1H, ArH), 6,95, 7,16, 7,43 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H), 7,83 (m a, 1H, NH), 7,86 (s, 1H, ArH), hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,71.

Ejemplo 27



45 9-*tert*-butil-2-fluoro-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (27a)

A una solución enfriada (-60 °C) de 800 mg de **19d** en 10 ml de THF se añadieron 2,04 mmol de *n*-butillitio. Después de agitar a -60 °C durante 30 min, se añadieron 877 mg de *N*-fluorobencenosulfonimida. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con 2 x acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice para proporcionar un aceite, que se cicló en heptano/éter diisopropílico para dar 340 mg del compuesto de **27a** en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM-IEN: [M+1] 371,17.

5 14-bromo-9-*tert*-butil-2-fluoro-3-metoxi-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (27b)

10 A una solución de 250 mg de **27a** en 7 ml dimetilformamida se añadieron 120 mg de N-bromosuccinimida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con 2 x acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se trituró con heptano/éter diisopropílico (1:1) para proporcionar 230 mg de **27b** en forma de un sólido de color blanco.

15 EM-IEN: [M+1] 449,04 / 451,02.

9-*tert*-butil-2-fluoro-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (27c)

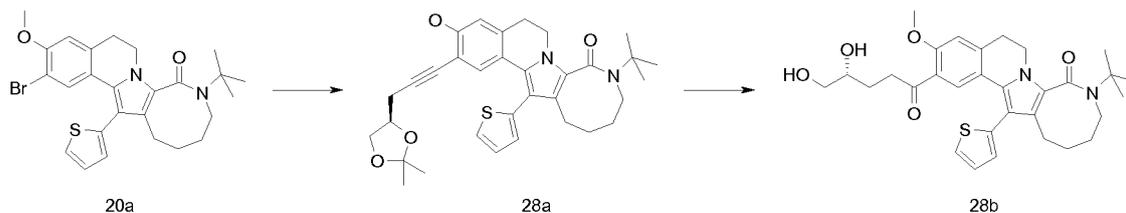
20 A una solución desgasificada de 50 mg de **27b** y 62,3 mg de 2-(tributylestanil)tiofeno en 3 ml tolueno se añadieron 12,9 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y después se trituró con éter diisopropílico/pentano (1:1) para dar 38 mg de **27c** en forma de un sólido de color amarillo.

25 EM-IEN: [M+1] 453,11.

RMN (CDCl₃) δ 1,58 (s, 9H, *tert*-C₄H₉), 1,72, 1,86, 2,53 (m a, 6H, 3 x CH₂), 2,93, 3,07 (m a, 2 x 1H, CH₂), 3,54 (m a, 1H, CH₂), 3,80 (m a, 2 x 1H, CH₂ + CH₂), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,61 (m a, 1H, CH₂), 6,75 (d, J = 13 Hz, 1H, ArH), 6,77 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH), 6,91, 7,12, 7,38 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H).

30 hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 7,52.

Ejemplo de referencia 28



(R)-9-*tert*-butil-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-inil)-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (28a)

40 A una suspensión de 30 mg de **20a** en 0,4 ml de diisopropilamina se añadieron 6,8 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 2,2 mg de cloruro de cobre (I) y 12,3 mg de (R)-2,2-dimetil-4-(prop-2-inil)-1,3-dioxolano. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C, en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar 47 mg de **28a**.

45 EM-IEN: [M+1] 573,18.

(R)-9-*tert*-butil-2-(4,5-dihroxipentanoil)-3-metoxi-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8(9H)-ona (28b)

50 Una solución de 40 mg de **28a** en 1 ml de ácido acético al 80 % se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua y la mezcla se hizo alcalina con amoniaco. La mezcla se extrajo con 2 x acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 de fase inversa para dar 8,8 mg del compuesto **28b**.

55 EM-IEN: [M+1] 551,3.

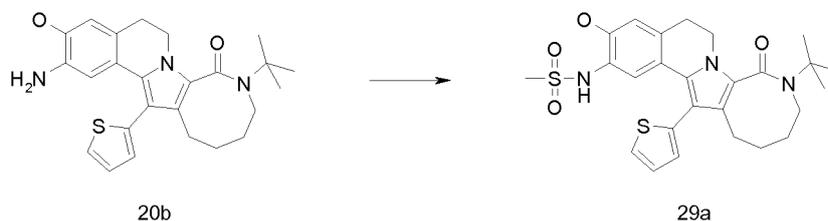
RMN (CDCl₃) δ 1,62 (s, 9H, *tert*-C₄H₉), 1,68 (m a, 2H, CH₂), 1,80 (m, 1H, CH₂), 1,92 (m a, 2H, CH₂), 2,07 (m, 1H, CH₂), 2,58 (m a, 2H, CH₂), 2,91 (m, 2H, CH₂C=O), 3,03, 3,17 (m a, 2 x 1H, CH₂), 3,45 (m, 1H, CHOH), 3,56 (m a, 1H,

CH₂), 3,63 (m, 1H, CH₂), 3,67 (a, 1H, OH), 3,85 (m a, 3 x 1H, CH₂ + CH₂ + OH), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (m, 1H, CH₂), 4,68 (m a, 1H, CH₂), 6,82 (s, 1H, ArH), 6,96, 7,17, 7,44 (3 x m, 3H, 3 x tiofeno-H), 7,45 (s, 1H, ArH).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,58.

5

Ejemplo 29



10 9-*tert*-butil-3-metoxi-2-(metilsulfonamido)-14-(tiofen-2-il)-5,6,10,11,12,13-hexahidroazocino[4',3':4,5]pirrolo-[2,1-*a*]isoquinolin-8(9H)-ona (29a)

15 A una solución de 12,5 mg de **20b** en 2 ml de cloruro de metileno se añadieron 3,2 µl de cloruro de metanosulfonilo y 9,2 µl de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 de fase inversa para dar 1,8 mg del compuesto **29a**.

EM-IEN: [M+1] 528,2.

20 RMN (CDCl₃) δ 1,59 (s, 9H, *tert*-C₄H₉), 1,76, 1,88 (m a, 4H, 2 x CH₂), 2,53 (m a, 2H, CH₂), 2,97, 3,17 (m a, 2x 1H, 2x CH₂), 3,27 (m a, 3H, SO₂CH₃), 3,55 (m a, 1H, CH₂), 3,78 (m, 2H, 2 x CH₂), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,71 (m a, 1H, CH₂), 6,83 (s, 1H, ArH), 6,92 (s, 1H, ArH), 6,95, 7,09, 7,34 (3 x m, 3H, 3x tiofeno-H).

hFSHRago (CHO luc) pCE₅₀ = 8,71

25

Ejemplo 30

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

30 Se determinó la actividad agonista de los compuestos en el receptor de la FSH humana en células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de forma estable con el receptor de la 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 al receptor de FSH acoplado a proteína G dará lugar a un aumento de AMPc, que a su vez inducirá una transactivación aumentada del indicador de luciferasa. Las células se incubaron (7.500

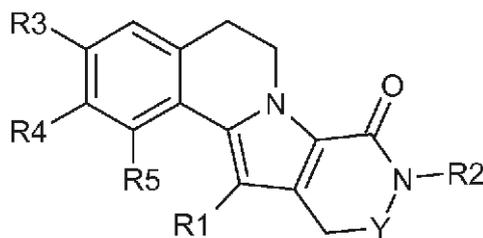
35 células/pocillo de una placa de 384 pocillos) en medio esencial mínimo de Dulbecco modificado con F12, (Invitrogen), complementado con 1 µg/ml de insulina bovina, 5 µg/ml de apotransferrina humana, 80 U/ml de penicilina G y 80 µg/ml de estreptomycin con los compuestos de ensayo (concentración entre 0,0316 nM y 10,0 µM) por duplicado en una atmósfera humidificada (95 %) de CO₂ al 5-7 % y 37 °C. La concentración final de DMSO fue del 1 %. Después de 4 horas de incubación, se dejó que las placas se ajustaran a la temperatura ambiente durante 1

40 hora. Después, se añadió una solución de LucLite (PerkinElmer) a los pocillos y se permitió la lisis de las células durante al menos 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se midió la actividad de la luciferasa en un contador de luminiscencia. La señal se expresa como recuentos por segundo (rps). La CE₅₀ (concentración del compuesto de ensayo que obtiene el medio máximo (50 %) de la estimulación de luciferasa en comparación con el efecto alcanzable máximo del compuesto) y los valores de eficacia (efecto máximo del compuesto de ensayo como porcentaje del efecto máximo de la FSH humana recombinante) de los compuestos se determinaron utilizando el

45 programa informático MathIQ (versión 2.0, ID Business Solutions Limited). Los datos de pCE₅₀ (pCE₅₀ es -logCE₅₀) se indican en los ejemplos de síntesis.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina condensado en anillo de acuerdo con la fórmula I



Fórmula I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R1 es fenilo, heteroarilo (C2-5), cicloalquilo (C3-6), alquilo (C1-6), heterocicloalquilo (C2-5) o heterocicloalqueno (C2-5), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C1-3) o halógeno; o

R1 es halógeno;

10 R2 es H o alquilo (C1-4);

R3 es hidroxilo, alcoxi (C1-3); alquiltio (C1-3) o alquilo (C1-4);

R4 es heteroarilo (C1-5), heterocicloalquilo (C2-5) o heterocicloalqueno (C2-5), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, ciano, halógeno, alcoxi (C1-3) o alquilo (C1-6), estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo o flúor; o

15 R4 es halógeno, nitro, ciano, amino, ácido carboxílico o N-hidroxi-imidamida; o

R4 es alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), cicloalquilo (C3-6), alcoxi (C1-6), alquiltio (C1-6), alquil-

(C1-6) OC(O)alquilo (C1-6), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo, ciano o flúor; o

R4 es -NH(CO)R6, -NHSO₂R6, -NHR6, -C(O)N(R7)R8, -C(O)OR6, -S(O)R6 o -SO₂R6;

R5 es H o halógeno;

20 R6 es alquilo (C1-6), alqueno (C2-6) o heteroarilo (C2-5), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), hidroxilo o halógeno; o

R6 es (di)[alquil (C1-4)]amino-alquilo (1-4C), (di)[alquil (C1-4)]aminoC(O)alquilo (C1-4) o heterocicloalquil (C2-5)-alquilo (C1-4), estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C1-4), oxo,

hidroxilo, flúor o (di)[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4);

25 Y es un enlace, Y es (CH₂)_n o Y es X(CH₂)_m, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno en los grupos (CH₂)_n o (CH₂)_m en Y puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C1-3), flúor o hidroxilo;

X es O, S o NR₉;

R7 es H o alquilo (C1-6), opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

30 R8 es H o alquilo (C1-6), alqueno (C1-6) o heteroarilo (C2-5), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), hidroxilo o halógeno; o

R8 es heterocicloalquil (C2-5)-alquilo (C1-4), estando el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4) o (di)[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4); o

R7 y R8 pueden formar, junto con el nitrógeno de interconexión, un grupo heterocicloalquilo (2-5), opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxycarbonilo (C1-6) o alquilo (C1-6), estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido

35 con uno o más hidroxilo o flúor;

R9 es hidrógeno o R10-carbonilo;

R10 es alquilo (C1-3), opcionalmente sustituido con halógeno;

n es 0-4;

m es 2 o 3.

40 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R4 es heteroarilo (C1-5), opcionalmente sustituido con alquilo (C1-3) o halógeno; o R4 es nitro, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquiltio (C1-6) o -NH(CO)R6.

45 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R5 es H.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que R6 es alquilo (C1-3).

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R3 es alcoxi (C1-3).

50 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Y es (CH₂)_n o Y es X(CH₂)_m, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en los grupos (CH₂)_n o (CH₂)_m en Y puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C1-3).

55 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Y es (CH₂)₃.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que Y es $X(\text{CH}_2)_2$.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R1 es tienilo o tiazolilo.
- 5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos de fertilidad.
- 10 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que además comprende al menos un agente terapéuticamente activo adicional.
- 15 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en terapia.
14. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de fertilidad.