

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**No. 10-131510- -00002-0000**Fecha: 2011-07-01 16:40:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 300

Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 301

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**1****SOLICITUD DE:**☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

2**SOLICITANTE****Nombre:** DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de
Japón.**Dirección:** 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku,
Tokyo 103-8426,
Japón**Domicilio:** Tokyo,
Japón**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐**Número:** _____**3****REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** Luz Clemencia de PAEZ**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11 **Fax:** 217 92 11**E-mail:** cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACION**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐**Número:** 35.456.344 TP 23.555**4****Número de expediente:** 10.131.510**5****Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Presento nuevos capítulos descriptivo modificado y reivindicatorio compuesto por 19
reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas
nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente
presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y
se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la
presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

6**Comprobante de pago No.** 11-0035380**Fecha:** 15 de abril de 2011

7

Anexos



Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.



Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luiz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

SCT

DERIVADO DE TETRAHIDROISOQUINOLINA NOVEDOSO

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un compuesto o a una sal
farmacológicamente aceptable del mismo que tiene una estructura química
particular que tiene un excelente efecto inhibidor de la acilcoenzima A:
diacilglicerol aciltransferasa (Acyl-CoA: diacilglicerol aciltransferasa, en lo
siguiente, también referida como DGAT-por sus siglas en inglés) y un
10 excelente efecto supresor de la alimentación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La adiposidad es una condición de tener un peso corporal
15 significativamente mayor de lo normal como resultado de la acumulación de
grasas neutras (triacilglicerol o triglicérido, en lo siguiente referido también
como TG) en las células grasas debido a una ingesta energética continua en
exceso en comparación con el gasto energético (Documento No de Patente
1). La adiposidad lleva a enfermedades relacionadas con el estilo de vida (por
20 ejemplo, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, hipertensión, y
arterioesclerosis), trastorno cerebrovascular, enfermedad de la arteria
coronaria, anormalidad respiratoria, dolor de la espalda baja, osteoartritis de
rodilla, gota, colelitiasis, y así sucesivamente. La adiposidad con una

complicación de estas enfermedades o la adiposidad que puede después llevar a dicha complicación es definida como obesidad y es tratada como una enfermedad.

Más aún, en años recientes, la obesidad ha demostrado ser una
5 de las principales causas de una enfermedad relacionada con el estilo de vida denominada síndrome metabólico (Documento No de Patente 2). Ha sido reportado que en individuos con obesidad, los ácidos grasos y factores tales como el TNF- α se liberan de las grasas viscerales acumuladas, e inducen a la resistencia a la insulina en los músculos esqueléticos, en el hígado, y en el
10 tejido graso mientras que facilita la síntesis de las grasas neutras en el hígado, resultando en la hiperlipidemia. Además, un incremento en la concentración de insulina en el suero inducida por la resistencia a la insulina incrementa la resistencia vascular periférica vía la reabsorción renal incrementada de iones Na y la activación de los nervios simpáticos,
15 provocando hipertensión. Se piensa que la hiperlipidemia, la diabetes, y la hipertensión provocadas por la obesidad también activan la angiopatía tal como trastorno cerebrovascular o la enfermedad de la arteria coronaria por arterioesclerosis, resultando en condiciones clínicas graves, que amenazan la vida.

20 Actualmente, la terapia con fármacos ha sido practicada en la obesidad con base en las provisiones de cada país, y se prescriben anoréxicos que actúan centralmente tal como mazindol (Documento No de Patente 3) y sibutramina (Documento No de Patente 4) e inhibidores de

absorción de lípidos tal como el inhibidor de lipasa pancreática orlistat, principalmente con el fin de controlar la ingesta de calorías. Estos fármacos ofrecen baja satisfacción con el tratamiento, aunque alcanzan algunos efectos terapéuticos. Los anoréxicos que actúan centralmente tienen efectos
5 adversos, tales como sequedad de la boca, estreñimiento, molestias gástricas, y en algunos casos, alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales. El orlistat (Documento No de Patente 5) puede provocar efectos adversos en el tracto gastrointestinal, tales como diarrea, incontinencia, esteatorrea, y flatos. En consecuencia, existe una necesidad para el desarrollo de fármacos más
10 potentes con menos efectos adversos. Bajo tales circunstancias, se ha conducido investigación y desarrollo activo con el objetivo de desarrollar fármacos anti-obesidad novedosos, la mayoría de los cuales son anoréxicos.

Los animales y las plantas almacenan lípidos como TG insolubles y producen energía al catabolizar los TG de acuerdo a las
15 necesidades. Los TG tomados de los alimentos se hidrolizan en ácidos grasos libres y monoacilglicerol en el lumen del intestino delgado mediante la acción del ácido biliar y la lipasa pancreática. Las micelas compuestas de ácido graso libre, monoacilglicerol, y ácido biliar son absorbidas en las células epiteliales del intestino delgado en las cuales los TG son entonces re-sintetizados en el
20 retículo endoplasmático mediante la acción de la acil-coenzima A sintetasa (en lo siguiente, referida como ACS), acil-coenzima A: monoacilgliceril aciltransferasa, y DGAT. Los TG se combinan con fosfolípidos, colesterol y apolipoproteína y se secretan en la forma de quilomicrón en los vasos

linfáticos en el estómago e intestino. Los TG luego son secretados dentro de la sangre a través del tronco linfático y se transfiere a la periferia para uso. Por otro lado, los TG también se sintetizan en tejido graso a partir de glicerol 3-fosfato y ácido graso libre mediante la acción de ACS, glicerol 3-fosfato aciltransferasa, ácido lisofosfatídico aciltransferasa, y DGAT (Documento No de Patente 6). Entonces, los TG ingeridos en exceso se acumulan en el tejido graso, resultando en la obesidad.

La DGAT, una enzima intracelular encontrada en el retículo endoplasmático, cataliza la reacción más importante en la etapa final en la trayectoria de la síntesis de TG, es decir, la reacción de los grupos de tranferencia de acilo de la acil-coenzima A a la posición 3 del 1,2-diacilglicerol (Documento No de Patente 7 a 9). Ha sido reportado que la DGAT tiene dos isoenzimas DGAT1 (Documento No de Patente 10) y DGAT2 (Documento No de Patente 11). Ya que DGAT 1 y DGAT2 son altamente expresadas en el intestino delgado y tejido graso y en el hígado y tejido graso, respectivamente, se cree que la DGAT1 está involucrada principalmente en la absorción de grasa del intestino delgado y la acumulación de grasa en el tejido graso y que la DGAT2 está involucrada principalmente en la síntesis de TG o secreción de la VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) en el hígado y la acumulación de grasa en el tejido graso. Aunque la diferencia entre las funciones de la DGAT1 y DGAT2 no han sido elucidadas completamente aún, se ha sugerido la asociación de la DGAT con la obesidad, metabolismo de lípidos, metabolismo de glucosa, y similares (Documento No de Patente 12). La DGAT es una

enzima clave para la síntesis de TG en las células epiteliales gastrointestinales y en el tejido graso. Los fármacos que inhiben la DGAT suprimen la síntesis de TG y entonces suprimen la absorción de grasa en el tracto gastrointestinal y la acumulación de grasa en el tejido graso. En consecuencia, se espera que dichos fármacos sean útiles como agentes terapéuticos o preventivos para, por ejemplo, la adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica, o hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica, hipertensión, arteriosclerosis, trastorno cerebrovascular, o enfermedad de la arteria coronaria provocadas por la obesidad (Documentos No de Patente 13 a 17).

Los anoréxicos regulan directa o indirectamente al sistema de control del apetito, y sus mecanismos de acción se clasifican ampliamente en acciones centrales y periféricas. Los anoréxicos que actúan centralmente suprimen directamente el apetito a través de su acción en el sistema neuronal hipotálamico que contiene los centros de alimentación y saciedad o en el sistema neuronal monoaminérgico en el cerebro que regula éste sistema neuroanl hipotalámico. Por el otro lado, los anoréxicos que actúan periféricamente suprimen indirectamente el apetito a través de su acción en el mecanismo para detectar y transmitir información acerca de la ingesta nutritiva de las dietas o la acumulación de exceso de energía.

En años recientes, el mecanismo se ha incrementado de manera evidente, en el cual, por ejemplo, la hormona gastrointestinal (CCK, GLP-1, PYY, etc.) (Documento No de Patente 18) secretada en relación directa con la digestión y absorción de alimentos, o leptina (Documento No de Patente 19) secretada de células grasas en respuesta a la cantidad de energía acumulada (cantidad de grasas) transporta señales hormonales o neuronales que regulan el apetito desde el sistema nervioso periférico al central. Se espera que los anoréxicos novedosos asociados con estas señales periféricas sirvan como fármacos anti-obesidad más efectivos con menos reacciones adversas.

El Documento de Patente 1 describe compuestos estructuralmente similares a los compuestos de la presente invención. Este documento describe compuestos que comprenden dos grupos fenilo sustituidos unidos vía enlaces urea y amida o vía enlaces urea y éster con un anillo de tetrahydroisoquinolina, y el uso del mismo como un inhibidor de DGAT. Más aún, el Documento de Patente 2 describe el uso de estos compuestos como un supresor de la alimentación. No obstante, estos documentos de patente meramente describen compuestos en donde un átomo de nitrógeno en el anillo de tetrahydroisoquinolina es sustituido por un grupo fenilo sustituido vía un enlace amida o éster. Por el otro lado, en los compuestos de la presente invención, un átomo de nitrógeno o un anillo de tetrahydroisoquinolina es sustituido por un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo vía un enlace éster o similar.

Además, son conocidos algunos compuestos que tienen un efecto inhibidor de la DGAT. No obstante, todos difieren de los compuestos de la presente invención en sus estructuras (por ejemplo, los Documentos de Patente 3, 4, y 5 y los Documentos No de Patente 20 a 24). También, son conocidos algunos compuestos que tienen un efecto supresor de la alimentación. No obstante, todos difieren de los compuestos de la presente invención en sus estructuras (véase por ejemplo, los Documentos de Patente 6 y 7).

Documento de Patente 1: US No. 2007/0249620.

Documento de Patente 2: Publicación Internacional No. WO2007/074753 Panfleto.

Documento de Patente 3: Patente Japonesa Abierta al Público No. 2007-131584.

Documento de Patente 4: Publicación Internacional No. WO2006/019020 Panfleto.

Documento de Patente 5: Patente Japonesa Abierta al Público No. 2002-306199.

Documento de Patente 6: Publicación Internacional No. WO2005/072740 Panfleto.

Documento de Patente 7: EP No. 1411881

Documento No de Patente 1: Eiji Itagaki, "STEP series, Metabolism, Endocrinology", KAIBASHOBO, LTD. 1st ed., 1998, p. 105.

Documento No de Patente 2: Zimmet, P. et al., Nature, 2001, vol. 414, p. 782-787.

Documento No de Patente 3: Engstrom, R. G. et al., Arch. Intern. Farmacodyn., 1975, vol. 214, p. 308-321.

5 Documento No de Patente 4: Bray, G. A. et al., Obes. Res., 1996, vol. 4, p. 263-270.

Documento No de Patente 5: Davidson, M. H. et al., The Journal of the American Medical Association, 1999, vol. 281, p. 235-242.

10 Documento No de Patente 6: Coleman, R., Bell, R., J. Biol. Chem., 1976, vol. 251, p. 4537-4543.

Documento No de Patente 7: Coleman, R., Methods in Enzymology, 1992, vol. 209, p. 98-104.

Documento No de Patente 8: Lehner, R., Kuksis, A., Prog. Lipid Res., 1996, vol. 35, p. 169-201.

15 Documento No de Patente 9: R. Bell., Ann. Rev. Biochem., 1980, vol. 49, p. 459-487.

Documento No de Patente 10: Cases, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1998, vol. 95, p. 13018-13023.

20 Documento No de Patente 11: Cases, S. et al., J. Biol. Chem., 2001, vol. 276, p. 38870-38876.

Documento No de Patente 12: Coleman, R. A., Lee, D. P., Progress in Lipid Research, 2004, vol. 43, p. 134-176.

Documento No de Patente 13: Smith, S. J. et al., Nat. Genet., 2000, vol. 25, p. 87-90.

Documento No de Patente 14: Chen, H. C., J. Clin. Invest., 2002, vol. 109, p. 1049-1055.

5 Documento No de Patente 15: Buhman, K. K., J. Biol. Chem., 2002, vol. 277, p. 25474-25479.

Non-Documento de Patente 16: Gaziano, J., et al., Circulation, 1997, vol. 96, p. 2520-2525.

Documento No de Patente 17: Yamaguchi, K. et al., Hepatology, 10 2008, vol. 47, p. 625-635.

Documento No de Patente 18: Strader, A. D. et al., Gastroenterology, 2005, vol. 128, p. 175-191.

Documento No de Patente 19: Campfield, L. A. et al., Science, 1995, vol. 269, p. 546-549.

15 Documento No de Patente 20: Tomoda, H. et al., J. Antibiot. (Tokyo), 1995, vol. 48, p. 937-941.

Documento No de Patente 21: Yang, D. J. et al., J. Antibiot. (Tokyo), 1996, vol. 49, p. 223-229.

Documento No de Patente 22: Tomoda, H. et al., J. Antibiot. 20 (Tokyo), 1999, vol. 52, p. 689-694.

Documento No de Patente 23: Tabata, N. et al., Phytochemistry, 1997, vol. 46, p. 683-687.

Documento No de Patente 24: Gang Zhao et al., J. Med. Chem., 2008, vol. 51, p. 380-383.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

Problemas que se resuelven con la invención

Los presentes inventores han realizado estudios diligentes para los compuestos que tienen un efecto inhibidor de la DGAT y un efecto supresor de la alimentación y en consecuencia encontraron que los compuestos que tienen una estructura química particular tienen un excelente efecto inhibidor de la DGAT, particularmente, un alto efecto inhibidor contra la DGAT1. Los presentes inventores también encontraron que estos compuestos tienen un excelente efecto supresor de la alimentación. Los presentes inventores han encontrado además que estos compuestos son útiles como un ingrediente activo para agentes farmacéuticos destinados a la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética, cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, y bulimia, o

10
15
20

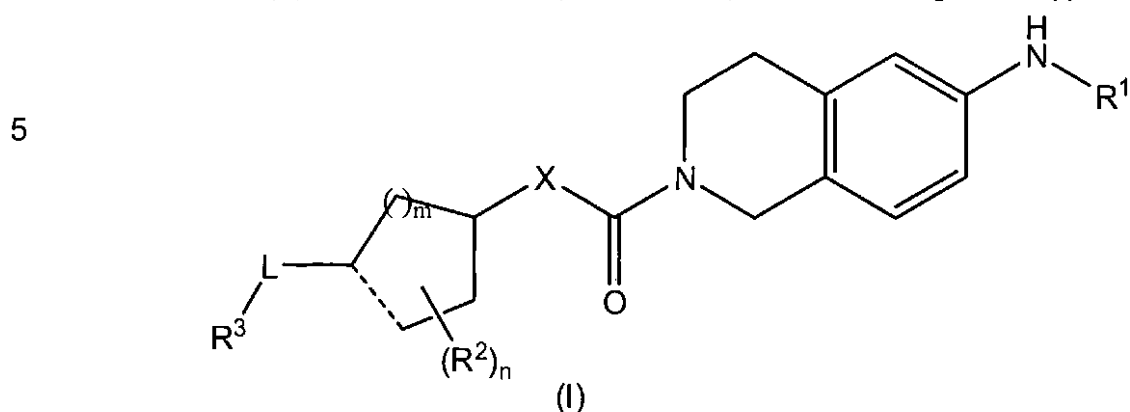
como un ingrediente activo para agentes farmacéuticos destinados para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, 5 complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad 10 de la arteria coronaria, hígado graso, anormalidades respiratorias, dolor de la espalda baja, osteoartritis de rodilla, gota, y colelitiasis provocada por la obesidad.

Además, los presentes inventores han encontrado que estos compuestos también son excelentes en términos de una alta seguridad, efecto 15 duradero a largo plazo, baja transferencia dentro del sistema nervioso central, y alta selectividad enzimática. Con base en estos hallazgos, la presente invención ha sido completada.

Medios para resolver el problema

La presente invención se refiere a;

(1) Un compuesto representado por la fórmula general (I):



10 [en donde

R^1 representa un grupo fenilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo heteroarilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo benzoxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo benzotiazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo aminocarbonilo (alquilo de C_1-C_6 que puede estar monosustituido con un grupo cicloalquilo), un grupo aminocarbonilo (cicloalquilo de C_3-C_6) o un grupo adamantilaminocarbonilo;

15

20

R^2 independientemente representa un grupo alquilo de C_1-C_6 ;

R^3 representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de Grupo A de Sustituyentes, un grupo representado por la fórmula $-C(=O)-O-R^4$ o un grupo representado por la fórmula $-C(=O)-N(R^5)R^6$;

5 R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo;

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6
10 que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes, un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes;

15 R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo;

donde ambos de R^5 y R^6 son un grupo alquilo de C_1-C_6 que
20 puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes, sus átomos de carbono pueden estar unidos entre sí para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros;

X representa un átomo de oxígeno, un grupo metileno, un grupo representado por la fórmula -NH-, un grupo metileno monosustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆ o un grupo representado por la fórmula -N(R⁷)-;

R⁷ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

5 L representa un enlace simple, un grupo metileno, un grupo 1,1-dimetilmetileno, un grupo etileno, un grupo representado por la fórmula -CH= o un grupo metileno monosustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆;

..... representa un enlace simple o un enlace doble (no obstante, ... representa un enlace simple cuando L representa un grupo representado
10 por la fórmula -CH=);

m representa 1 o 2;

n representa un entero de 0 a 5;

El Grupo A de Sustituyentes representa el grupo de sustituyentes seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo
15 alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado, un grupo (alcoxi de C₁-C₆)-(alquilo de C₁-C₆), un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₇, un grupo alcoxycarbonilo de C₂-C₇, un grupo amino, un grupo mono-alquilcarbonilamino de C₂-C₇, un grupo mono-alquilsulfonilamino de C₁-C₆, un
20 grupo mono-alquilamino de C₁-C₆, un grupo di-amino(alquilo de C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilsulfinilo de C₁-C₆, y un grupo oxo; y

el Grupo B de Sustituyentes representa el grupo de sustituyentes seleccionado de un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo fenilo, un grupo carboxilo, un grupo amino, y un grupo hidroxil]

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5 Preferiblemente, la presente invención se refiere a:

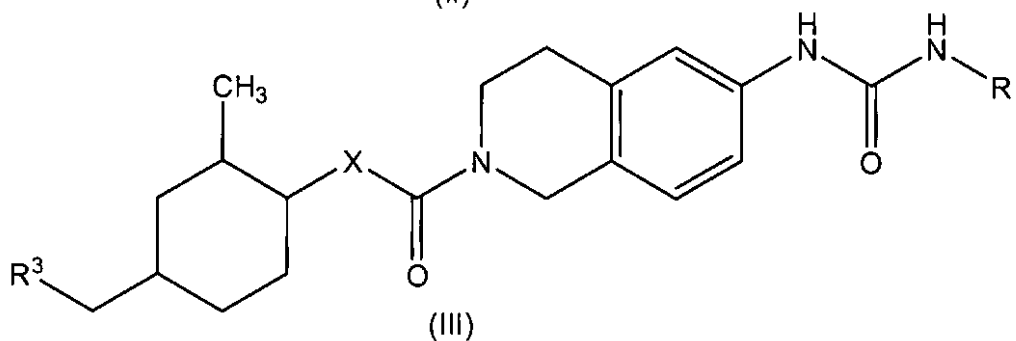
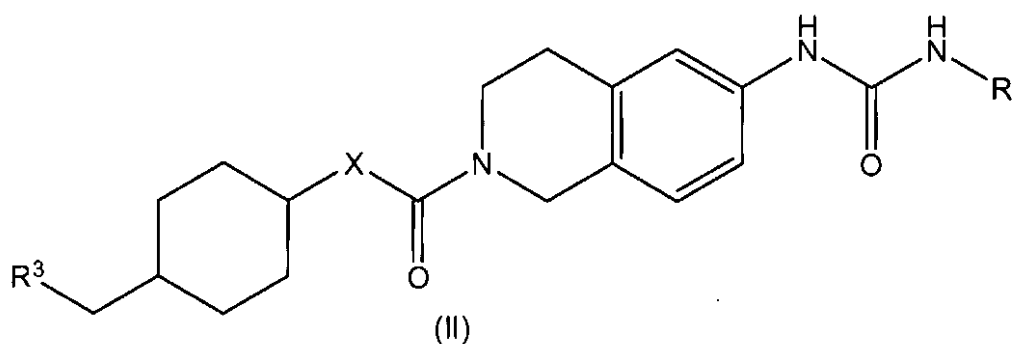
(2) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo a (1), en donde

R¹ es un grupo fenilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo heteroarilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo benzoxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo benzotiazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes; R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo; X es un átomo de oxígeno, un grupo metileno o un grupo representado por la fórmula -NH-; L es un enlace simple, un grupo metileno, un grupo 1,1-dimetilmetileno, un grupo etileno o un grupo representado por la fórmula -CH=; y el Grupo A de Sustituyentes es el grupo de sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de

C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado, un grupo (alcoxi de C₁-C₆)-(alquilo de C₁-C₆), un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₇, un grupo alcoxycarbonilo de C₂-C₇, un grupo amino, un grupo mono-
 5 alquilcarbonilamino de C₂-C₇, un grupo mono-alquilsulfonilamino de C₁-C₆, un grupo mono-alquilamino de C₁-C₆, un grupo di-amino(alquilo de C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, y un grupo hidroxilo;

(3) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde

10 la fórmula general (I) es la fórmula general (II) o (III):



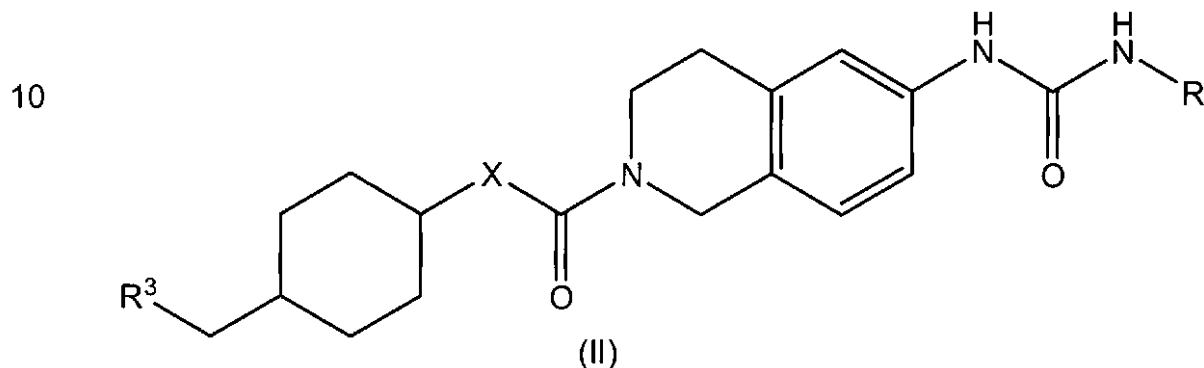
en donde

R representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆; y

R³, X, y el Grupo A de Sustituyentes son como se definieron en la fórmula general (I);

(4) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (I), en donde

la fórmula general (I) es la fórmula general (II):



15 en donde

R representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆; y

R³, X, y el Grupo A de Sustituyentes son como se definieron en la fórmula general (I);

(5) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (3) o (4), en donde

R es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, y un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado, o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆;

(6) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (3) o (4), en donde

R es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilo, un grupo 3,4,5-trifluorofenilo o un grupo ciclopentilo;

(7) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (3) o (4), en donde

R es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo o un grupo 2,4,5-trifluorofenilo;

(8) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (3) o (4), en donde

R es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-isopropilfenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 2-etoxi-5-fluorofenilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilo o un grupo 3,4,5-trifluorofenilo;

(9) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo
5 de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), en donde

R^3 es un grupo heterocíclico capaz de servir como un equivalente de ácido carboxílico o un grupo carboxilo;

(10) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo e acuerdo con cualquiera de (1) a (8), en donde

10 R^3 es un grupo 4-carboxioxazol-2-ilo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, un grupo 5-hidroxi-2H-pirazol-3-ilo, un grupo 3-hidroxiisoxazol-5-ilo, un grupo tetrazol-5-ilo o un grupo carboxilo;

(11) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), en donde

15 R^3 es un grupo carboxilo;

(12) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (11), en donde

X es un átomo de oxígeno o un grupo metileno;

(13) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del
20 mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (11), en donde

X es un átomo de oxígeno;

(14) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde

la fórmula general (I) es la fórmula general (II) o (III), en donde R es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, y un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆; R³ es un grupo heterocíclico capaz de servir como un grupo ácido carboxílico equivalente o un grupo carboxilo; y X es un átomo de oxígeno o un grupo metileno;

(15) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde

la fórmula general (I) es la fórmula general (II) o (III), en donde R es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilo, un grupo 3,4,5-trifluorofenilo o un grupo ciclopentilo; R³ es un grupo 4-carboxioxazol-2-ilo, un grupo 5-oxo-4,5'-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, un grupo 5-hidroxi-2H-pirazol-3-ilo, un grupo 3-hidroxiisoxazol-5-ilo, un grupo tetrazol-5-ilo o un grupo carboxilo; y X es un átomo de oxígeno;

(16) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde

la fórmula general (I) es la fórmula general (II) o (III), en donde R es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-

metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo o un grupo 2,4,5-trifluorofenilo; R^3 es un grupo carboxilo; y X es un átomo de oxígeno;

- 5 (17) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde

la fórmula general (I) es la fórmula general (II), en donde R es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo
10 alquilo de C_1-C_6 , un grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado, un grupo alcoxi de C_1-C_6 , y un grupo alcoxi de C_1-C_6 halogenado o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 ; R^3 es un grupo heterocíclico capaz de servir como un equivalente del grupo ácido carboxílico o un grupo carboxilo; y X es un átomo de oxígeno o un grupo metileno;

- 15 (18) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (II), en donde R es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 3-
20 trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilo, un grupo 3,4,5-trifluorofenilo o un grupo ciclopentilo; R^3 es un grupo 4-carboxioxazol-2-ilo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, un grupo 5-hidroxi-2H-pirazol-3-ilo, un grupo 3-

hidroxiisoxazol-5-ilo, un grupo tetrazol-5-ilo o un grupo carboxilo; y X es un átomo de oxígeno;

(19) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde

5 la fórmula general (I) es la fórmula general (II), en donde R es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo o un grupo 2,4,5-trifluorofenilo; R³ es un grupo
10 carboxilo; y X es un átomo de oxígeno;

(20) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-
15 ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

t-4-carboximetil-c-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

20 ácido [4-(2-{6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-2-oxoetil)-ciclohexil]-acético,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

5 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

10 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

15 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-m-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

20 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-ciclopentil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

5 t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico o

t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico;

(21) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

20 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

5 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-m-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico o

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico;

(22) El compuesto de acuerdo con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

15 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

20 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-difluorofenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

5 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-m-tolil-ureido)-
10 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico o

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico;

(23) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde el compuesto representado por la
15 fórmula general (I) es

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

20 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

5 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-isopropoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

15 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

t-4-carboximetil-c-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico o

t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico;

(24) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

5 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

10 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

t-4-carboximetil-c-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico o

15 t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico;

(25) El compuesto de acuerdo con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es

20 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

5 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

t-4-carboximetil-c-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico o

t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico;

(26) Un inhibidor de la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa que comprende como un ingrediente activo del mismo un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25);

(27) Un supresor de la alimentación y/o un anoréxico que comprende como un ingrediente activo del mismo un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25);

(28) Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo de la misma un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25);

(29) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica tiene un efecto inhibidor de la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa;

5 (30) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica tiene un efecto supresor de la alimentación y/o un efecto anoréxico;

(31) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica se destina al tratamiento y/o prevención de una enfermedad que es tratada y/o prevenida mediante un efecto inhibidor de la
10 acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa;

(32) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica se destina al tratamiento y/o prevención de una enfermedad provocada por una actividad incrementada de la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa;

15 (33) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica se destina al tratamiento y/o prevención de una enfermedad cuyos síntomas son tratados, mejorados, aliviados y/o prevenidos al inhibir la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa, de manera que se inhiba la síntesis de triglicéridos, resultando en una absorción suprimida de
20 triglicéridos;

(34) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica se destina al tratamiento y/o prevención de una enfermedad cuyos síntomas son tratados, mejorados, aliviados y/o prevenidos

al inhibir la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa, de manera que se inhiba la síntesis de triglicéridos;

(35) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica se destina al tratamiento y/o prevención de

5 adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica,

10 síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, o bulimia;

(36) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica se destina al tratamiento y/o prevención de adiposidad u obesidad;

15 (37) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica se destina al tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética,

20 retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria,

hígado graso, anormalidades respiratorias, dolor de la espalda baja, osteoartritis de rodilla, gota, o colelitiasis provocada por la obesidad;

(38) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica se destina al tratamiento y/o prevención de
5 hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, arterioesclerosis, o hipertensión provocada por la obesidad;

(39) La composición farmacéutica de acuerdo con (28), en donde la composición farmacéutica se destina a la supresión de la absorción de grasas del intestino delgado;

10 (40) El uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) para producir una composición farmacéutica;

(41) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada a la inhibición de la acil-coenzima
15 A: diacilglicerol aciltransferasa;

(42) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada a la supresión de la alimentación y/o apetito;

(43) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición
20 farmacéutica es una composición destinada al tratamiento y/o prevención de adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética,

nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, o bulimia;

5 (44) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada al tratamiento y/o prevención de adiposidad u obesidad;

 (45) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada al tratamiento y/o prevención de
10 hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario
15 poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hígado graso, anormalidades respiratorias, dolor de la espalda baja, osteoartritis de rodilla, gota, o colelitiasis provocada por la obesidad;

 (46) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición
20 farmacéutica es una composición destinada al tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, arterioesclerosis, o hipertensión provocada por la obesidad;

(47) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada a la supresión de la absorción de grasas del intestino delgado;

(48) Un método para inhibir la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) a un animal de sangre caliente;

(49) Un método para suprimir la alimentación y/o el apetito, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) a un animal de sangre caliente;

(50) Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) a un animal de sangre caliente;

(51) El método de acuerdo con (50) en donde la enfermedad es adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, o bulimia;

(52) El método de acuerdo con (50) en donde la enfermedad es adiposidad u obesidad;

(53) El método de acuerdo con (50) en donde la enfermedad es hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la
5 insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética,
10 hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hígado graso, anormalidades respiratorias, dolor de la espalda baja, osteoartritis de rodilla, gota, o colelitiasis provocada por la obesidad;

(54) El método de acuerdo con (50) en donde la enfermedad es hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, arterioesclerosis, o hipertensión
15 provocada por la obesidad;

(55) Un método para suprimir la absorción de grasa del intestino delgado, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (25) a un animal de sangre caliente; y

20 (56) El método de acuerdo con cualquiera de (48) a (55), en donde el animal de sangre caliente es un humano.

En la presente invención, un "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. El

átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferiblemente un átomo de flúor.

En la presente invención, un "grupo alquilo de C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono.

- 5 Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 2-
- 10 metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo y un grupo 1,2-dimetilbutilo. El grupo alquilo de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos(s) de carbono (grupo alquilo de C₁-C₄), más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo (grupo alquilo de C₁-C₂), y
- 15 aún más preferiblemente un grupo metilo para R² y R⁷.

- En la presente invención, un "grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado" se refiere a un grupo en el cual 1 a 5 de los "átomo de halógeno" iguales o diferentes antes mencionados están unidos al " grupo alquilo de C₁-C₆" antes mencionado. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo trifluorometilo, un
- 20 grupo triclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo y un grupo 2-fluoroetilo. El grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado es preferiblemente un grupo

en el cual 1 a 5 de los "átomo de halógeno" iguales o diferentes antes mencionados están unidos al "grupo alquilo de C₁-C₄" antes mencionado (grupo alquilo de C₁-C₄ halogenado), más preferiblemente un grupo en el cual 1 a 5 de los "átomo de halógeno" iguales o diferentes antes mencionados
5 están unidos al "grupo alquilo de C₁-C₂" antes mencionado (grupo alquilo de C₁-C₂ halogenado), y aún más preferiblemente un grupo trifluorometilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxi de C₁-C₆" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de C₁-C₆" antes mencionado está unido a un átomo de oxígeno, y es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6
10 átomo(s) de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo 3-etilpropoxi, un grupo hexiloxi y un grupo 2,3-dimetilbutoxi. El grupo alcoxi de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo alcoxi
15 lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono (grupo alcoxi de C₁-C₄), y más preferiblemente un grupo metoxi o un grupo etoxi (grupo alcoxi de C₁-C₂).

En la presente invención, un "grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado" se refiere a un grupo en el cual 1 a 5 de los "átomo de halógeno" iguales o
20 diferentes antes mencionados están unidos al "grupo alcoxi de C₁-C₆" antes mencionado. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo dibromometoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un

grupo 2,2,2-tricloroetoxi, un grupo 2-fluoroetoxi y un grupo pentafluoroetoxi. El grupo alcoxi de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo en el cual 1 a 5 de los "átomo de halógeno" iguales o diferentes antes mencionados están unidos al "grupo alcoxi de C₁-C₄" antes mencionado (grupo alcoxi de C₁-C₄ halogenado), más preferiblemente un grupo en el cual 1 a 5 de los "átomo de halógeno" iguales o diferentes antes mencionados están unidos al "grupo alcoxi de C₁-C₂" antes mencionado (grupo alcoxi de C₁-C₂ halogenado), y aún más preferiblemente un grupo trifluorometoxi).

En la presente invención, un "grupo (alcoxi de C₁-C₆)-(alquilo de C₁-C₆)" se refiere a un grupo en el cual uno de los "grupo alcoxi de C₁-C₆ " antes mencionado está unido al "grupo alquilo de C₁-C₆ " antes mencionado. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo propoximetilo, un grupo isopropoximetilo, un grupo butoximetilo, un grupo s-butoximetilo, un grupo t-butoximetilo, un grupo 2-metoxietilo y un grupo 3-isopropoxipropilo. El grupo (alcoxi de C₁-C₆)-(alquilo de C₁-C₆) es preferiblemente un grupo en el cual uno de los "grupo alcoxi de C₁-C₄" antes mencionado está unido al "grupo alquilo de C₁-C₄" antes mencionado (grupo (alcoxi de C₁-C₄)-(alquilo de C₁-C₄)), más preferiblemente un grupo en el cual un "grupo alcoxi de C₁-C₂" antes mencionado está unido al "grupo alquilo de C₁-C₂" antes mencionado (grupo (alcoxi de C₁-C₂)-(alquilo de C₁-C₂)), y aún más preferiblemente un grupo metoximetilo.

En la presente invención, un "grupo alquiltio de C₁-C₆" se refiere a un grupo en el cual un "grupo alquilo de C₁-C₆" antes mencionado está

unido a un átomo de azufre, y es un grupo alquiltio lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos(s) de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo s-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo 1-etilpropiltio y un grupo hexiltio. El grupo alquiltio de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo alquiltio lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono (grupo alquiltio de C₁-C₄), más preferiblemente un grupo metiltio o un grupo etiltio (grupo alquiltio de C₁-C₂), y aún más preferiblemente un grupo metiltio.

En la presente invención, un "grupo alquilsulfinilo de C₁-C₆" se refiere a un grupo en el cual un "grupo alquilo de C₁-C₆" antes mencionado está unido a un grupo sulfinilo, y es un grupo alquilsulfinilo lineal o ramificado grupo que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilsulfinilo, un grupo etilsulfinilo, un grupo propilsulfinilo, un grupo isopropilsulfinilo, un grupo butilsulfinilo, un grupo pentilsulfinilo y un grupo hexilsulfinilo. El grupo alquilsulfinilo de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo alquilsulfinilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono (grupo alquilsulfinilo de C₁-C₄), más preferiblemente un grupo metilsulfinilo o un grupo etilsulfinilo (grupo alquilsulfinilo de C₁-C₂), y aún más preferiblemente un grupo metilsulfinilo.

En la presente invención, un "grupo alquilcarbonilo de C₂-C₇" se refiere a un grupo en el cual un "grupo alquilo de C₁-C₆" antes mencionado está unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo

pentanoilo, un grupo pivaloilo y un grupo valerilo. El grupo alquilcarbonilo de C₂-C₇ es preferiblemente un grupo en el cual un "grupo alquilo de C₁-C₄" antes mencionado está unido a un grupo carbonilo (grupo alquilcarbonilo de C₂-C₅), más preferiblemente un grupo acetilo o un grupo propionilo (grupo alquilcarbonilo C₂-C₃), y aún más preferiblemente un grupo acetilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxycarbonilo de C₂-C₇" se refiere a un grupo en el cual un "grupo alcoxi de C₁-C₆" antes mencionado está unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonil, un grupo s-butoxycarbonilo y un grupo t-butoxycarbonilo. El grupo alcoxycarbonilo de C₂-C₇ es preferiblemente un grupo en el cual un "un grupo alcoxi de C₁-C₄" antes mencionado está unido a un grupo carbonilo (grupo alcoxycarbonilo de C₂-C₅), más preferiblemente un grupo metoxycarbonilo o un grupo etoxycarbonilo (un grupo alcoxycarbonilo de C₂-C₃), y aún más preferiblemente un grupo metoxycarbonilo.

En la presente invención, un "grupo mono-alquilcarbonilamino de C₂-C₇" se refiere a un grupo en el cual un grupo carbonilo al cual está unido un "grupo alquilo C₁-C₆" antes mencionado está unido a un grupo amino. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo acetamida, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino, un grupo isopropilcarbonilamino, un grupo butilcarbonilamino y un grupo isobutilcarbonilamino. El grupo mono-alquilcarbonilamino de C₂-C₇ es

preferiblemente un grupo en el cual un grupo carbonilo al cual está unido un "grupo alquilo de C₁-C₄" antes mencionado a un grupo amino (mono-alquilcarbonilamino de C₂-C₅), más preferiblemente un grupo acetamida o un grupo etilcarbonilamino (mono-alquilcarbonilamino de C₂-C₃), y aún más
5 preferiblemente un grupo acetamida.

En la presente invención, un "grupo mono-alquilsulfonilamino de C₁-C₆" se refiere a un grupo en el cual un grupo sulfonilo al cual está unido un " grupo alquilo de C₁-C₆" antes mencionado está unido a un grupo amino. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo
10 etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo butilsulfonilamino, un grupo t-butilsulfonilamino y un grupo 2-etilbutilsulfonilamino. El grupo mono-alquilsulfonilamino de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo en el cual un grupo sulfonil al cual está unido un "grupo alquilo de C₁-C₄" antes mencionado está unido a un grupo amino
15 (mono-alquilsulfonilamino de C₁-C₄), más preferiblemente un grupo metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino (mono-alquilsulfonilamino de C₁-C₂), y aún más preferiblemente un grupo metilsulfonilamino.

En la presente invención, un "grupo mono-alquilamino de C₁-C₆" se refiere a un grupo en el cual un " grupo alquilo de C₁-C₆" antes mencionado
20 está unido a un grupo amino. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo s-butilamino, un grupo t-butilamino, un grupo pentilamino, un grupo

isopentilamino, un grupo 2-metilbutilamino, un grupo neopentilamino, un grupo 1-etilpropilamino, un grupo hexilamino y un grupo isohexilamino. El grupo mono-alquilamino de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo en el cual un "grupo alquilo de C₁-C₄" antes mencionado está unido a un grupo amino (mono-
5 alquilamino de C₁-C₄), más preferiblemente un grupo metilamino o un grupo etilamino (mono-alquilamino de C₁-C₂), y aún más preferiblemente un grupo metilamino.

En la presente invención, un "grupo di-(alquilo de C₁-C₆)amino" se refiere a un grupo en el cual dos de los "grupos alquilo de C₁-C₆" iguales o
10 diferentes antes mencionados están unidos a un grupo amino. Ejemplos de los mismos son un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo diisobutilamino, un grupo dipentilamino, un grupo diisopentilamino, un grupo dinaopentilamino, un grupo dihexilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un
15 grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-butil-N-metilamino, un grupo N-isobutil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-pentilamino, un grupo N-isopentil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-propilamino, un grupo N-etil-N-isopropilamino, un grupo N-butil-N-etilamino y un grupo N-etil-N-isopentilamino. El grupo di-(alquilo de C₁-C₆)amino es preferiblemente
20 un grupo en el cual dos de los "grupos alquilo de C₁-C₄" iguales o diferentes antes mencionados están unidos a un grupo amino (grupo di-(alquilo de C₁-C₄)amino), más preferiblemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino o

un grupo N-etil-N-metilamino (grupo di-(alquilo de C₁-C₂)amino), y aún más preferiblemente un grupo dimetilamino.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilo de C₃-C₆" se refiere a un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo y es preferiblemente un grupo ciclopentilo para R o un grupo ciclopropilo para las otras porciones.

En la presente invención, un "grupo fenilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes" se refiere a un grupo en el cual un grupo amino al cual está unido un grupo fenilo (que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes) está unido a un grupo carbonilo, y es preferiblemente un grupo fenilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, y un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado, más preferiblemente un grupo fenilaminocarbonilo, un grupo 2-fluorofenilaminocarbonilo, un grupo 3-fluorofenilaminocarbonilo, un grupo 3-metilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-etilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-metoxifenilaminocarbonilo, un grupo 3-etoxifenilaminocarbonilo, un grupo 4-trifluorometilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilaminocarbonilo, un grupo 3,4-difluorofenilaminocarbonilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilaminocarbonilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilaminocarbonilo o un grupo 3,4,5-

trifluorofenilaminocarbonilo, y aún más preferiblemente un grupo fenilaminocarbonilo, un grupo 2-fluorofenilaminocarbonilo, un grupo 3-fluorofenilaminocarbonilo, un grupo 3-metilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-etilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-metoxifenilaminocarbonilo, un grupo 3-etoxifenilaminocarbonilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilaminocarbonilo, un grupo 3,4-difluorofenilaminocarbonilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilaminocarbonilo o un grupo 2,4,5-trifluorofenilaminocarbonil grupo.

En la presente invención, un "grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes" es preferiblemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, y un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado, más preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilo o un grupo 3,4,5-trifluorofenilo, y aún más preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo o un grupo 2,4,5-trifluorofenilo.

En la presente invención, un "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 a 3 átomo(s) de azufre, átomo(s) de oxígeno y/o átomo(s) de nitrógeno, y puede contener además 1 o 2 átomo(s) de nitrógeno, y en el cual el átomo(s) de azufre puede estar unido a 2 átomos de oxígeno. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo pirazinilo. El grupo heteroarilo puede condensarse con otro grupo cíclico aromático tal como un anillo de benceno. Ejemplos de dicho grupo heteroarilo incluyen un grupo benzotienilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo quinolilo y un grupo indolilo. El grupo heteroarilo es preferiblemente un grupo pirazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo o un grupo pirazinilo, y más preferiblemente un grupo 5-pirazolilo, un grupo 3-isoxazolilo, un grupo 2-tiazolilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo o un grupo 2-pirazinilo.

En la presente invención, un "grupo heteroarilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes" se refiere a un grupo en el cual un grupo amino al cual está unido el "grupo heteroarilo" antes mencionado (que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A

de Sustituyentes) está unido a un grupo carbonilo, y es preferiblemente un grupo pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirazinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, y un grupo alcoxi de C₁-C₆, más
5 preferiblemente un grupo 5-pirazolilo, 3-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo o 2-pirazinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de cloro, un grupo metilo, y un grupo metoxi.

En la presente invención, un "grupo benzoxazol-2-ilo que puede
10 estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes" es preferiblemente un grupo benzoxazol-2-ilo o un grupo 6-cloro-benzoxazol-2-ilo.

En la presente invención, un "grupo benzotiazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del
15 Grupo A de Sustituyentes" es preferiblemente un grupo benzotiazol-2-ilo.

En la presente invención, un "grupo (alquilo de C₁-C₆ que puede estar monosustituido con un grupo cicloalquilo de C₃-C₆)aminocarbonilo" se refiere a un grupo en el cual un grupo amino al cual está unido el "grupo alquilo de C₁-C₆" antes mencionado (que puede estar monosustituido con el
20 "grupo cicloalquilo de C₃-C₆") antes mencionado está unido a un grupo carbonilo, y es preferiblemente un grupo ciclohexilmetilaminocarbonilo.

En la presente invención, un "grupo (cicloalquilo de C₃-C₆)aminocarbonilo" es un grupo ciclopropilaminocarbonilo, un grupo

ciclobutilaminocarbonilo, un grupo ciclopentilaminocarbonilo o un grupo ciclohexilaminocarbonilo, preferiblemente un grupo ciclopentilaminocarbonilo o un grupo ciclohexilaminocarbonilo, y más preferiblemente un grupo ciclopentilaminocarbonilo.

- 5 En la presente invención, un "grupo heterocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene 1 a 3 átomo(s) de azufre, átomo(s) de oxígeno y/o átomo(s) de nitrógeno, y puede contener además 1 o 2 átomo(s) de nitrógeno, y en el cual el átomo(s) de azufre puede estar unido a 2 átomos de oxígeno. Ejemplos de los mismos incluyen: "grupo heterocíclico
- 10 aromático" tal como un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo
- 15 piridazinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo pirazinilo; y "grupo heterocíclico saturado parcial o completamente reducido" tal como un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo
- 20 piperazinilo, un grupo oxazolinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo dioxolanilo, un grupo dioxanilo y un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina. El grupo heterocíclico puede condensarse con otro grupo cíclico tal como un anillo

benceno ("grupo heterobicclico condensado"). Ejemplos de dicho grupo heterobicclico condensado incluyen un grupo benzotienilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo 1,3-dihidroisobenzofuranilo, un grupo quinolilo, un grupo 1,3-benzodioxolanilo, un grupo 1,4-benzodioxanilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo y un grupo indolinilo. El grupo heterocicclico es preferiblemente un grupo oxazol, un grupo 4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol, un grupo pirazol, un grupo isoxazol o un grupo tetrazol, y más preferiblemente un grupo oxazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, un grupo 2H-pirazol-3-ilo, un grupo isoxazol-5-ilo o un grupo tetrazol-5-ilo.

En la presente invención, un "equivalente de ácido carboxílico (grupo carboxilo)" se refiere al ácido hidroxámico ($R-CO-NH-OH$), acilcianamida ($R-CO-NH-CN$) o acilsulfonamida ($R-CO-NH-SO_2-R'$); heterociclos planares (por ejemplo, tetrazol); o grupos ácido no planares que contienen azufre o fósforo. Exhiben propiedades y comportamientos *in vivo* químicos, biológicos, físicos, y físicoquímicos similares a esos del ácido carboxílico y tienen una acidez equivalente a esa del ácido carboxílico. Por ejemplo, los grupos funcionales o heterociclos, tales como ácido hidroxámico, acilcianamida, tetrazol, mercaptazol, sulfinilazol, sulfonilazol, isoxazol, isotiazol, hidroxitiadiazol, hidroxí- γ -pirona, ácido fosfínico, ácido fosfónico, fosfonamida, ácido sulfónico, sulfonamida, y acilsulfonamida han sido reportados en el documento (The Practice of Medicinal Chemistry (First Part), p. 248, TECHNOMICS, INC., First Edition). Otros de dichos equivalentes del

ácido carboxílico se describen en, por ejemplo, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 4053-4056; y Lipinski, C. A. y Chenard, B. L. Pestic. Sci. 1990, 290, 227-240.

En la presente invención, ejemplos de un "grupo heterocíclico
5 capaz de servir como un equivalente de ácido carboxílico" incluyen un grupo 4-carboxioxazol-2-ilo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, un grupo 5-hidroxi-2H-pirazol-3-ilo, un grupo 3-hidroxiisoxazol-5-ilo y un grupo tetrazol-5-ilo.

En la presente invención, un "grupo heterocíclico que puede
10 estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes" se refiere al "grupo heterocíclico" antes mencionado que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, y es preferiblemente un grupo heterocíclico capaz de servir como un equivalente
15 del ácido carboxílico, y más preferiblemente un grupo 4-carboxioxazol-2-ilo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, un grupo 5-hidroxi-2H-pirazol-3-ilo, un grupo 3-hidroxiisoxazol-5-ilo o un grupo tetrazol-5-ilo para R³ o más preferiblemente un grupo tetrazol-5-ilo para R⁵.

En la presente invención, un "grupo representado por la fórmula -
20 C(=O)-O-R⁴" es preferiblemente un grupo carboxilo.

En la presente invención, un "grupo representado por la fórmula -
C(=O)-N(R⁵)R⁶" es preferiblemente un grupo 1-carboxi-1-metil-1-etilcarbamoilo.

En la presente invención, un "grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes" se refiere al "grupo alquilo de C₁-C₆" antes mencionado que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes, y es preferiblemente un grupo metilo o un grupo 2,3-dihidropropilo para R⁴ o preferiblemente un grupo metilo, un grupo carboximetilo, un grupo 1-carboxi-1-etilo o un grupo 1-carboxi-1-metil-1-etilo para R⁵ y R⁶.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo" se refiere al "grupo cicloalquilo de C₃-C₆" antes mencionado que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo, y es preferiblemente un grupo 1-carboxiciclopropilo.

En la presente invención, un "anillo saturado de 4 a 6 miembros" en la oración "cuando ambos R⁵ y R⁶ son un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes, sus átomos de carbono pueden unirse entre sí para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros" se refiere a un anillo saturado de 4 a 6 miembros formado a través del enlace entre los átomos de carbono del grupo alquilo de C₁-C₆ representado por R⁵ y el grupo alquilo de C₁-C₆ representado por R⁶, conjuntamente con el átomo de nitrógeno respectivamente unido por R⁵ y R⁶. El anillo saturado de 4 a 6 miembros es preferiblemente un grupo pirrolidina.

En la presente invención, un "grupo metileno monosustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆" se refiere a un grupo metileno monosustituido con el "grupo alquilo de C₁-C₆" ejemplificado anteriormente y es preferiblemente un grupo metilmetileno.

5 En la presente invención, el "grupo representado por la fórmula -N(R⁷)-" es preferiblemente un grupo representado por la fórmula -N(CH₃)-.

En la presente invención, la fórmula general (I) es preferiblemente la fórmula general (II) o (III), más preferiblemente la fórmula general (II).

10 En la presente invención, R¹ es preferiblemente un grupo fenilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, y un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado, o un grupo (cicloalquilo de C₃-C₆)aminocarbonilo, más preferiblemente un grupo fenilaminocarbonilo, un
15 grupo 2-fluorofenilaminocarbonilo, un grupo 3-fluorofenilaminocarbonilo, un grupo 3-metilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-etilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-metoxifenilaminocarbonilo, un grupo 3-etoxifenilaminocarbonilo, un grupo 4-trifluorometilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilaminocarbonilo,
20 un grupo 3,4-difluorofenilaminocarbonilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilaminocarbonilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilaminocarbonilo, un grupo 3,4,5-trifluorofenilaminocarbonilo o un grupo ciclopentilaminocarbonilo, y aún más preferiblemente un grupo fenilaminocarbonilo, un grupo 2-

fluorofenilaminocarbonilo, un grupo 3-fluorofenilaminocarbonilo, un grupo 3-metilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-etilfenilaminocarbonilo, un grupo 3-metoxifenilaminocarbonilo, un grupo 3-etoxifenilaminocarbonilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilaminocarbonilo, un grupo 3,4-difluorofenilaminocarbonilo,
5 un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilaminocarbonilo o un grupo 2,4,5-trifluorofenilaminocarbonilo.

En la presente invención, R es preferiblemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo
10 alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, y un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado, o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, más preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un
15 grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilo, un grupo 3,4,5-trifluorofenilo o un grupo ciclopentilo, y aún más preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo
20 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo o un grupo 2,4,5-trifluorofenilo.

En la presente invención, R² es preferiblemente un grupo metilo.

En la presente invención, R^3 es preferiblemente un grupo heterocíclico capaz de servir como un equivalente de ácido carboxílico o un grupo carboxilo, más preferiblemente un grupo 4-carboxioxazol-2-ilo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, un grupo 5-hidroxi-2H-pirazol-3-ilo, un grupo 3-hidroxiisoxazol-5-ilo, un grupo tetrazol-5-ilo o un grupo carboxilo, y aún más preferiblemente un grupo carboxilo.

En la presente invención, R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R^5 es preferiblemente un grupo metilo.

En la presente invención, R^6 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R^7 es preferiblemente un grupo metilo.

En la presente invención, X es preferiblemente un átomo de oxígeno o un grupo metileno, y más preferiblemente un átomo de oxígeno.

En la presente invención, L es preferiblemente un grupo metileno.

En la presente invención, ... es preferiblemente un enlace simple.

En la presente invención, m es preferiblemente 2.

En la presente invención, n es preferiblemente 0 o 1, y más preferiblemente 0.

En la presente invención, cuando n es 1, R^2 preferiblemente se une al átomo de carbono adyacente al átomo de carbono unido a X.

El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo representado por la fórmula general (I) de la presente invención tiene todos los isómeros (tal como el isómero ceto-enol, un diastereómero, un isómero óptico, un rotámero, etc.).

5 El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo representado por la fórmula general (I) de la presente invención tiene diversos isómeros porque existen átomo(s) de carbono asimétricos en la molécula. Estos isómeros y mezclas de estos isómeros de la presente invención están todos representados por una sola fórmula, específicamente, la fórmula general
10 (I). En consecuencia, la presente invención incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en proporciones arbitrarias.

Los estereoisómeros antes mencionados pueden obtenerse al sintetizar el compuesto de la presente invención usando un material en bruto ópticamente activo o usando una síntesis asimétrica o técnica de inducción
15 asimétrica o por aislamiento del compuesto sintetizado de la presente invención mediante un método de resolución óptica común o de separación, si se desea.

Una "sal farmacológica me aceptable del mismo" se refiere a una sal que está libre de toxicidad prominente y que puede usarse como un
20 compuesto farmacéutico. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede convertirse a una sal al reaccionar con un ácido en caso de que el compuesto tenga un grupo básico tal como un grupo

amino, o al reaccionar con una base en el caso de tener un grupo ácido tal como un grupo carboxilo.

Ejemplos de sales con base en un grupo básico incluyen sales de ácidos halohidratos tales como fluorhidratos, clorhidratos, brohidratos o yodhidratos, sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos o fosfatos; alquilsulfonatos de C₁-C₆ tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos o etanosulfonatos, arilsulfonatos tales como bencensulfonatos o p-toluensulfonatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos o maleatos; y, sales de aminoácidos tales como sales de glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico.

Por otro lado, ejemplos de sales basadas en grupos ácidos incluyen sales metálicas tales como sales de metal alcalino tales como sales de sodio, sales de potasio o sales de litio, sales de metal alaclinotérreo tales como sales de calcio o sales de magnesio, sales metálicas tales como sales de aluminio o sales de hierro; sales de amina tales como sales inorgánicas tales como sales de amonio, o sales orgánicas tales como sales de t-octilamina, dibencilamina, morfolina, glucosamina, fenilglicina alquil ésteres, etilendiamina, N-metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaina, procaina, dietanolamina, N-bencilfenetilamina, piperazina, tetrametilamonio o tris(hidroximetil)aminometano; y, sales de aminoácidos tales como sales de glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico.

El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede volverse un hidrato al incorporar molécula(s) de agua al ser dejado a la atmósfera o por cristalización, y dichos hidratos también están incluidos en la sales en la presente invención.

El compuesto o sal farmacológica me aceptable del mismo representado la fórmula general (I) de la presente invención puede volverse un solvato al absorber otro tipo de solvente, y dichos solvatos también están incluidos en la sales de la presente invención.

10

Ventajas de la Invención

Un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibidor de la DGAT y efecto supresor de la alimentación y por lo tanto es útil como un agente farmacéutico destinado para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, y bulimia, o una

20

enfermedad seleccionada del grupo que consiste de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y

5 macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hígado graso, anomalías respiratorias, dolor de la espalda baja, osteoartritis de rodilla,

10 gota, y colelitiasis provocada por la obesidad, en animales de sangre caliente (preferiblemente, mamíferos incluyendo humanos). Más aún, el compuesto novedoso representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo provisto por la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor de la DGAT y por lo tanto es útil como un ingrediente activo

15 para un agente farmacéutico destinado para la prevención y/o tratamiento de cualquiera de las enfermedades anteriores en animales de sangre caliente (preferiblemente, mamíferos incluyendo humanos). Preferiblemente, el compuesto de la presente invención representado por la general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede usarse como un agente

20 farmacéutico destinado para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades descritas anteriormente.

Mejor Manera para Realizar la Invención

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse de acuerdo con los Procedimientos A a C descritos a continuación.

- 5 Los solventes usados en las reacciones en cada etapa de los Procedimientos A a C no están particularmente limitados en tanto que no inhiban la reacción y disuelvan en algún grado a los materiales de inicio. Por ejemplo, los solventes se seleccionan del grupo de solventes que consiste de:
- 10 hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroina o ciclohexano; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona o triamida hexametilfosfórica; éteres tales como éter dietilílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o dietilen glicol éer dimetilílico;
- 15 alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilen glicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil celosolve; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; sulfonas tales como sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o isobutironitrilo; ésters tales como
- 20 formato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o carbonato de dietilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, 4-metil-2-pentanona, metil isobutil cetona, isoforona o ciclohexanona; compuestos nitro tales como nitroetano o nitrobenceno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo o

tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico o ácido trifluoroacético; aminas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 5 diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 2,6-lutidina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o piperidina; agua; y, mezclas de solventes de los mismos.

- 10 Ejemplos de bases usadas en las reacciones en cada etapa de los Procedimientos A a C incluyen bases inorgánicas tales como carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio o carbonato de cesio; carbonatos ácidos de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato
- 15 ácido de litio; acetatos de metal alcalino tales como acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de litio o acetato de cesio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario o hidróxido de litio; y, fluoruros de metal alcalino tales como fluoruro
- 20 de sodio, o fluoruro de potasio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio o metóxido de litio; trialkil silóxidos de metal alcalino tales como trimetil silóxido de sodio, trimetil silóxido de

potasio o trimetil silóxido de litio; mercaptanos de metal alcalino tales como tiometóxido de sodio o tioetóxido de sodio; bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 2,6-lutidina, 4-pirrolidinopiridina, 5 picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); bases organometálicas tales como n-butil litio, diisopropilamida de litio o litio bis(trimetilsilil)amida; y, aminoácidos tales como prolina.

10 Ejemplos de agentes de condensación usados en las reacciones en cada etapa de los Procedimientos A a C incluyen O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), ácido 1-propanofosfónico cíclico anhídrido (T3P), dicitclohexilcarbodiimida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), isobutil 15 cloroformato (IBCF), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI), dietil cianofosfonato (DEPC), difenilfosforil azida (DPPA), N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida, benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), trifenilfosfina, y bisulfuro de dipiridilo.

20 Ejemplos de agentes reductores usados en las reacciones en cada etapa de los Procedimientos A a C incluyen borohidratos de metal alcalino tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio; complejos de borano tales como

complejos de borano-tetrahidrofurano o complejos de borano-sulfuro de dimetilo; compuestos de hidruro de aluminio tales como hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio aluminio o hidruro de litio etoxialuminio; reactivos de hidruro de agentes reductores a base de hidruro de aluminio

5 orgánico tales como telurido ácido de sodio, hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de sodio bis(metoxietoxi)aluminio; y metales alcalinos tales como sodio o litio.

Ejemplos de catalizadores de paladio usados en las reacciones en cada etapa de los Procedimientos A a C incluyen catalizadores de paladio

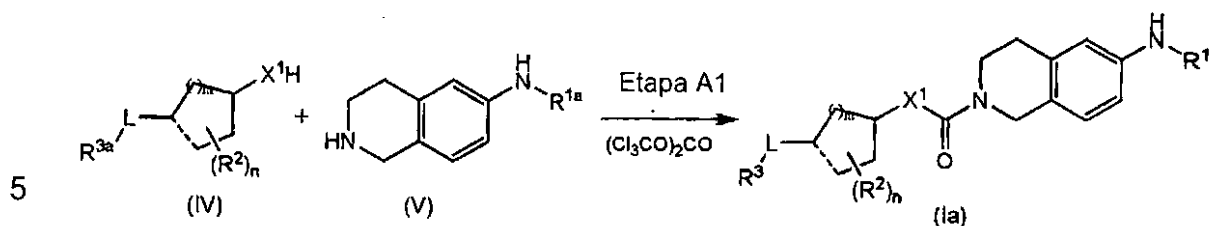
10 bivalentes o cerovalentes tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), paladio-carbón activado, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro de paladio (II), cianuro de paladio (II), nitrato de paladio (II), óxido de paladio (II), sulfato de paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II),

15 diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio (II), paladio (II) acetilacetato, sulfuro de paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), tetrafluoroborato de tetrakis(acetonitrilo)paladio (II), y dímeros de cloruro de arilpaladio.

20 En las reacciones en cada de los Procedimientos A a C, la temperatura de reacción varía dependiendo de los solventes, materiales de inicio, reactivos, etc., y el tiempo de reacción varía dependiendo de los solventes, materiales de inicio, reactivos, temperaturas de reacción, etc.

En las reacciones en cada etapa de los Procedimientos A a C, cada compuesto deseado se recolecta de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos convencionales después del término de la reacción. El compuesto deseado se obtiene como sigue, por ejemplo la mezcla de
5 reacción se neutraliza adecuadamente y la materia insoluble, en caso de estar presente, se remueve por filtración. Luego, se añade agua y un solvente orgánico inmiscible tal como acetato de etilo, y se separa la capa orgánica que contiene el compuesto deseado. La capa orgánica se lava con agua o similar y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro,
10 bicarbonato de sodio anhidro o similar y se filtra. Luego, se evapora el solvente. El compuesto deseado resultante puede aislarse y purificarse en caso de ser necesario al combinar adecuadamente métodos usuales, por ejemplo, métodos usados adecuadamente para el aislamiento y purificación de compuestos orgánicos tales como recristalización y reprecipitación y
15 elución con un eluyente adecuado por la aplicación de cromatografía. El compuesto deseado insoluble en un solvente puede purificarse al lavar el producto crudo sólido resultante con un solvente. El compuesto deseado en cada etapa puede usarse también como esté para la siguiente reacción sin purificación.

20 El Procedimiento A es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ia) en donde X es un átomo de oxígeno, un grupo representado por la fórmula -NH- , o un grupo representado por la fórmula $\text{-N(R}^7\text{)-}$.

PROCEDIMIENTO A

En la presente invención, R^1 , R^2 , R^3 , L, m, y n son como se definieron anteriormente; X^1 representa un átomo de oxígeno, un grupo representado por la fórmula -NH-, o un grupo representado por la fórmula -
 10 N(R^7)- (en donde R^7 es como se definió anteriormente); y R^{1a} y R^{3a} representan los grupos de R^1 y R^3 en el cual un grupo amino, grupo hidroxilo y/o grupo carboxilo contenido como un sustituyente en los grupos R^1 y R^3 es un grupo amino, grupo hidroxilo y/o grupo carboxilo opcionalmente protegido, o representa los mismos grupos como se definió para los grupos R^1 y R^3 .

15

Etapa A1

Esta etapa es una etapa para producir el compuesto representado por la fórmula general (Ia) y consiste de (i) a (ii).

(i) Esta etapa se realiza al reaccionar un compuesto
 20 representado por la fórmula general (IV) con trifósgeno en la presencia de una base en un solvente.

El compuesto representado por la fórmula general (IV) en donde X^1 es un átomo de oxígeno, usado en esta etapa, es un compuesto conocido

en la técnica o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido la técnica o un método similar al mismo usando un compuesto conocido en la técnica como un material de inicio.

El compuesto representado por la general (IV) en donde X^1 es un grupo representado por la fórmula $-NH-$ o un grupo representado por la fórmula $-N(R^7)-$, usado en esta etapa, es un compuesto conocido en la técnica (por ejemplo, J. Med. Chem., 2000, 43, 1878) o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido en la técnica (por ejemplo, J. Med. Chem., 2000, 43, 1878) o un método similar al mismo usando un compuesto conocido en la técnica como un material de inicio.

El solvente usado en esta etapa es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, más preferiblemente diclorometano.

La base usada en esta etapa es preferiblemente una base orgánica, más preferiblemente piridina para X^1 = un átomo de oxígeno o más preferiblemente trietilamina para X^1 = un grupo representado por la fórmula $-NH-$ o un grupo representado por la fórmula $-N(R^7)-$.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente 20 °C a 40 °C, preferiblemente 0 °C a 25 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente 0.1 horas a 24 horas, preferiblemente 0.5 horas a 2 horas.

(ii) Esta etapa se realiza al reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (i) con un compuesto representado por la fórmula general (V) en la

presencia de una base en un solvente y luego, si se desea, se remueve el grupo(s) protector para los grupos amino, hidroxilo, y/o carboxilo en R^{1a} y R^{3a}.

El compuesto representado por la fórmula general (V), usado en esta etapa, es un compuesto conocido en la técnica (por ejemplo, 5 WO2006/4200, las Patentes Japonesas Abiertas al Público Nos. 2006-45209 y 2007-131584, y US2007/0249620) o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido la técnica (por ejemplo, WO2006/4200, las Patentes Japonesas Abiertas al Público Nos. 2006-45209 y 2007-131584, y US2007/0249620) o un método similar al mismo usando un compuesto 10 conocido la técnica como un material de inicio.

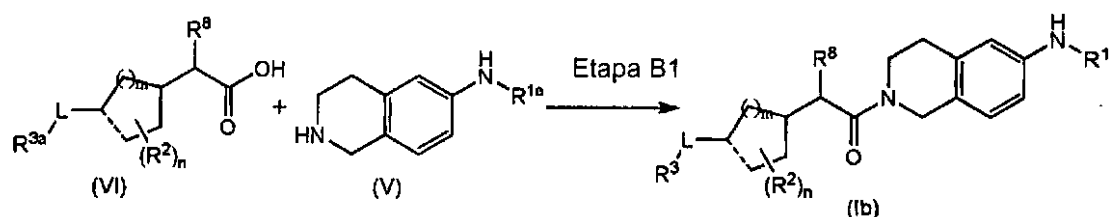
El solvente usado en esta etapa es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, más preferiblemente diclorometano.

La base usada en esta etapa es preferiblemente una base orgánica, más preferiblemente trietilamina.

15 La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente -20 °C a 100 °C, preferiblemente 20 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente 0.1 horas a 96 horas, preferiblemente 1 hora a 24 horas.

El Procedimiento B es un procedimiento para producir un 20 compuesto representado por la fórmula general (Ib) en donde X es un grupo metileno o un grupo metileno monosustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆.

PROCEDIMIENTO B

En la presente invención, R^1 , R^2 , R^3 , L, m, n, R^{1a} , y R^{3a} son como se definieron anteriormente; y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_6 .

Etapa B1

Esta etapa es una etapa para producir el compuesto representado por la fórmula general (Ib).

Esta etapa se realiza al reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (VI) con el compuesto representado por la fórmula general (V) y un agente de condensación en la presencia de una base en un solvente y luego, si se desea, se remueve el grupo(s) protector para los grupos amino, hidroxilo, y/o carboxilo en R^{1a} y R^{3a} .

El compuesto representado por la fórmula general (VI), usado en esta etapa, es un compuesto conocido en la técnica (por ejemplo, US 2001/9912) o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido en la técnica (por ejemplo, US 2001/9912) o un método similar al mismo usando un compuesto conocido en la técnica como un material de inicio.

El solvente usado en esta etapa es preferiblemente una amida, más preferiblemente N,N-dimetilacetamida.

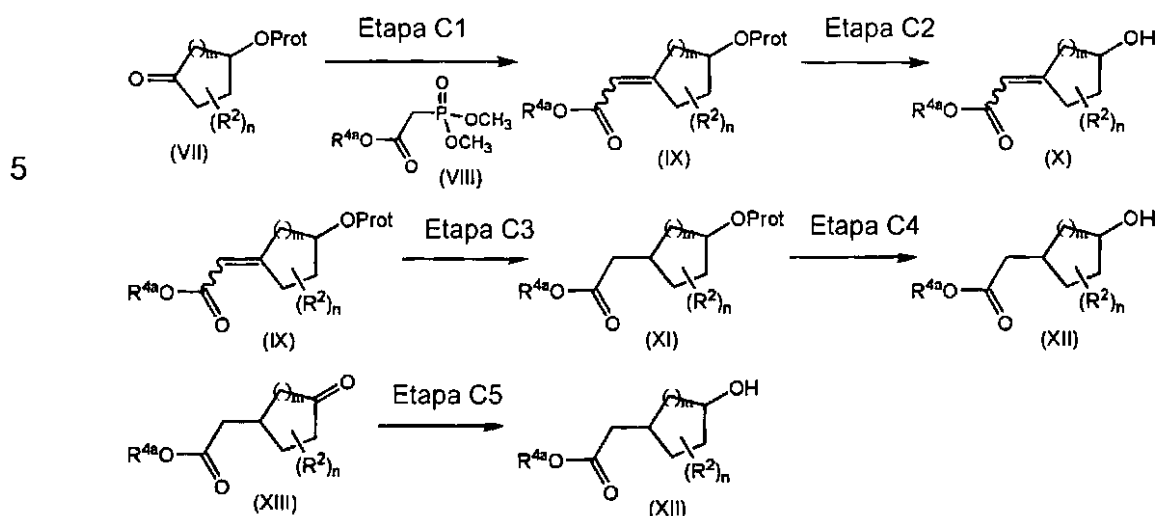
La base usada en esta etapa es preferiblemente una base orgánica, más preferiblemente trietilamina.

5 El agente de condensación usado en esta etapa es preferiblemente T3P o BOP.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente -20 °C a 180 °C, preferiblemente ser sobrados centígrados a 60 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente 0.1 horas a 10 96 horas, preferiblemente 1 hora a 24 horas.

El Procedimiento C es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula general (IV) usado en la etapa A1 o el Procedimiento A y se representa por la fórmula general (X) o (XII) en donde R^{3a} es un grupo representado por la fórmula $-C(=O)-O-R^{4a}$; X^1 es un átomo de 15 oxígeno; y L es un grupo representado por la fórmula $-CH=$ o un grupo metileno.

PROCEDIMIENTO C

En la presente invención, R^2 , m y n son como se definieron anteriormente; R^{4a} representa un grupo en el cual un grupo amino, un grupo hidroxil y/o un grupo carboxilo contenido como un sustituyente en el grupo R^4 es un grupo amino, un grupo hidroxil y/o un grupo carboxilo opcionalmente protegido, o representa los mismos grupos como se definieron para los grupos R^4 ; Prot representa un grupo protector para el grupo hidroxil.

15

Etapa C1

20 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (IX).

Esta etapa se realiza al reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (VII) con un compuesto representado por la fórmula general (VIII) en la presencia de una base en un solvente.

El compuesto representado por la fórmula general (VII) y el
5 compuesto representado por la fórmula general (VIII), usado en esta etapa, son respectivamente un compuesto conocido en la técnica o se producen fácilmente de acuerdo con un método conocido en la técnica o un método similar al mismo usan un compuesto conocido en la técnica como un material de inicio.

10 El solvente usado en esta etapa es preferiblemente una amida, más preferiblemente N,N-dimetilformamida.

La base usada en esta etapa es preferiblemente un hidruro de metal alcalino, más preferiblemente hidruro de sodio.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente -20 °C
15 a 100 °C, preferiblemente 0°C a 60°.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente 0.1 horas a 96 horas, preferiblemente 1 hora a 24 horas.

Etapas C2

20 Esta etapa es una etapa para producir el compuesto representado por la fórmula general (X).

Esta etapa se realiza al remover el grupo protector para el grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula general (IX).

Etapas C3

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (XI).

5 Esta etapa se realiza al hidrogenar el compuesto representado por la fórmula general (IX) en la presencia de un catalizador de paladio en un solvente en una atmósfera de hidrógeno.

El solvente usado en esta etapa es preferiblemente un alcohol, más preferiblemente etanol.

10 El catalizador de paladio usado en esta etapa es preferiblemente paladio-carbón activado.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente 0 °C a 100 °C, preferiblemente 20 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente 0.5 horas a 96 horas, preferiblemente 2 horas a 48 horas.

15

Etapas C4

Esta etapa es una etapa para producir el compuesto representado por la fórmula general (XII).

20 Esta etapa se realiza al remover el grupo protector para el grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula general (XI).

Etapas C5

Esta etapa es una etapa para producir el compuesto representado por la fórmula general (XII).

Esta etapa se realiza al hacer reaccionar un compuesto por la
5 fórmula general (XIII) con un agente reductor en un solvente.

El compuesto representado por la fórmula general (XIII), usado en esta etapa, es un compuesto conocido en la técnica (por ejemplo, J. Med. Chem., 2006, 49, 2496) o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido la técnica (por ejemplo, J. Med. Chem., 2006, 49, 2496) o un método
10 similar al mismo usando un compuesto conocido en la técnica como un material de inicio.

El solvente usado en esta etapa es preferiblemente un alcohol, más preferiblemente metanol.

El agente reductor usado en esta etapa es preferiblemente un
15 borohidruro de metal alcalino, más preferiblemente borohidruro de sodio.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente -78 °C a 100 °C, preferiblemente 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente 0.1 horas a 96 horas, preferiblemente 0.5 horas a 24 horas.

20 En la descripción anterior, el grupo protector para el "grupo amino que debe ser protegido", el "grupo hidroxilo que debe ser protegido", y el "grupo carboxilo que debe ser protegido" en las definiciones de R^{1a}, R^{3a}, y R^{4a} se refiere a un grupo protector que puede disociarse mediante un método

químico tal como por hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis, o fotólisis, y representa un grupo protector generalmente usado en la química de la síntesis orgánica (véase por ejemplo, T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

- 5 En la descripción anterior, el "grupo protector" para el "grupo hidroxil que debe ser protegido" en las definiciones de R^{1a} , R^{3a} , y R^{4a} no se limita particularmente en tanto que sea un grupo protector para grupos hidroxil usados en el campo de la química de síntesis orgánica. Ejemplos de los mismos incluyen: un grupo formilo; "grupos alquilcarbonilo" tales como el
- 10 "grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7 " ejemplificado anteriormente, grupos alquilcarbonilo halogenados (por ejemplo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, y trifluoroacetilo), grupos alcóxialquilcarbonilo (por ejemplo, metoxiacetilo), y grupos alquilcarbonilo insaturados (por ejemplo, acrililo, propiolilo, metacrililo, crotonilo, isocrotonilo, y (E)-2-metil-2-butenilo);
- 15 "grupos arilcarbonilo" tales como grupos arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo, α -naftilo, y β -naftilo), grupos arilcarbonilo halogenados (por ejemplo, 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo), grupos arilcarbonilo alquilados de C_1-C_6 (por ejemplo, 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo), grupos arilcarbonilo alcóxilados de C_1-C_6 (por ejemplo, 4-anisoilo), grupos arilcarbonilo nitrados
- 20 (por ejemplo, 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo), grupos arilcarbonilo alcóxicarbonilados de C_2-C_7 (por ejemplo, 2-(metoxycarbonil)benzoilo), y grupos arilcarbonilo arilados (por ejemplo, 4-fenilbenzoilo); "grupos alcóxicarbonilo" tales como el "grupo alcóxicarbonilo de C_2-C_7 " ejemplificado

anteriormente y grupos alcóxicarbonilo de C₂-C₇ sustituidos por halógeno o un grupo tri-(alquilo de C₁-C₆)sililo (por ejemplo, 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo y 2-trimetilsililetóxicarbonilo); "grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo" tales como grupos tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-
5 metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; "tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" tales como tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo" tales como grupos tri-(alquilo de C₁-C₆) (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo, y triisopropilsililo) y grupos (alquilo de
10 C₁-C₆)diarilsililo o di-(alquilo de C₁-C₆)arilsililo (por ejemplo, difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo, y fenildiisopropilsililo); "grupos alcóximetilo" tales como grupos (alcoxi de C₁-C₆)metilo (por ejemplo, metóximetilo, 1,1-dimetil-1-metóximetilo, etóximetilo, propóximetilo, isopropóximetilo, butóximetilo, y t-butoximetilo), grupos (alcoxi de C₁-C₆
15 alcóxi)-(alcóxi de C₁-C₆)metilo (por ejemplo, 2-metoxietóximetilo), y (alcóxi de C₁-C₆ halogenado)metilo (por ejemplo, 2,2,2-tricloroetóximetilo y bis(2-cloroetóxi)metilo); "grupos etilo sustituidos" tales como grupos (alcoxi de C₁-C₆)etilo (por ejemplo, 1-etóxi etilo y 1-(isopropóxi)etilo) y grupos etilo halogenados (por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo); "grupos aralquilos" tales como
20 grupos alquilo de C₁-C₆ sustituidos por 1 a 3 grupos arilo (por ejemplo, bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, y 9-antrilmetilo) y grupos alquilo de C₁-C₆ sustituidos por 1 a 3 grupos arilo que tiene un anillo arilo sustituido por alquilo de C₁-C₆, alcóxi de

C₁-C₆, nitro, halógeno, o un grupo ciano (por ejemplo, 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, y 4-cianobencilo); "grupos alqueniloxycarbonilo" tales como viniloxycarbonilo y aliloxycarbonilo; y "grupos aralquiloxycarbonilo" cuyo anillo arilo puede estar sustituido por 1 o 2 alcoxi de C₁-C₆ o grupos nitro, tal como benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo, y 4-nitrobenciloxycarbonilo. El grupo protector es preferiblemente un grupo alquilcarbonilo, un grupo sililo, o un grupo aralquilo.

En la descripción anterior, el "grupo protector" para el "grupo carboxilo que puede ser protegido" en la definición de R^{1a}, R^{3a}, y R^{4a} no se limita particularmente en tanto que sea un grupo protector para grupos carboxilos usados en el campo de la química de síntesis orgánica. Ejemplos de los mismos incluyen: el "grupo alquilo de C₁-C₆" ejemplificado anteriormente; "grupos alquenilo de C₂-C₆" tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y 1-metil-2-propenilo; "grupos alquinilo de C₂-C₆" tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y 1-metil-2-propinilo; el "grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado" ejemplificado anteriormente; hidroxialquilos de C₁-C₆ tales como hidroximetilo y 2-hidroxietilo; (alquilcarbonilo de C₂-C₇)-(grupos alquilo de C₁-C₆) tales como acetilmetilo; los "grupos aralquilo" ejemplificados anteriormente; y los "grupos sililo" ejemplificado anteriormente. El grupo protector es preferiblemente un grupo alquilo de C₁-C₆ o un grupo aralquilo.

En la descripción anterior, el "grupo protector" para el "grupo amino que puede ser protegido" en las definiciones de R^{1a} , R^{3a} , y R^{4a} no se limita particularmente en tanto sea un grupo protector para grupos amino usados en el campo de la química de síntesis orgánica. Ejemplos de los mismos incluyen: esos similares a los "grupos alquilcarbonilo", los "grupos arilcarbonilo", los "grupos alcoxycarbonilo", los grupos "sililo", los "grupos aralquilo", los "grupos alqueniloxycarbonilo", y los "grupos aralquiloxyarbonilo" ejemplificados como el "grupo protector para grupos hidroxil"; y "grupos metileno sustituidos que forman una base de Schiff" tal como N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 4-metoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, salicilideno, 5-clorosalicilideno, difenilmetileno, y (5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno. El grupo protector es preferiblemente un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, o un grupo alcoxycarbonilo, más preferiblemente un grupo alcoxycarbonilo.

Las etapas que requieren protección/desprotección se realizan de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, los métodos descritos en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 1999, A Wiley-Interscience Publication, etc.).

El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención puede administrarse en diversas formas. Ejemplos de la vía de administración incluyen administración oral usando tabletas, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos, jarabes (soluciones), y similares, y de administración parenteral usando inyecciones (administración

intravenosa, intramuscular, subcutánea, o intraperitoneal), infusiones por goteo, supositorios (administración rectal), y similares. Estas diversas formulaciones pueden prepararse como productos de fármaco de acuerdo con métodos usuales usando auxiliares comúnmente usados en el campo de la formulación de fármacos tales como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes saborizantes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, y agentes de revestimiento además del ingrediente activo.

En el uso como una tableta, ejemplos de portadores que pueden usarse incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, y polivinilpirrolidona; desintegrantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaran, carbonato ácido de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilénicos, monoglicérido esteárico, almidón, y lactosa; inhibidores de desintegración tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao, y aceite hidrogenado; mejoradores de la absorción tales como sales cuaternarias de amonio y lauril sulfato de sodio; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, y ácido silícico coloidal; lubricantes tales como talco purificado, estearato, polvo de ácido fluobórico, y polietilen glicol, y así sucesivamente. Además, pueden prepararse según se requiera tabletas

revestidas de las maneras usuales tales como, por ejemplo, tabletas revestidas de azúcar, tabletas revestidas de gelatina, tabletas con revestimiento entérico, tabletas con revestimiento de película, tabletas de doble capa y tabletas de múltiples capas.

5 En el uso como una píldora, ejemplos de portadores que pueden usarse incluyen excipiente tales como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín, y talco; aglutinantes tales como goma arábica en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, y etanol; desintegrantes tales como laminaran, y agar y así sucesivamente.

10 En el uso como un supositorio, puede usarse una amplia escala de portadores conocidos en este campo, y ejemplos de los mismos incluyen polietilen glicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, y así sucesivamente.

 En el uso como una inyección, las formulaciones pueden
15 prepararse como soluciones, emulsiones, o suspensiones. Preferiblemente, estas soluciones, emulsiones, y suspensiones son esterilizadas y son isotónicas con la sangre. Los solventes para la producción de estas soluciones, emulsiones, y suspensiones no se limitan particularmente en tanto en que sean usados como diluyentes para uso médico, y ejemplos de los
20 mismos incluyen agua, etanol, propilen glicol alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilénicos, y así sucesivamente. En este caso, puede añadirse una cantidad suficiente de cloruro de sodio, glucosa, o glicerina a la formulación

para preparar una solución isotónica, y también pueden añadirse auxiliares de disolución usuales, amortiguadores, agentes suavizantes, y similares.

Además, pueden añadirse agentes colorantes, conservantes, perfumes, agentes saborizantes, edulcorantes, y similares, a la formulación antes mencionada, en caso de ser necesario. Además, también pueden añadirse otros fármacos.

La cantidad de compuesto de ingrediente activo contenida en las formulaciones antes mencionadas no se limita particularmente, pero es usualmente 0.5 a 70% en peso de la composición total, preferiblemente 1 a 30% en peso.

Las dosis varían dependiendo de los síntomas, edad, y similares del paciente (un animal de sangre caliente, en particular, un humano).

En el caso de la administración oral, la dosificación diaria recomendada para adultos es de 0.1 mg como el límite inferior (preferiblemente 1 mg, más preferiblemente 10 mg) a 2000 mg como el límite superior (preferiblemente 100 mg), lo que se divide en 1 a 6 dosis dependiendo de los síntomas.

EJEMPLOS

20

A continuación, la presente invención será descrita más específicamente con referencia a Ejemplos y Ejemplos de prueba. No obstante, no se pretende limitar el alcance de la presente invención a estos.

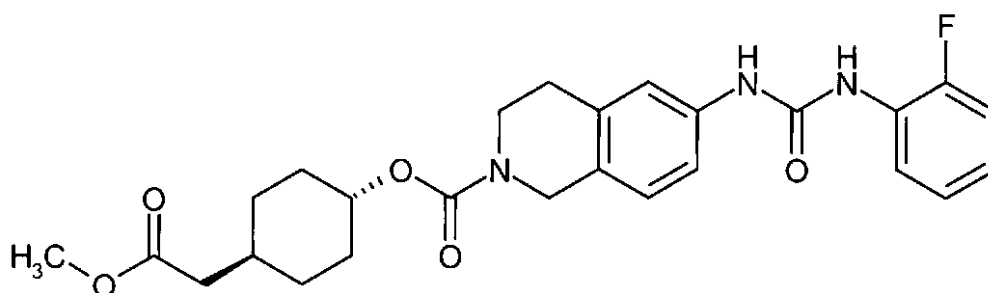
En estos Ejemplos, la elución en la cromatografía en columna se realizó bajo observación por TLC (Cromatografía de Capa Fina). En la observación de TLC, se adoptó el de sílice 60F₂₅₄ fabricado por Merck como la placa de TLC; los solventes usados como los solventes de elución en la cromatografía en columna se adoptaron como solventes reveladores; y se adoptó un detector de UV como el método de detección. Se usó gel de sílice SK-85 (tamiz 230-400) también fabricado por Merck o Chromatorex NH (tamiz de 200-350, FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) como el gel de sílice para las columnas. Además de la cromatografía en columna usual, se usó adecuadamente un aparato de cromatografía automático Biotage. Se usaron los solventes descritos en cada ejemplo como los solventes de elución en la proporción prescrita (o se cambió esta proporción adecuadamente de acuerdo a las necesidades). Las abreviaturas usadas en los Ejemplos significan lo siguiente: mg: miligramo, g: gramo, mL: mililitro, MHz: megahertz.

En los Ejemplos siguientes, el espectro de la resonancia magnética nuclear (en lo siguiente referida como ¹H RMN) se indicaron en valores δ (ppm) en términos de valores de cambio químico con tetrametilsilano como estándar. Los patrones de división fueron representados mediante s para singulete, d para doblete, t para triplete, y q para cuarteto.

La espectrometría de masa (en lo siguiente referida como MS) se realizó mediante el método FAB (Bombardeo Rápido de Átomos), EI (Ionización de Electrones), o ESI (Ionización de Electrones por Rociado).

EJEMPLO 1**4-metoxycarbonilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5

**(1a) metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilideno)-**10 **acético**

A una solución de DMF (50 mL) de fosfonoacetato de trimetilo (26 mL), se añadió en pequeñas porciones hidruro de sodio (pureza: 55% o mayor, 7.03 g) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agito por 30 minutos. Se añadió una solución de DMF (50 mL)

15 de 1,4-ciclohexanodiona monoetilen cetil (25.2 g) a la misma en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Esta suspensión se agitó por 19 horas y diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de dos extracciones con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El

20 residuo se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo=5:1) para obtener el compuesto del título (29.7 g, 87%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.75-5.65 (1H, m), 3.99 (4H, s), 3.70 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.39 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.81-1.75 (4H, m);.

MS (EI) m/z : 212 (M) $^+$.

5

(1b) metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acético

Una suspensión de etanol (50 mL) de metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilideno)-acético (6.57 g) obtenido en el Ejemplo (1a) y paladio-carbono (10% en peso) se redujo con hidrógeno a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo=5:1) para obtener el compuesto del título (4.99 g, 75%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.94 (4H, s), 3.67 (3H, s), 2.25 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.89-1.81 (1H, m), 1.74 (4H, d, $J = 9.8$ Hz), 1.63-1.53 (2H, m), 1.36-1.25 (2H, m);

15

MS (EI) m/z : 214 (M) $^+$.

(1c) metil éster del ácido (4-oxo-ciclohexil)-acético

Una mezcla de solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (50 mL)/acetona (200 ml) de metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acético (4.99 g) obtenido en el Ejemplo (1b) se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. Se removió el solvente orgánico usando un evaporador. La solución acuosa remanente se sometió a dos extracciones con acetato de

20

etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró para obtener el compuesto del título (4.30 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.71 (3H, s), 2.41-2.24 (7H, m), 2.12-2.05 (2H, m), 1.54-1.43 (2H, m);

MS (EI) m/z: 170 (M) $^+$.

(1d) metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético y metil éster del ácido cis-4-(hidroxi-ciclohexil)-acético

10 A una solución de metanol (50 mL) de metil éster del ácido (4-oxo-ciclohexil)-acético (4.18 g) obtenido en el Ejemplo (1c), se añadió borohidruro de sodio (1.86 g) en pequeñas porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora y se diluyó con una solución acuosa al 10% de cloruro de amonio (100 mL). Se removió el solvente orgánico usando un

15 evaporador. La solución acuosa remanente se sometió a dos extracciones con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera salurada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró para obtener al metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (2.56 g, 60%) como un aceite incoloro y al metil éster del ácido cis-4-hidroxi-ciclohexil)-acético (0.517 g,

20 12%) como un aceite incoloro.

Forma Trans; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.67 (3H, s), 3.67-3.60 (1H, m), 2.20 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.00-1.94 (2H, m), 1.82-1.67 (4H, m), 1.35-1.26 (2H, m), 1.10-1.00 (2H, m).

Forma Cis; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.04-3.96 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.26 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.94-1.24 (10H, m).

(1e) 4-metoxycarbonilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

A una solución de diclorometano (10 mL) de trifósgeno (569 mg), se añadió gradualmente por goteo una solución de diclorometano (10 mL) de metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (850 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y piridina (0.39 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, luego se agitó por 3.5 horas, y luego se concentró. El residuo fue agitado vigorosamente en éter diisopropílico y se filtró. El filtrado se concentró para obtener cloroformato como un aceite incoloro. Una solución de diclorometano (10 mL) de este aceite se añadió a temperatura ambiente a una suspensión de diclorometano (10 mL) de clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (1.03 g) y trietilamina (1.3 mL). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.55 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9.01 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.15 (1H, ddd, $J = 11.6, 11.6$ y 4.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J = 8.2$ y 1.6 Hz), 7.22 (2H, dd, $J = 8.0$ y 1.4 Hz), 7.16-7.08 (1H, m), 7.04-6.98 (1H, m), 4.51-4.44 (3H, m), 3.60-3.55 (2H, m), 3.59 (3H, s), 2.76 (2H, t, J

= 6.0 Hz), 2.22 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.88 (2H, m), 1.79-1.62 (3H, m), 1.79-1.62 (2H, m), 1.15-1.05 (2H, m);

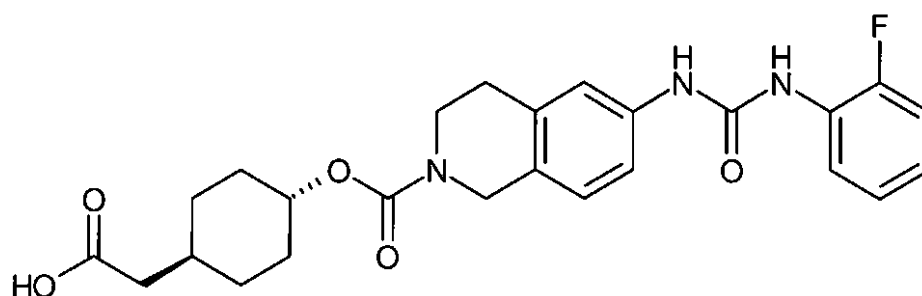
MS (ESI) m/z: 484 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 2

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



A una mezcla de 1,4-dioxano (20 mL) de 4-metoxicarbonilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.48 g) obtenida en el Ejemplo 1, se añadió hidróxido de tetrabutilamonio (solución acuosa 1.0 moles/L, 4.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 22 horas y se concentró. El residuo se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (30 mL), luego se diluyó con acetato de etilo, y se agitó vigorosamente hasta que se completó la disolución. La capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (diclorometano/metanol).

El sólido obtenido se recrystalizó (alcohol isopropílico) para obtener el compuesto del título (1.04 g, 72%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 7.8 y 7.8 Hz), 7.32 (1H, s), 7.26-7.20 (2H, m), 7.16-7.08 (2H, m), 7.04-6.97 (1H, m), 4.52-4.42 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.97-1.89 (2H, m), 1.79-1.71 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.14-1.01 (2H, m);

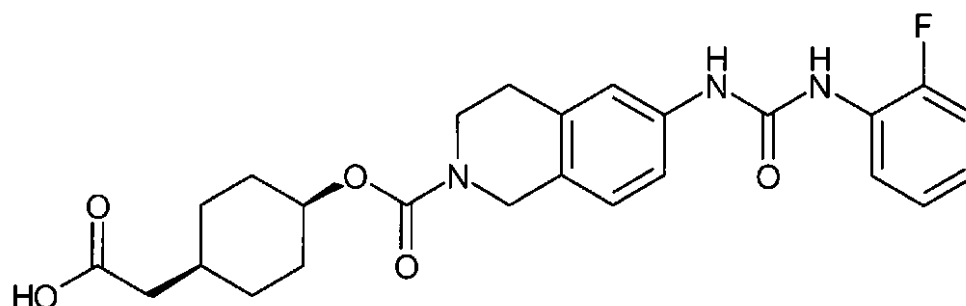
MS (ESI) m/z : 470 ($M + H$) $^+$.

10

EJEMPLO 3

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido cis-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15



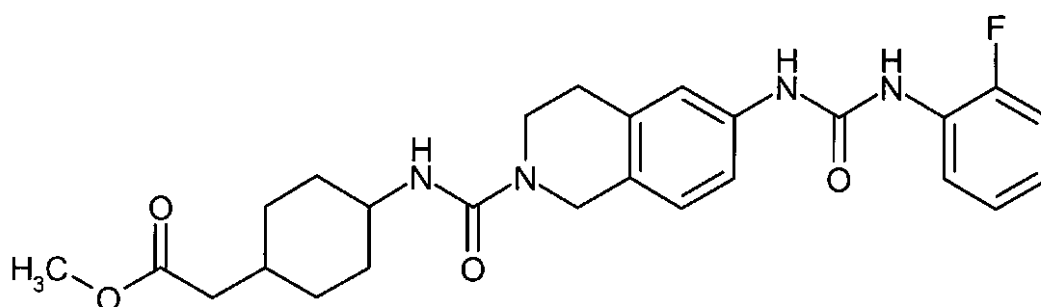
Se obtuvo el metil éster (143 mg, rendimiento cuantitativo) de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido cis-(4-hidroxiciclohexil)-acético (62 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (83 mg). Se hidrolizó este metil éster de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (86 mg, 71%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.0 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 9.0 y 9.0 Hz), 7.35-6.95 (6H, m), 4.85-4.77 (1H, m), 4.58-4.39 (2H, m), 3.66-3.53 (2H, m), 2.82-2.74 (2H, m), 2.17 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.20-2.08 (1H, m), 1.82-1.69 (3H, m), 1.59-1.47 (3H, m), 1.38-1.22 (2H, m);.

MS (ESI) m/z : 469 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 4

metil éster del ácido [4-({6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil}-amino)-ciclohexil]-acético



El compuesto del título (84 mg, 54%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) de metil éster del ácido (4-amino-ciclohexil)-acético (J. Med. Chem. 2000, 9, 1878) (82 mg) y clorhidrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (103 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.99 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.4 y 8.4 Hz), 7.33-7.18 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J = 7.8 y 7.8 Hz), 7.07-6.98 (3H, m), 6.25-6.15 (1H, m), 4.42-4.40 (2H, m), 3.60-3.59 (3H, m), 3.55-

3.50 (2H, m), 2.76-2.70 (2H, m), 2.35-2.150 (2H, m), 2.00-1.95 (1H, m), 1.80-1.66 (2H, m), 1.58-1.43 (4H, m), 1.24-1.16 (1H, m), 1.06-0.98 (1H, m);

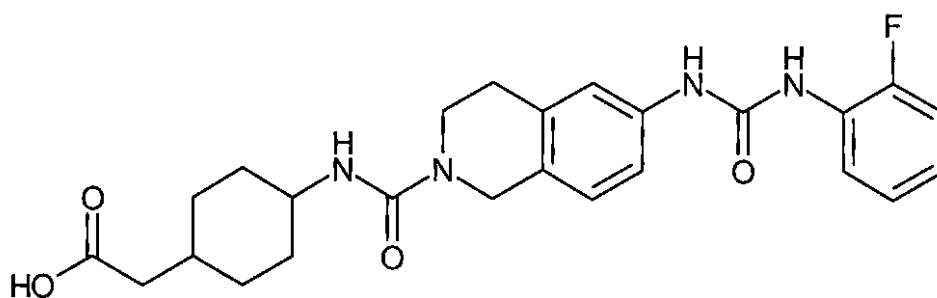
MS (ESI) m/z: 483 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 5

Ácido [4-({6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil}-amino)-ciclohexil]-acético

10



15

El metil éster del ácido [4-({6-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil}-amino)-ciclohexil]-acético (74 mg) obtenido en el Ejemplo 4 se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (20 mg, 28%) como un sólido blanco.

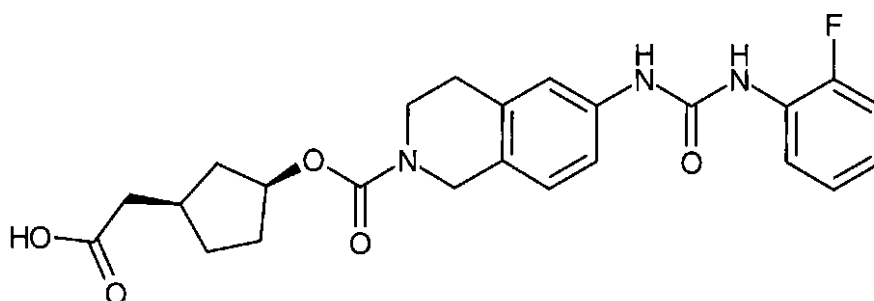
20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.0 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.8 y 8.8 Hz), 7.35-6.97 (7H, m), 6.20-6.18 (1H, m), 4.46-4.39 (2H, m), 3.55-3.49 (2H, m), 2.77-2.71 (2H, m), 2.10 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-1.88 (1H, m), 1.83-1.67 (2H, m), 1.63-1.43 (2H, m), 1.31-1.16 (2H, m), 1.07-0.93 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 469 (M + H)⁺.

EJEMPLO 6**3-carboximetil-ciclopentil éster del ácido cis-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-****3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



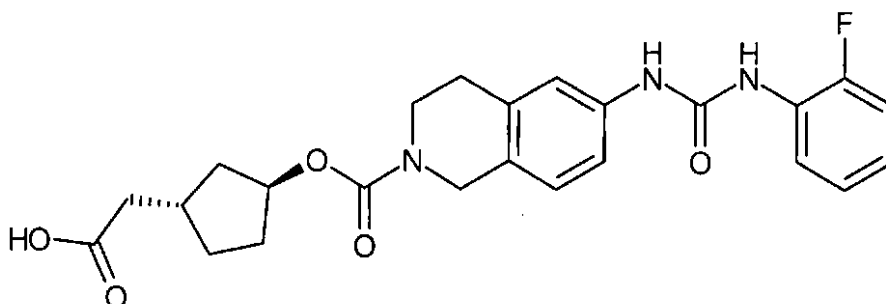
El metil éster (469 mg, 90%) fue obtenido de la misma manera
 10 que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido cis-(3-hidroxi-ciclopentil)-
 acético (Helvetica Chimica Acta 1992, 75, 1944) (221 mg) y clorhidrato de 1-
 (2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1)
 (321 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo
 2 para obtener el compuesto del título (455 mg, rendimiento cuantitativo) como
 15 un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.04
 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.15 (1H, dt, J = 11.6 y 4.2 Hz), 7.32 (1H,
 brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 y 1.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 y 1.2 Hz), 7.14 (1H,
 dd, J = 8.6 y 8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.03-6.98 (1H, m), 4.99 (1H, t, J
 20 = 3.7 Hz), 4.47 (2H, brs), 3.57 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.77 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.31
 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.23-2.14 (2H, m), 1.84-1.77 (2H, m), 1.73-1.68 (1H, m),
 1.37-1.29 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 456 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 7**3-carboximetil-ciclopentil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



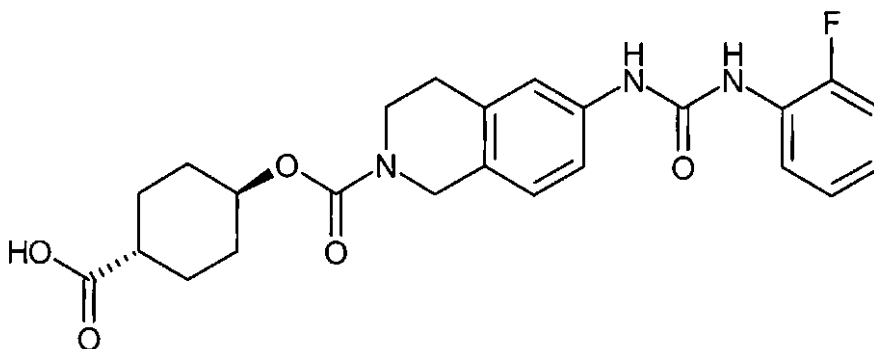
El metil éster (583 mg, 96%) fue obtenido de la misma manera
 10 que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(3-hidroxi-ciclopentil)-
 acético (Helvetica Chimica Acta 1992, 75, 1944) (280 mg) y clorhidrato de 1-
 (2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1)
 (418 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo
 2 para obtener el compuesto del título (357 mg, 63%) como un sólido blanco
 15 mate.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.10
 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.15 (1H, dt, J = 11.5 y 4.1 Hz), 7.32 (1H,
 brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.0 y 1.4 Hz), 7.24-7.21 (1H, m), 7.16-7.10 (2H, m),
 7.03-6.98 (1H, m), 5.05-5.01 (1H, m), 4.46 (2H, brs), 3.56 (2H, t, J = 5.7 Hz),
 20 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.39-2.33 (1H, m), 2.26-2.23 (2H, m), 2.04-1.96 (1H,
 m), 1.94-1.85 (2H, m), 1.66-1.58 (1H, m), 1.48-1.41 (1H, m), 1.23-1.14 (1H,
 m);

MS (ESI) m/z : 456 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 8**4-carboxi-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



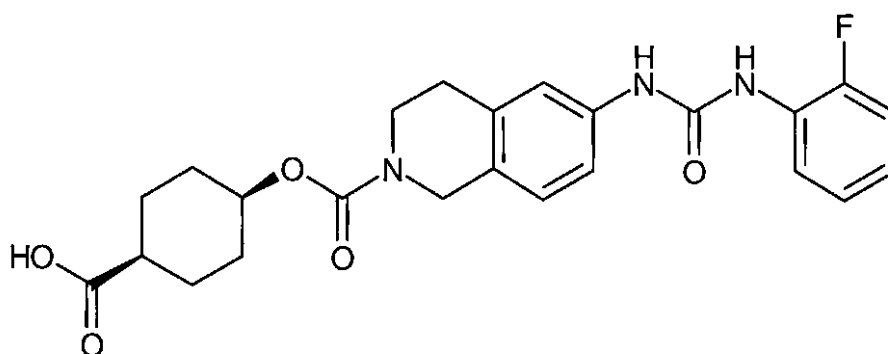
El metil éster (76 mg, 16%) fue obtenido de la misma manera
 10 que en el Ejemplo (1e) del trans-4-carbometoxiciclohexanol (J. Org. Chem.
 1962, 27, 4141.) (221 mg) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-
 tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (321 mg). Este metil
 éster fue hidrolizado de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el
 compuesto del título (36 mg, 49%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.04
 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.15 (1H, dt, J = 11.7 y 4.1 Hz), 7.33 (1H,
 brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 y 1.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.3 y 1.5 Hz), 7.16-7.09
 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.55-4.50 (1H, m), 4.47 (2H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.9
 Hz), 2.77 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.26-2.20 (1H, m), 1.95-1.90 (4H, m), 1.46-1.37
 20 (4H, m);

MS (ESI) m/z : 456 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 9**4-carboxi-ciclohexil éster del ácido cis-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



El metil éster (469 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del cis-4-carbometoxiciclohexanol (J. Org. Chem. 1962, 27, 4141.) (249 mg) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (321 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (156 mg, 34%) como un sólido marrón claro.

15

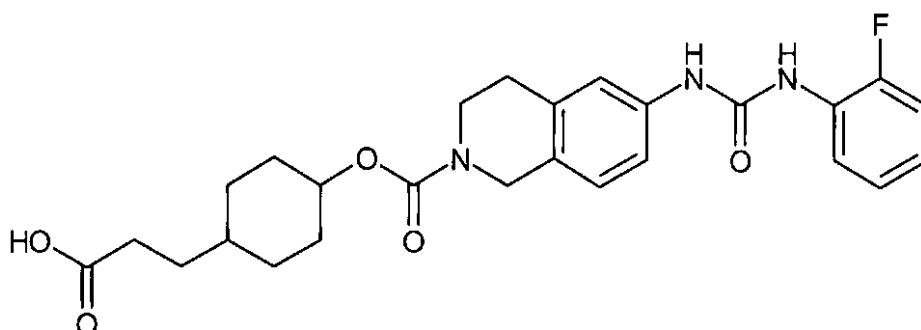
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.02 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.16 (1H, dt, J = 11.5 y 4.1 Hz), 7.33 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.79 (1H, brs), 4.49 (2H, brs), 3.60 (2H, brs), 2.79 (2H, brs), 2.34 (1H, t, J = 6.5 Hz), 1.77-1.62 (8H, m);

20

MS (ESI) m/z : 456 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 10**4-(2-carboxi-etil)-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



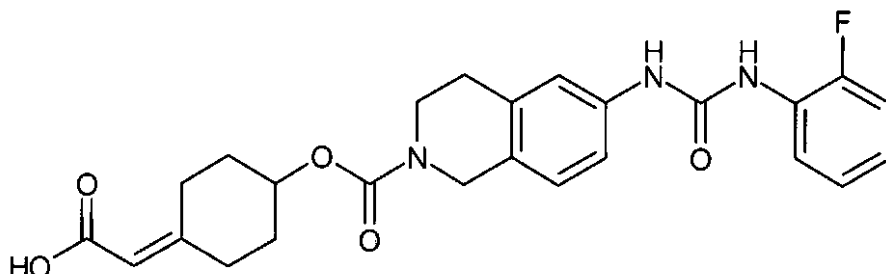
El metil éster (429 mg, 66%) fue obtenido de la misma manera
 10 que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido 3-(4-hidroxiciclohexil)propiónico (Tetrahedron 1966, 22, 861.) (360 mg) y clorhidrato del 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (418 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (65 mg,
 15 16%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.27-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.83-4.47 (3H, m), 3.64-3.55 (3H, m), 2.79-2.75 (2H, m), 2.23 (2H, dd, J = 16.3 y 8.8 Hz), 1.95-
 20 1.72 (3H, m), 1.53-1.42 (4H, m), 1.32-1.20 (3H, m);

MS (ESI) m/z : 484 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 11**4-carboximetilen-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-
3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5

**(11a) metil éster del ácido (4-oxo-ciclohexiliden)-acético**

10

Metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iliden)-acético (594 mg) obtenido en el Ejemplo (1a) se desprotegió de la misma manera que en el Ejemplo (1c) para obtener el compuesto del título (395 mg, 84%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.87 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.22 (2H, dt, J = 9.8 y 3.6 Hz), 2.67 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.50 (4H, dt, J = 7.2 y 7.2 Hz).

15

(11b) metil éster del ácido (4-hidroxiciclohexilidene)-acético

El compuesto del título (335 mg, 84%) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1d) del metil éster del ácido (4-oxo-ciclohexiliden)-acético (395 mg) obtenida en el Ejemplo (11a).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.67 (1H, s), 3.97-3.93 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.39-3.32 (1H, m), 2.55-2.48 (1H, m), 2.46-2.40 (1H, m), 2.22-2.15 (1H, m), 2.01-1.93 (2H, m), 1.65-1.54 (3H, m).

(11c) 4-carboximetilen-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

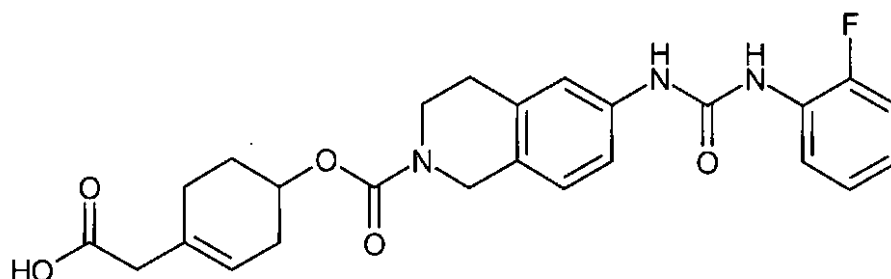
El metil éster (258 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (4-hidroxidiciclohexiliden)-acético (119 mg) obtenido en el Ejemplo (11b) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (161 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (80 mg, 34%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (1H, dt, J = 11.6 y 4.2 Hz), 7.33 (1H, brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 y 1.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 6.3 y 2.0 Hz), 7.16-7.11 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 5.64 (1H, s), 4.88-4.83 (1H, m), 4.54-4.47 (2H, m), 3.63-3.58 (2H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 2.83-2.79 (1H, m), 2.78 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.42-2.33 (1H, m), 2.26-2.19 (1H, m), 1.91-1.79 (2H, m), 1.74-1.60 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 468 (M + H)⁺.

EJEMPLO 12**4-carboximetil-ciclohex-3-enil-éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-
3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5

**(12a) metil éster del ácido (4-oxo-ciclohex-1-enil)-acético**

10

El metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-acético (2.21 g) obtenido como un sub-producto en el Ejemplo (1a) se deprotegió de la misma manera que en el Ejemplo (1c) para obtener el compuesto del título (996 mg, 57%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.64 (1H, s), 3.71 (3H, s),
15 3.12 (2H, s), 2.91-2.90 (2H, m), 2.55-2.51 (4H, m).

(12b) metil éster del ácido (4-hidroxí-ciclohex-1-enil)-acético

El compuesto del título (677 mg, 67%) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1d) del metil éster del
20 ácido (4-oxo-ciclohex-1-enil)-acético (996 mg) obtenido en el Ejemplo (12a).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.47 (1H, s), 3.99-3.95 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.99 (2H, s), 2.40 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 2.17-2.16 (2H, m), 2.09-2.03 (2H, m), 2.09-2.03 (1H, m), 2.09-2.03 (1H, m).

(12c) 4-carboximetil-ciclohex-3-enil-éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (256 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (4-hidrox-

5 ciclohex-1-enil)-acético (119 mg) obtenido en el Ejemplo (12b) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (161 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (191 mg, 77%) como un sólido blanco mate.

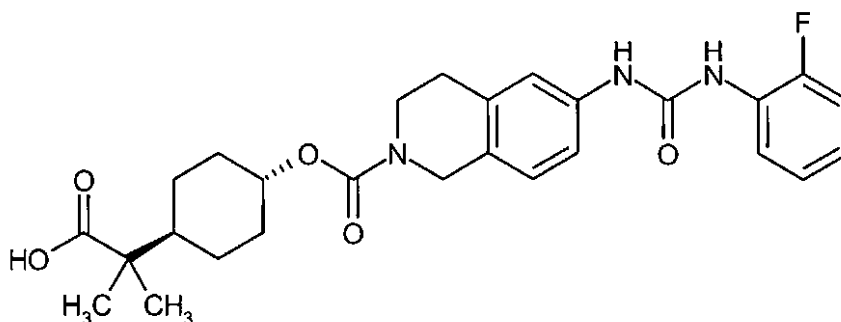
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.04 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.15 (1H, dt, J = 11.5 y 4.1 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.0 y 1.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 y 1.6 Hz), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 5.41 (1H, s), 4.84-4.81 (1H, m), 4.47 (2H, s), 3.57 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.91 (2H, s), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.50-2.45 (1H, m),

15 2.39-2.32 (1H, m), 2.14-2.04 (2H, m), 1.83-1.70 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 468 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 13**4-(carboxi-1-metil-etil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5

**(13a) metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-**10 propiónico

A una solución de tetrahidrofurano (10 mL) de metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acético (1.40 g) obtenida en el Ejemplo (1b), se añadió LDA (1.8 moles/L heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 11 mL) a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió yodometano (4.1 mL) a la

mezcla de reacción. La suspensión formada suspension se calentó a temperatura ambiente por 2 horas o más, luego se agitó por 18 horas, y se diluyó con agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se

purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo=4:1). El compuesto de aceite obtenido se sometió repetidamente a estas etapas para obtener el compuesto del título (666 mg, 42%) como un aceite marrón claro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.94 (4H, s), 3.67 (3H, s), 1.82-1.74 (2H, m), 1.69-1.47 (5H, m), 1.41-1.27 (2H, m), 1.13 (6H, s);

MS (FAB) m/z: 243 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

5 (13b) metil éster del ácido 2-metil-2-(4-oxo-ciclohexil)-propiónico

El compuesto del título (544 mg, 100%) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1c) del metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-propiónico (666 mg) obtenido en el Ejemplo (13a).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.70 (3H, s), 2.45-2.30 (4H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 1.96-1.90 (2H, m), 1.55-1.44 (2H, m), 1.18 (6H, s);

MS (EI) m/z: 198 (M) $^+$.

15 (13c) metil éster del ácido 2-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-metil-propiónico

El compuesto del título (398 mg, 73%) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1d) del metil éster del ácido 2-metil-2-(4-oxo-ciclohexil)-propiónico obtenido en el Ejemplo (13b).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.69 (3H, brs), 3.67 (1H, s), 3.60-3.48 (1H, m), 2.14-1.97 (2H, m), 1.73-1.53 (3H, m), 1.35-1.14 (4H, m), 1.11 (6H, s).

(13d) 4-(carboxi-1-metil-etil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (123 mg, 96%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido 2-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-metil-propiónico (74 mg) obtenido en el Ejemplo (13c) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (80 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (29 mg, 24%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.09 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.50-4.41 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.03-1.95 (2H, m), 1.66-1.50 (3H, m), 1.38-1.24 (2H, m), 1.19-1.05 (2H, m), 1.02 (6H, s);

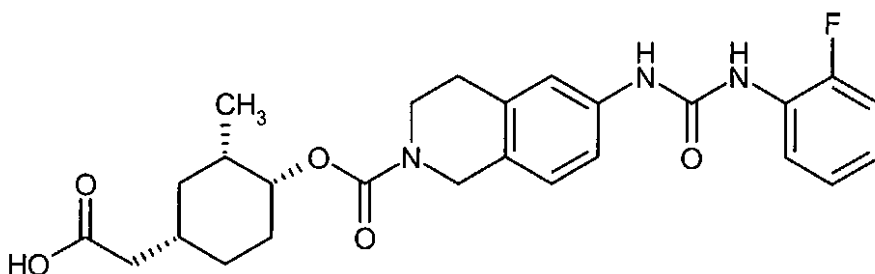
MS (ESI) m/z : 498 ($M + H$) $^+$.

15

EJEMPLO 14

c-4-carboximetil-c-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20



(14a) cis-7-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]-decan-8-ol

A una solución de tetrahidrofurano (100 mL) de 7-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]-decan-8-ona (Tetrahedron Asymmetry 2001, 12, 1683) (9.50 g), K-Selectride (solución de tetrahidrofurano 1.0 moles/L, 65 mL) fue gradualmente
5 añadida a -78°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a 0°C, y se añadió gradualmente a la misma una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (120 mL) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (100 mL). La mezcla acuosa purificada se agitó durante la noche, seguido de dos extracciones con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera
10 saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo=4:1→2:1→1:1) para obtener el compuesto del título (8.18 g, 85%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.02-3.91 (4H, m), 4.02-3.91 (1H, m), 1.81-1.23 (8H, m), 0.99 (3H, d, $J = 7.0$ Hz).

15

(14b) cis-4-hidroxi-3-metil-ciclohexanona

Una solución mezclada de ácido clorhídrico 1 N (250 mL)/acetona (250 mL) de cis-7-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]-decan-8-ol (19.9 g) obtenida en el Ejemplo (14a) se agitó at temperatura ambiente por 16 horas.
20 El solvente orgánico se removió bajo presión reducida. La mezcla acuosa remanente se sometió to 6 extracciones con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego

se concentró. El residuo se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (14.4 g, 97%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.05-3.99 (1H, m), 2.71-2.61 (1H, m), 2.47 (1H, dd, $J = 13.3$ y 13.3 Hz), 2.28-2.01 (5H, m), 1.94-1.81 (1H, m), 1.07 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

(14c) cis-4-(ter-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-ciclohexanona

A una solución de dimetilformamida (100 mL) de cis-4-hidroxi-3-metil-ciclohexanona (14.4 g) obtenida en el Ejemplo (14b) e imidazol (15.3 g), se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (25.3 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 27 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (dos veces) y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo=1:0→40:1→20:1→10:1) para obtener el compuesto del título (21.6 g, 80%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.83-3.79 (1H, m), 2.61-2.49 (1H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 13.3$ y 13.3 Hz), 2.11-1.82 (4H, m), 1.73-1.66 (1H, m), 0.89 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.83 (9H, s), 0.00 (6H, s).

(14d) metil éster del ácido cis-{4-(ter-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-ciclohex-iliden}-acético

El compuesto del título (23.0 g, 87%) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1a) de cis-4-(ter-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-ciclohexanona (21.6 g) obtenida en el Ejemplo (14c).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.62 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.86-3.81 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.45-3.31 (1H, m), 2.57-2.22 (2H, m), 2.08-1.81 (2H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.62-1.48 (1H, m), 0.95-0.90 (12H, m), 0.08-0.05 (6H, m);

MS (FAB) m/z : 321 ($M + \text{Na}$) $^+$, m/z : 299 ($M + \text{H}$) $^+$.

(14e) metil éster del ácido cis-{4-(ter-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-ciclohexil}-1-acético

(configuración relativa cis a C3 contra C4 y mezcla de configuración relativa cis/trans a C1 contra C3 o C1 contra C4).

El compuesto del título (21.4 g, 92%) fue obtenido como un aceite (mezcla diastereomérica) de la misma manera que en el Ejemplo (1b) del metil éster del ácido cis-{4-(ter-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-ciclohex-iliden}-acético (23.0 g) obtenido en el Ejemplo (14d).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.76-3.71 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.20 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.85-1.70 (2H, m), 1.54-1.11 (6H, m), 1.54-1.11 (9H, m), 0.85 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.04-0.00 (6H, m);

MS (FAB) m/z : 323 ($M + \text{Na}$) $^+$, m/z : 301 ($M + \text{H}$) $^+$.

(14f) metil éster del ácido (c-4-hidroxi-c-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético

A una solución de tetrahidrofurano (100 mL) de metil éster del ácido cis-{4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3-metil-ciclohexil}-1-acético (21.4 g) obtenida en el Ejemplo (14e), se añadió un complejo de fluoruro de hidrógeno /piridina (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 19 horas y se diluyó con agua, seguido de dos extracciones con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo=2:1→1:1) para obtener el compuesto del título (8.57 g, 65%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.83-3.78 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.22 (2H, dd, J = 7.0 y 2.4 Hz), 1.90-1.79 (2H, m), 1.65-1.25 (6H, m), 1.10 (1H, dd, J = 25.0 y 12.5 Hz), 0.96 (3H, d, J = 7.0 Hz).

(14g) metil éster del ácido (t-4-hidroxi-t-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético

El compuesto del título fue obtenido como un aceite incoloro como un sub-producto (1.24 g, 9%) en la síntesis del Ejemplo (14f).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.76-3.70 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.26-2.17 (2H, m), 2.10-2.00 (1H, m), 1.85-1.74 (3H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.33-1.20 (2H, m), 1.12-1.02 (1H, m), 0.98 (3H, d, J = 7.0 Hz).

(14h) c-4-carboximetil-c-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (120 mg, 86%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (c-4-hidroxi-c-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (73 mg) obtenido en el Ejemplo (14f) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (90 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (53 mg, 53%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 9.12 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.20-8.07 (1H, m), 7.37-6.92 (6H, m), 4.78-4.71 (1H, m), 4.57-4.42 (2H, m), 3.69-3.53 (2H, m), 2.82-2.73 (2H, m), 2.14 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.87-1.60 (3H, m), 1.54-1.42 (3H, m), 1.19-0.96 (2H, m), 0.86-0.78 (3H, m);

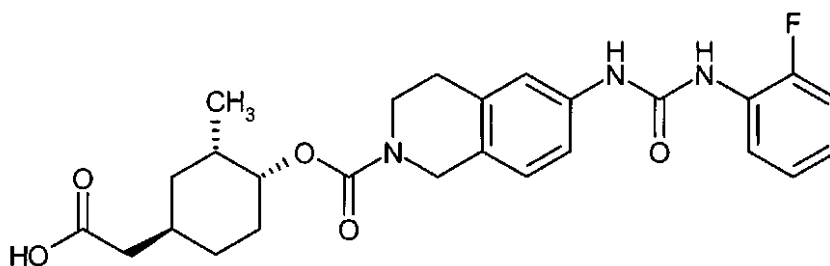
MS (ESI) m/z: 484 (M + H)⁺.

15

EJEMPLO 15

t-4-carboximetil-c-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20



El metil éster (1.49 g, 80%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (t-4-hidroxi-t-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (841 mg) obtenido en el Ejemplo (14g) y clorhidrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (1.21 g).

- 5 Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (780 mg, 54%) como un sólido blanco.

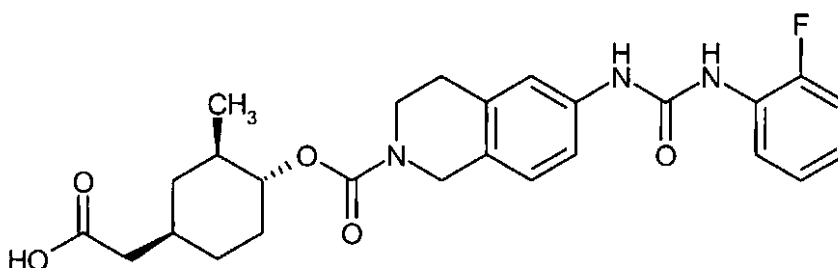
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.18-8.14 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.27-7.21 (2H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.69-4.64 (1H, m), 4.54-4.43 (2H, m), 3.64-3.54 (2H, m), 2.83-2.73 (2H, m), 2.20-1.93 (4H, m), 1.76-1.53 (3H, m), 1.35-1.24 (1H, m), 1.16-1.06 (1H, m), 0.92 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 0.93-0.88 (1H, m);

MS (ESI) m/z : 484 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 16

- 15 **t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluorofenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

20



(16a) metil éster del ácido (t-4-hidroxi-c-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético

A una solución de diclorometano (100 mL) de metil éster del ácido (c-4-hidroxi-c-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (8.57 g) obtenida en el Ejemplo (14f), se añadió reactivo de Dess-Martin (23.4 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 20 horas, luego se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se filtró. El filtrado se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se secó bajo presión reducida para obtener acetona (7.55 g). Esta acetona (7.55 g) se redujo de la misma manera que en el Ejemplo (1d) para obtener el compuesto del título (3.10 g, 36%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.68 (3H, s), 3.16-3.09 (1H, m), 2.20 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.00-1.94 (1H, m), 1.90-1.70 (3H, m), 1.52 (1H, brs), 1.44-1.25 (2H, m), 1.11-1.04 (1H, m), 1.01 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 0.79 (1H, dt, $J = 12.4$ y 12.5 Hz).

(16b) t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (1.95 g) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (t-4-hidroxi-c-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (842 mg) obtenido en el Ejemplo (16a) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-

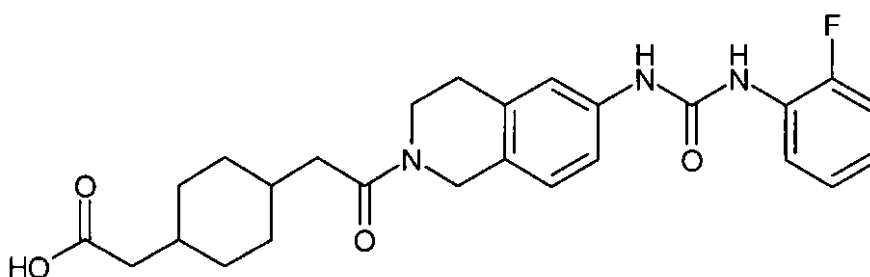
fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (1.22 g). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (1.33 g, 73%, dos etapas) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.27-7.22 (2H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.54-4.43 (2H, m), 4.22-4.16 (1H, m), 3.64-3.55 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.96-1.90 (1H, m), 1.77-1.68 (3H, m), 1.66-1.56 (1H, m), 1.35-1.24 (1H, m), 1.11-0.99 (1H, m), 0.90-0.80 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 484 (M + H)⁺.

EJEMPLO 17

Ácido [4-(2-{6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-2-oxoetil)-ciclohexil]-acético



Una solución de dimetilformamida (5 mL) del ácido (4-metoxycarbonilmetil-ciclohexil)-acético (US2001/9912 A1) (378 mg), clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

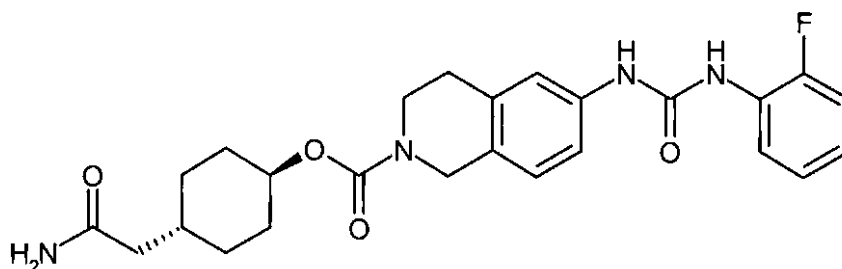
(WO2006004200 A1) (82 mg), T3P (1.3 mL), y trietilamina (0.62 mL) se agitó por 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El
5 residuo se purificó por cromatografía (diclorometano/acetato de etilo) para obtener metil éster (533 mg, 74%). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (456 mg, 88%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 9.04-
10 9.04 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.17-8.13 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.26-7.19 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.59-4.54 (2H, m), 3.66 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.81 (1H, t, J = 5.1 Hz), 2.72-2.71 (1H, m), 2.28-2.26 (3H, m), 2.08-2.06 (1H, m), 1.97-1.83 (2H, m), 1.73-1.53 (3H, m), 1.50-1.29 (2H, m), 0.97-0.94 (3H, m);

15 MS (ESI) m/z : 468 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 18**4-carbamoilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



Una solución de DMF (15 mL) de 4-carboximetil-ciclohexil éster
 10 del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-
 carboxílico (527 mg) obtenida en el Ejemplo 2, HOBt (166 mg), EDCI (236
 mg), y agua amoniacal (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 2 días.
 La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución
 acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó,
 15 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice NH,
 diclorometano/metanol=30:1→5:1) para obtener un sólido. Este sólido fue
 recristalizado (isopropanol) para obtener el compuesto del título (89 mg, 17%)
 como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.03 (1H, s), 8.55 (1H,
 20 d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, dt, J = 11.7 y 4.2 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.26-7.21 (3H,
 m), 7.16-7.10 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 6.73 (1H, brs), 4.52-4.47 (3H, m),
 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.94 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.92-

1.91 (2H, m), 1.73 (2H, d, J = 13.3 Hz), 1.68-1.62 (1H, m), 1.38-1.28 (2H, m), 1.08-0.98 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 469 (M + H)⁺.

5

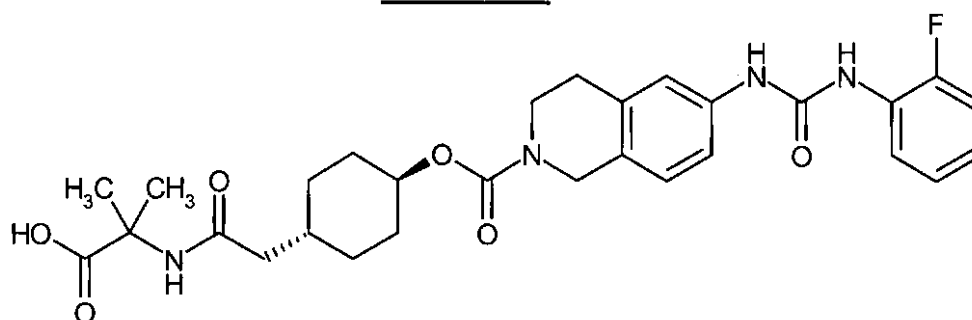
EJEMPLO 19

4-[(1-carboxi-1-metil-1-etilcarbamoil)-metil]-ciclohexil éster del ácido

trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-

carboxílico

10



15

El metil éster (58 mg, 19%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (246 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de metil éster del ácido 2-amino-2-metil-propiónico (89 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (18 mg, 32%) como un sólido blanco.

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.11 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.24 (1H, dt, J = 11.7 y 4.2 Hz), 8.07 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.35-7.30 (2H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 4.59-4.53 (3H, m), 3.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.85 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.05-

1.99 (4H, m), 1.85-1.80 (2H, m), 1.77-1.70 (2H, m), 1.46-1.35 (2H, m), 1.40 (6H, s), 1.17-1.07 (2H, m);

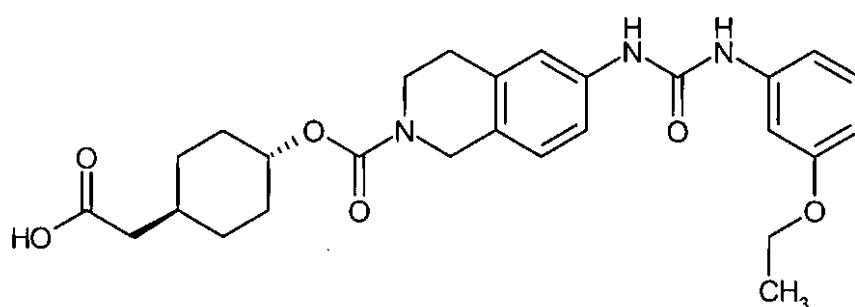
MS (ESI) m/z: 555 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 20

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

El metil éster (142 mg, 89%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxiciclohexil)-acético (81 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-etoxifenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (109 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (81 mg, 59%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.78 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 7.24-7.07 (4H, m), 6.92-6.89 (1H, m), 6.56-6.52 (1H, m), 4.53-4.43 (3H, m), 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.98-1.88 (2H, m),

20

1.79-1.52 (4H, m), 1.39-1.27 (1H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.12-1.02 (2H, m);

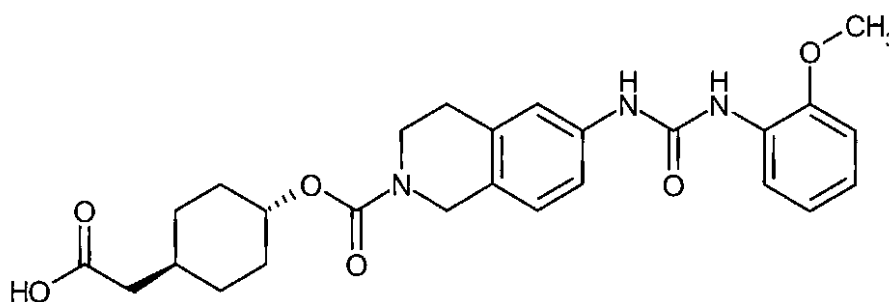
MS (ESI) m/z: 496 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 21

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

El metil éster (193 mg, 93%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-acético (101 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (140 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (91 mg, 49%) como un sólido blanco.

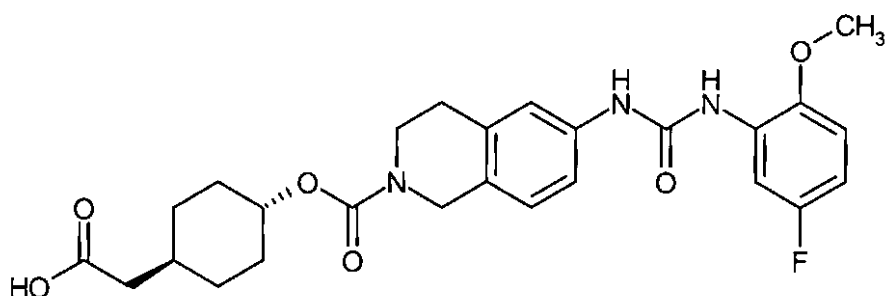
20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.0 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.23-7.24 (1H, m), 7.12-6.85 (4H, m), 4.54-4.40 (3H, m), 3.88 (3H, s), 3.61-3.53 (2H, m), 2.80-2.72 (2H, m), 2.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.99-1.87 (2H, m), 1.81-1.60 (3H, m), 1.40-1.27 (2H, m), 1.14-1.00 (2H, m);.

MS (ESI) m/z: 482 (M + H)⁺.

EJEMPLO 22**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



(22a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

Una solución de tetrahidrofurano (20 mL) del ácido 5-fluoro-2-metoxibenzóico (1.00 g), DPPA (1.25 mL), y trietilamina (1.6 mL) se calentó a reflujo por 1 hora. Se añadió una solución de tetrahidrofurano (10 mL) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.00 g) a la solución de reacción.

La mezcla de reacción se calentó además a reflujo por 5.5 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (diclorometano/acetato de etilo=20:1→4:1) para obtener el compuesto del título (1.51 g, 90%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.33 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.05-7.97 (1H, m), 7.38-7.28 (1H, m), 7.24-7.16 (1H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 7.02-6.97 (1H, m), 6.77-6.69 (1H, m), 4.41 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (9H, s);

MS (FAB) m/z: 416 (M + H)⁺.

(22b) clorhidrato de 1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-urea

Una suspensión de ter-butil éster de ácido 6-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.20 g) obtenida en el Ejemplo (22a) y ácido clorhídrico 4 N (solución de 1,4-dioxano, 10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 15 horas y se diluyó con éter diisopropílico. El precipitado fue recolectado por filtración y secado para obtener el compuesto del título (1.20 g, 94%) como un sólido beige claro.

MS (ESI) m/z: 316 (M + H)⁺.

10

(22c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (134 mg, 91%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (74 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-urea (101 mg) obtenido en el Ejemplo (22b). Este metil éster (129 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (61 mg, 53%) como un sólido blanco mate.

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 9.35 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 11.4 y 3.1 Hz), 7.33 (1H, s), 7.23-7.18 (1H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 9.0 y 5.5 Hz), 6.75 (1H, ddd, J = 8.6, 8.6 y 3.2 Hz), 4.53-4.43 (3H, m), 3.87 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76

(2H, t, J = 5.6 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.97-1.88 (2H, m), 1.80-1.71 (2H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

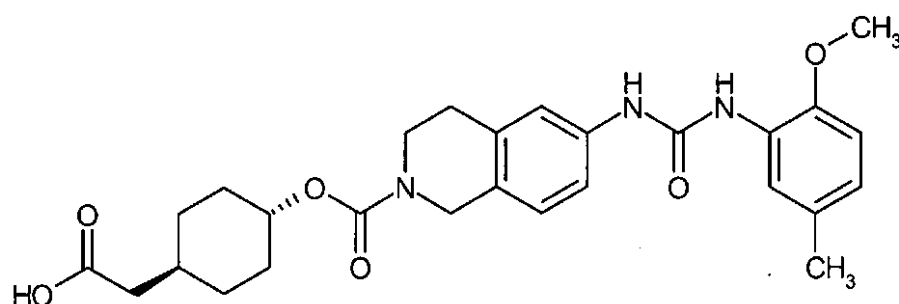
MS (ESI) m/z: 500 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 23

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

El metil éster (103 mg, 81%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-acético (65 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-metoxi-5-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (88 mg). Este metil éster (92 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (38 mg, 43%) como un sólido blanco mate.

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.24 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.23-7.15 (1H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.52-4.41 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.22 (3H, s), 2.12

(2H, d, J = 6.7 Hz), 1.98-1.88 (2H, m), 1.81-1.60 (3H, m), 1.42-1.28 (2H, m), 1.14-1.00 (2H, m);

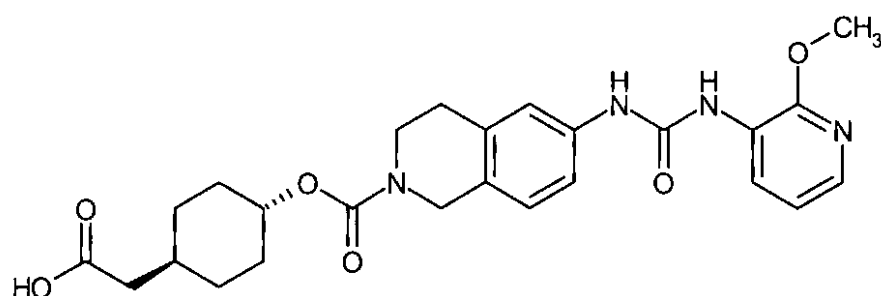
MS (ESI) m/z: 496 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 24

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(24a) ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

A una solución de diclorometano (10 mL) de 4-nitrofenil cloroformato (812 mg), se añadió gradualmente una solución de diclorometano (10 mL) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.00 g) y piridina (0.33 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 hora y a temperatura ambiente por 2 horas y luego se concentró. El residuo se agitó vigorosamente en una solución mezclada de éter diisopropílico y agua (éter diisopropílico/agua). El precipitado fue recolectado por filtración y secado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1.46 g, 88%) como un sólido amarillo.

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.40-8.24 (3H, m), 7.50-6.99 (4H, m), 5.33 (1H, brs), 4.67-4.49 (2H, m), 4.67-4.49 (2H, m), 2.97-2.79 (2H, m), 1.50 (9H, s).

5 (24b) ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

Una mezcla de ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.46 g) obtenida en el Ejemplo (24a), 3-amino-2-metoxipiridina (441 mg), y acetonitrilo
10 (20 mL) se calentó a reflujo por 5 horas y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (dos veces) y salmuera, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (diclorometano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (770 mg, 55%) como una espuma blanca mate.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.46 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.52-6.94 (5H, m), 6.89 (1H, dd, J = 7.8 y 5.1 Hz), 4.52 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.62 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.81-2.72 (2H, m), 1.51 (9H, s);

MS (ESI) m/z : 399 ($M + H$) $^+$.

(24c) diclorhidrato de 1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (720 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del tert-butil éster del
 5 ácido 6-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (755 mg) obtenido en el Ejemplo (24b).

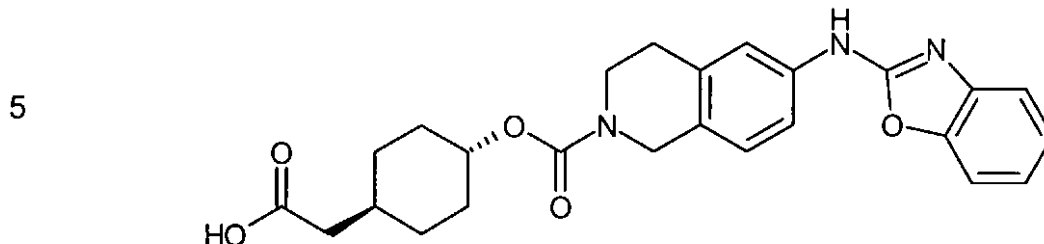
MS (ESI) m/z: 299 (M + H)⁺.

(24d) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

El metil éster (115 mg, 72%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (84 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y diclorhidrato de 1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (119 mg) obtenido en el
 15 Ejemplo (24c). Este metil éster (110 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (54 mg, 50%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 9.28 (1H, s), 8.42-8.38 (1H, m), 8.33 (1H, s), 7.80-7.72 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.25-
 20 7.19 (1H, m), 7.14-7.07 (1H, m), 6.99-6.91 (1H, m), 4.55-4.41 (3H, m), 3.97 (3H, s), 3.62-3.54 (2H, m), 2.80-2.73 (2H, m), 2.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.98-1.89 (2H, m), 1.81-1.61 (3H, m), 1.42-1.28 (2H, m), 1.14-1.01 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 483 (M + H)⁺.

EJEMPLO 25**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(benzoxazol-2-ilamino)-****3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

(25a) clorhidrato de benzoxazol-2-il-(1,2,3,4-tetrahydro-

isoquinolin-6-il)-amina

10 Una solución de 1-butanol (10 mL) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (1.00 g) y 2-clorobenzoxazol (0.50 mL) se calentó a reflujo por 11 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, y luego se diluyó con acetato de etilo. El precipitado fue recolectado por filtración, luego se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para obtener el

15 compuesto del título (791 mg, 65%) como un sólido beige.

MS (ESI) m/z: 266 (M + H)⁺.

(25b) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-

(benzoxazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20 El metil éster (103 mg, 72%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-acético (74 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de benzoxazol-2-il-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amina (93 mg) obtenido en el Ejemplo

(25a). Este metil éster (100 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (46 mg, 45%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 10.6 (1H, s), 7.64-7.45 (3H, m), 7.26-7.11 (4H, m), 4.58-4.46 (3H, m), 3.59 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.81 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.12 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.98-1.88 (2H, m), 1.81-1.61 (3H, m), 1.41-1.28 (2H, m), 1.15-0.99 (2H, m);

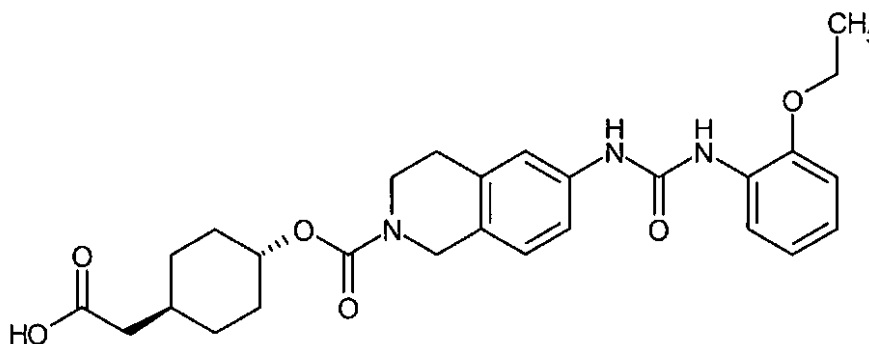
MS (ESI) m/z : 450 ($M + H$) $^+$.

10

EJEMPLO 26

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15



(26a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20

Una solución de tetrahidrofurano (10 mL) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (981 mg) y 2-etoxifenil isocianato (0.9 mL) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano:acetato de etilo=5:1→1:1 y luego cloruro de

metileno:acetato de etilo=1:0→1:1) para obtener el compuesto del título (1.62 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.14 (1H, dd, J = 7.7 y 2.2 Hz), 7.32-7.29 (2H, m), 7.22-7.17 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.01-6.94 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 7.4 y 2.0 Hz), 6.78 (1H, s), 4.54 (2H, s), 4.04 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.63 (2H, brs), 2.80 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.50 (9H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(26b) clorhidrato de 1-(2-etoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.37 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.63 g) obtenido en el Ejemplo (26a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.63 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 8.17 (1H, s), 8.11 (1H, dd, J = 8.1 y 1.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.2 y 2.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.2 y 1.5 Hz), 6.93 (1H, dt, J = 10.8 y 3.9 Hz), 6.88 (1H, dt, J = 10.7 y 3.8 Hz), 4.19 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.36 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.42 (3H, t, J = 6.9 Hz).

(26c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

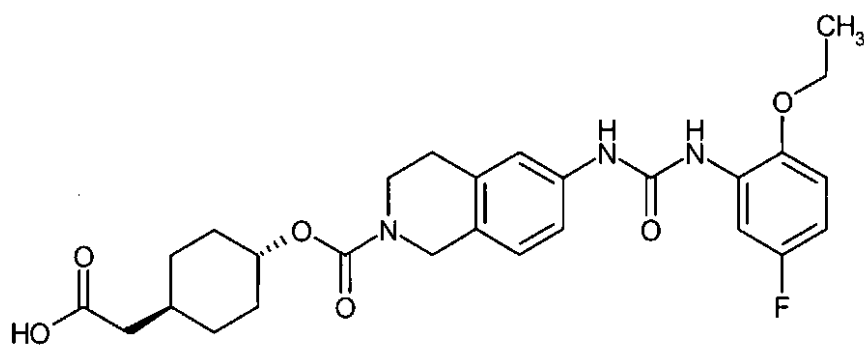
El metil éster (477 mg, 94%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (241 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-etoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (347 mg) obtenido en el Ejemplo (26b). Este metil éster (477 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (362 mg, 78%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.35 (1H, s), 8.12 (1H, dd, J = 7.8 y 1.9 Hz), 8.06 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 7.8 y 1.5 Hz), 6.92 (1H, dt, J = 10.8 y 3.8 Hz), 6.87 (1H, dt, J = 10.7 y 3.8 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.41 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 496 (M + H)⁺.

EJEMPLO 27**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



(27a) ter-butyl éster del ácido 6-[3-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-ureido]-

10 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.56 g, 91%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (996 mg) y ácido 2-etoxi-5-fluorobenzoico (WO2006004200 A1) (736 mg).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.06 (1H, dd, J = 10.9 y 3.2 Hz), 7.39 (1H, brs), 7.19 (1H, brs), 7.15 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J = 9.0 y 5.1 Hz), 6.66-6.61 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.01 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.64 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.83 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.50 (9H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz).

20 (27b) clorhidrato de 1-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.33 g, 99%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butyl éster

del ácido 6-[3-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.56 g) obtenido en el Ejemplo (27a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.79 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 8.38 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 11.3 y 3.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz),
 5 7.29 (1H, dd, J = 8.4 y 2.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 9.0 y 5.1 Hz), 6.73 (1H, dt, J = 12.5 y 4.3 Hz), 4.20 (2H, brs), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.37 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(27c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (532 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxio-ciclohexil)-acético (241 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (365 mg)
 15 obtenido en el Ejemplo (27b). Este metil éster (532 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (439 mg, 85%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 11.8 y 3.1 Hz), 7.35 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 9.0 y 5.4 Hz), 6.72 (1H, dt, J = 12.4 y 4.3 Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.94-1.90 (2H, m),
 20

1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.39-1.29 (2H, m), 1.11-1.02 (2H, m);

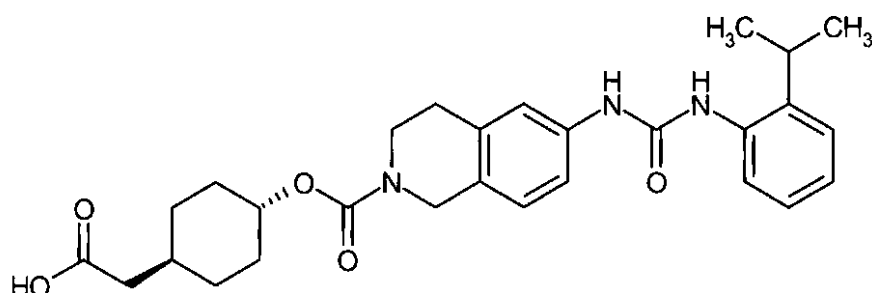
MS (ESI) m/z : 514 ($M + H$)⁺.

5

EJEMPLO 28

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(28a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

A una solución de diclorometano (10 mL) de trifósgeno (474 mg), se añadió gradualmente una solución de diclorometano (10 mL) de 2-isopropilanilina (540 mg) y trietilamina (1.2 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió una solución de diclorometano (10 mL) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (993 mg) y trietilamina (1.2 mL) a la misma. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (diclorometano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1.32 g, 81%) como un sólido blanco mate.

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.43-7.38 (2H, m), 7.33-7.27 (3H, m), 7.16 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.35 (1H, s), 6.18 (1H, s), 4.51 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.25-3.18 (1H, m), 2.79 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.49 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.7 Hz).

5

(28b) clorhidrato de 1-(2-isopropil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.12 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.32 g) obtenido en el Ejemplo (28a).

^1H RMN (400 MHz, , DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.12-9.06 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.18-7.17 (1H, m), 7.15-7.12 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J = 7.8 y 1.5 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 8.2 y 2.4 Hz), 4.57-4.51 (1H, m), 4.19 (2H, s), 3.38-3.32 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.26 (6H, d, J = 5.8 Hz).

15

(28c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (498 mg, 98%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (241 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-isopropil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (345 mg) obtenido en el

20

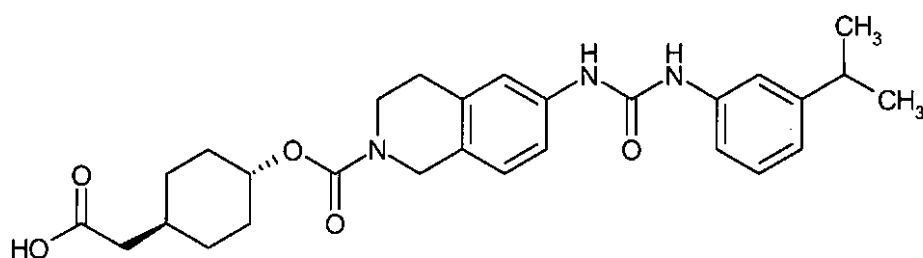
Ejemplo (28b). Este metil éster (498 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (352 mg, 73%) como un sólido blanco mate.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.95
 5 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.66 (1H, dd, $J = 7.8$ y 1.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 7.8$ y 1.5 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.14 (1H, dt, $J = 10.7$ y 3.9 Hz), 7.09-7.05 (2H, m), 4.48-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.18-3.11 (1H, m), 2.75 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.11 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.19 (6H, d, $J = 6.7$ Hz),
 10 1.12-1.01 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 494 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 29

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



20 (29a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.48 g, 90%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 3-

isopropilanilina (540 mg) y 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (993 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28-7.24 (3H, m), 7.18-7.15 (2H, m), 7.01 (2H, d, J = 7.5 Hz), 6.76 (2H, brs), 4.52 (2H, s), 3.62 (2H, t, J = 4.9 Hz), 2.92-2.85 (1H, m), 2.79 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.50 (9H, s), 1.24 (6H, d, J = 6.6 Hz).

(29b) clorhidrato de 1-(3-isopropil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-urea

10 El compuesto del título (1.25 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.48 g) obtenido en el Ejemplo (29a).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.07 (2H, s), 9.01 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.36 (1H, brs), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.26-7.23 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.8 y 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.19 (2H, s), 3.37-3.32 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.87-2.80 (1H, m), 1.19 (6H, d, J = 7.1 Hz).

20 (29c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (537 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-

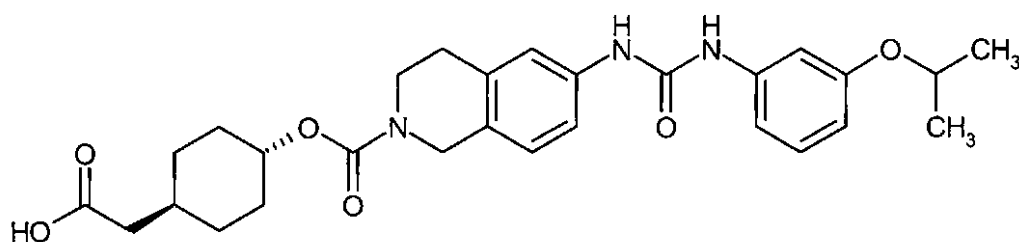
hidroxi-ciclohexil)-acético (241 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-isopropil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (345 mg) obtenido en el Ejemplo (29b). Este metil éster (537 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (459 mg, 93%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 8.57 (2H, d, J = 10.5 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.24-7.16 (3H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.88-2.81 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.19 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.12-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 494 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 30

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-isopropoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(30a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-isopropoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.70 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo 5 (28a) de 3-isopropoxianilina (605 mg) y 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (993 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.32 (1H, brs), 7.20 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.06-6.98 (2H, m), 7.03 (2H, s), 6.84 (1H, dd, $J = 7.8$ y 1.6 Hz), 6.78 (1H, brs), 6.65 (1H, dd, $J = 8.4$ y 2.2 Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 4.52 (2H, s), 10 3.62 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 1.50 (9H, s), 1.32 (6H, d, $J = 5.9$ Hz).

(30b) clorhidrato de 1-(3-isopropoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-urea

15 El compuesto del título (1.45 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-isopropoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.70 g) obtenido en el Ejemplo (30a).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9.38 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 7.66 (1H, dd, $J = 8.0$ y 1.4 Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 20 7.31-7.27 (2H, m), 7.16-7.11 (2H, m), 7.07 (1H, dt, $J = 10.3$ y 3.8 Hz), 4.19 (2H, s), 3.38-3.32 (2H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 2.97 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.19 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).

(30c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-isopropoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

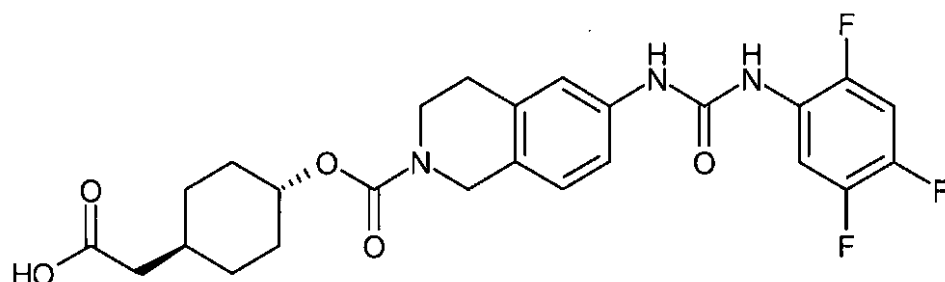
El metil éster (493 mg, 94%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (241 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-isopropoxi-
5 fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (361 mg) obtenido en el Ejemplo (30b). Este metil éster (493 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (424 mg, 89%) como un sólido amarillo pálido.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.68 (2H, d, J = 10.9 Hz), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18-7.16 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 8.2 y 2.3 Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 4.49-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.94-1.91 (2H, m),
15 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.31 (2H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.11-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 510 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 31**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



(31a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-

10 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.67 g, 99%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (993 mg) y 2,4,5-trifluoro-fenil isocianato (0.58 mL).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.24-8.16 (1H, m), 7.45-7.25 (1H, m), 7.08 (1H, brs), 6.98-6.91 (2H, m), 6.77 (1H, brs), 6.57 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 3.64 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.80 (2H, brs), 1.52 (9H, s).

(31b) clorhidrato de 1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-

20 isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.37 g, 96%) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil

éster del ácido 6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.67 g) obtenido en el Ejemplo (31a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.33 (1H, s), 8.86 (2H, brs), 8.23-8.16 (1H, m), 7.69-7.61 (1H, m), 7.40 (1H, brs), 7.27 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.18 (2H, s), 3.36-3.32 (2H, m), 2.96 (2H, t, J = 6.3 Hz).

(31c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

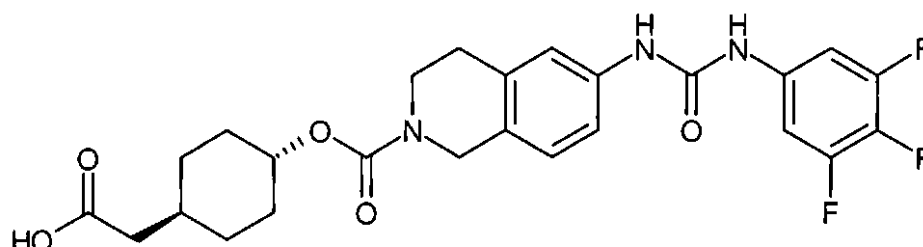
El metil éster (773 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (536 mg) obtenido en el Ejemplo (31b). Este metil éster (773 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (653 mg, 87%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.12 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.24-8.16 (1H, m), 7.68-7.60 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.90 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.12-1.03 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 506 (M + H)⁺.

EJEMPLO 32**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5

**(32a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-****3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

El compuesto del título (1.64 g, 97%) fue obtenido como un sólido blanco amarillento de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 3,4,5-trifluoroanilina (1.22 mL) y 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (993 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.34-7.26 (4H, m), 7.14-7.10 (2H, m), 6.69 (1H, brs), 4.54 (2H, s), 3.65 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.51 (9H, s).

(32b) clorhidrato de 1-(3,4,5-trifluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-**isoquinolin-6-il)-urea**

El compuesto del título (1.38 g, 99%) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil

éster del ácido 6-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.64 g) obtenido en el Ejemplo (32a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.59 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 7.39-7.35 (3H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.20 (2H, s), 3.38-3.36 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.1 Hz).

(32c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

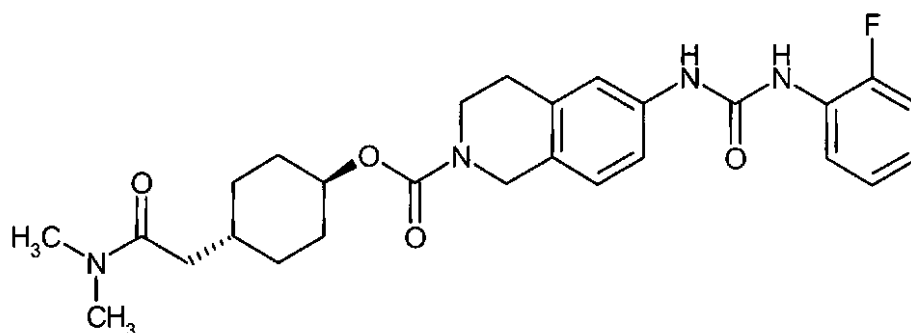
El metil éster (779 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3,4,5-trifluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (536 mg) obtenido en el Ejemplo (32b). Este metil éster (779 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (678 mg, 89%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.22 (1H, s), 8.99 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.39 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.48-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.69-1.63 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 506 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 33**4-dimetilcarbamoilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



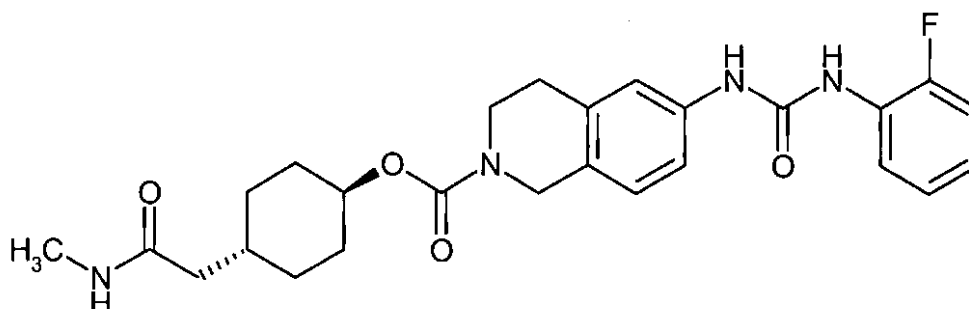
El compuesto del título (100 mg, 35%) fue obtenido como un
 10 sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (268 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de dimetilamina (51 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.02 (1H, s), 8.54 (1H,
 15 d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.26-7.22 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.95 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.18 (2H, d, J = 6.3 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.70-1.66 (1H, m), 1.38-1.29 (2H, m), 1.10-1.01 (2H, m);

20 MS (ESI) m/z: 497 (M + H)⁺.

EJEMPLO 34**4-metilcarbamoilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



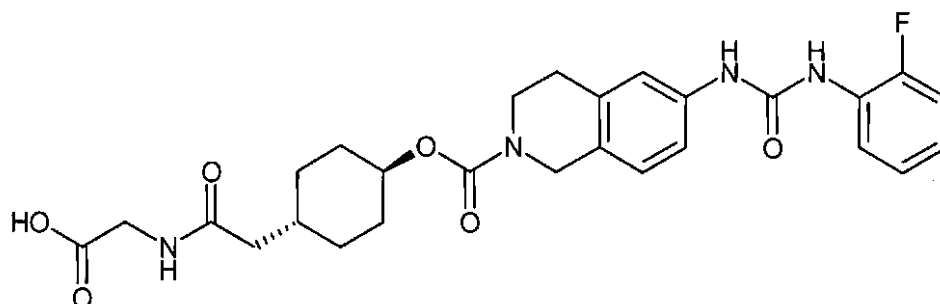
El compuesto del título (119 mg, 37%) fue obtenido como sólido
 10 marrón claro de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-
 ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-
 isoquinolina-2-carboxílico (317 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de
 metilamina (50 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.02 (1H, s), 8.53 (1H,
 15 d, J = 2.7 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.4 y 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.33
 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.52-4.47
 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.56 (3H, d, J = 4.7
 Hz), 1.96-1.90 (4H, m), 1.71-1.64 (2H, m), 1.53-1.47 (1H, m), 1.36-1.27 (2H,
 m), 1.06-1.01 (2H, m);

20 MS (ESI) m/z: 483 (M + H)⁺.

EJEMPLO 35**4-[(carboximetil-carbamoyl)-metil]-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



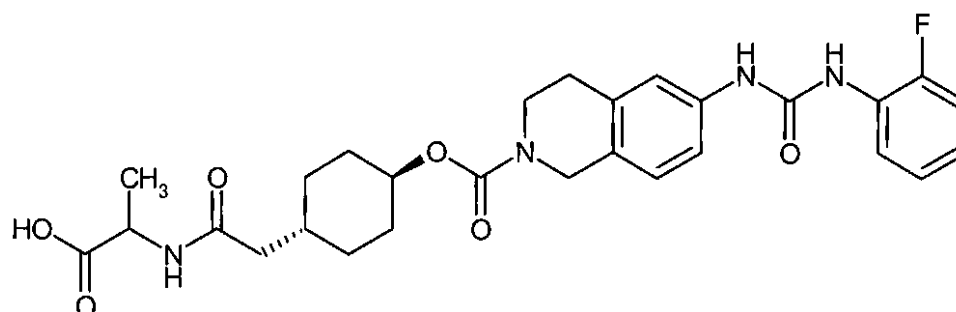
El metil éster (128 mg, 20%) fue obtenido de la misma manera
 10 que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-
 fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (551 mg)
 obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de glicina metil éster (162 mg). Este
 metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener
 el compuesto del título (51 mg, 41%) como un sólido beige.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.12 (1H, s), 8.64 (1H,
 brs), 8.14 (1H, dd, J = 8.4 y 8.4 Hz), 7.92 (1H, brs), 7.33 (1H, s), 7.26-7.21
 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 4.48-4.47 (3H, m), 3.63 (2H, d,
 J = 5.4 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.02 (2H, d, J =
 6.7 Hz), 1.94-1.90 (2H, m), 1.76-1.73 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.55-1.51
 20 (1H, m), 1.37-1.25 (2H, m), 1.06-1.01 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 527 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 36**4-[(1-carboxi-etilcarbamoil)-metil]-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



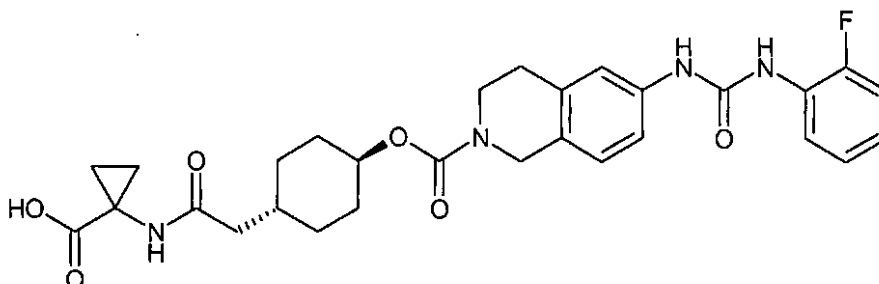
El metil éster (51 mg, 16%) fue obtenido de la misma manera
 10 que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-
 fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (275 mg)
 obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de alanina metil éster (racemato, 90
 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2
 para obtener el compuesto del título (25 mg, 50%) como un sólido blanco
 15 mate.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.74 (1H, s), 9.23 (1H,
 brs), 8.14 (1H, dd, J = 7.7 y 7.7 Hz), 7.61 (1H, brs), 7.46 (1H, s), 7.36-7.28
 (2H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 4.59-4.55 (3H, m), 3.94 (1H, t, J
 = 6.8 Hz), 3.65 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.83 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.13-1.98 (6H, m),
 20 1.87-1.78 (2H, m), 1.75-1.60 (1H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.25 (3H, d, J = 7.0
 Hz), 1.15-1.10 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 541 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 37**4-[(1-carboxi-ciclopropilcarbamoil)-metil]-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



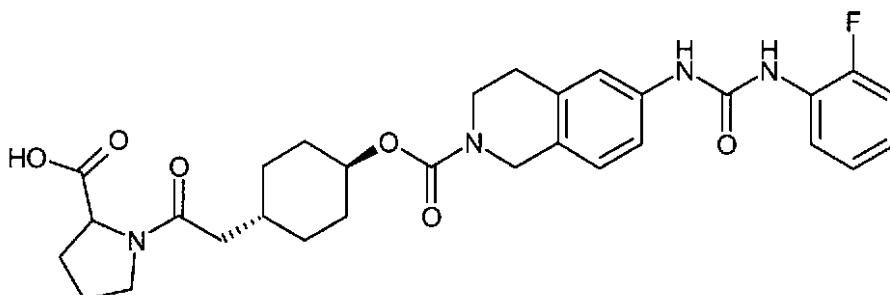
El metil éster (98 mg, 35%) fue obtenido de la misma manera
 10 que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-
 fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (235 mg)
 obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato del metil éster del ácido 1-amino-
 ciclopropanocarboxílico (76 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma
 manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (16 mg,
 15 17%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.11 (1H, brs), 8.63
 (1H, brs), 8.30 (1H, s), 8.13 (1H, dd, $J = 7.7$ y 7.7 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 1.6$ Hz),
 7.26-7.21 (2H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.49-4.47 (3H, m),
 3.57 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.94 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.94-
 20 1.89 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.69-1.64 (1H, m), 1.36-1.25 (4H, m), 1.08-
 1.00 (2H, m), 0.92-0.89 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 553 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 38**4-[2-(2-carboxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil éster del ácido trans-6-****[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



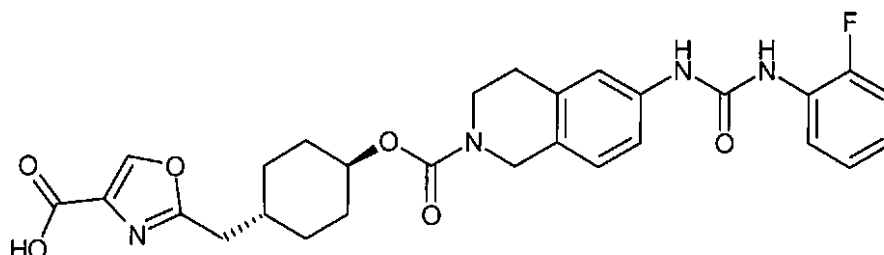
El metil éster (233 mg, 80%) fue obtenido de la misma manera
 10 que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-
 fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (235 mg)
 obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de prolina metil éster (racemato, 83
 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2
 para obtener el compuesto del título (209 mg, 92%) como un sólido amarillo.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.4 (1H, brs), 9.04
 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.4 y 8.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.26-7.21
 (2H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.47-4.39 (3H, m), 4.21 (1H, dd,
 J = 8.2 y 3.5 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.53-3.49 (2H, m), 2.76 (2H, t, J =
 5.0 Hz), 2.23-2.08 (3H, m), 1.94-1.88 (4H, m), 1.85-1.71 (4H, m), 1.38-1.28
 20 (2H, m), 1.12-1.00 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 567 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 39**4-(4-carboxi-oxazol-2-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



10 (39a) 4-[(2-hidroxi-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-metil]-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (199 mg, 23%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (268 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de serina metil éster (racemato, 51 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.06 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.17-8.11 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 5.01 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.52-4.47 (3H, m), 4.36-4.31 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.07 (2H, dd, J = 6.9 y 3.0 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.65 (3H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.10-1.00 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 571 (M + H)⁺.

(39b) 4-(4-carboxi-oxazol-2-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

A una suspensión de diclorometano (8 mL) de 4-[(2-hidroxi-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-metil]-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (199 mg) obtenido en el Ejemplo (39a), se añadió Deoxo-Fluor (0.071 mL) a -10°C. después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con un solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo) para obtener oxazolina (55 mg). A una mezcla de diclorometano (0.5 mL) de esta oxazolina (55 mg), se añadieron DBU (0.017 mL) y bromotriclorometano (0.011 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, luego se agitó durante la noche, y luego se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo) para obtener oxazol (27 mg, 48%) como un sólido blanco. Este oxazol (27 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (22 mg, 84%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.03 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.6

Hz), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.53-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.70 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.96-1.92 (2H, m), 1.80-1.71 (3H, m), 1.40-1.31 (2H, m), 1.19-1.09 (2H, m);

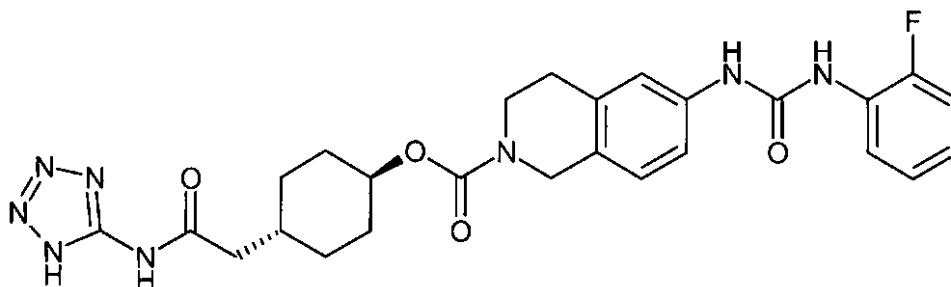
MS (ESI) m/z: 537 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 40

4-[(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-metil]-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



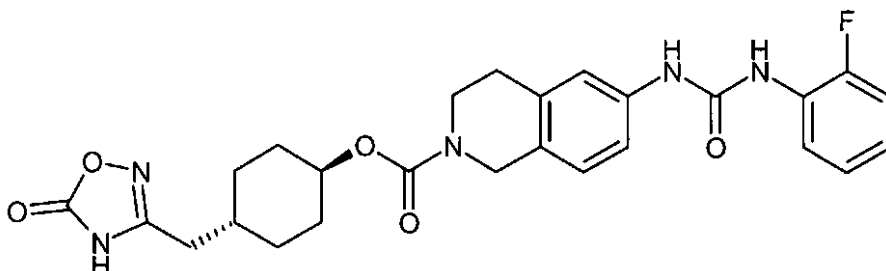
Una solución de DMF (4 mL) de 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (188 mg) obtenida en el Ejemplo 2, reactivo de 1H-tetrazol-5-ilamina (54 mg), BOP (212 mg), y diisopropiletilamina (0.10 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se agitó vigorosamente en agua/éter isopropílico. El sólido obtenido se calentó a reflujo en metanol y fue recolectado por filtración. El compuesto del título (99 mg, 46%) fue obtenido como un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.9 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.54-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.36 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-1.93 (2H, m), 1.82-1.75 (3H, m), 1.41-1.31 (2H, m), 1.18-1.08 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 537 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 41

4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido
trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-
carboxílico



(41a) trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetonitrilo

El compuesto del título (1.69 g, 53%) fue obtenido como un aceite incoloro transparente de la misma manera que en el Ejemplo (1d) de (4-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo (Tetrahedron 1995, 51, 10259.) (3.15 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.63-3.56 (1H, m), 2.28 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.04 (2H, dd, J = 13.3 y 3.9 Hz), 1.90 (2H, dd, J = 13.1 y 2.9 Hz), 1.72-1.63 (1H, m), 1.49 (1H, s), 1.37-1.27 (2H, m), 1.24-1.14 (2H, m).

(41b) 4-cianometil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (563 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (1e)
5 de trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetonitrilo (WO2006004200 A1) (243 mg) obtenida en el Ejemplo (41a) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (403 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.05 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.09
10 (2H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 4.52-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.47 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.98-1.94 (2H, m), 1.82-1.79 (2H, m), 1.74-1.61 (1H, m), 1.74-1.61 (2H, m), 1.22-1.12 (2H, m).

(41c) 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

A una solución de etanol de 4-cianometil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (563 mg) obtenido en el Ejemplo (41b), se añadió hidroxilamina
20 (solución acuosa al 50%, 0.5 mL) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

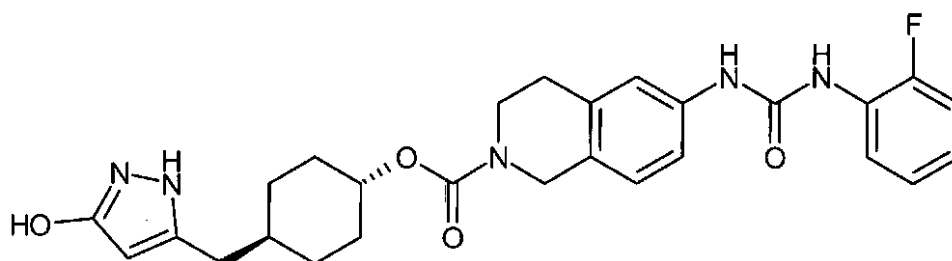
en columna (Chromatorex NH, diclorometano/metanol) para obtener un sólido blanco (500 mg, 83%). A una solución de tetrahidrofurano (10 mL) de este sólido blanco (500 mg), se añadieron piridina (0.096 mL) y 2-etilciclohexil cloroformato (0.20 mL) a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se
5 diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo) para obtener un sólido blanco (391 mg, 59%). Una mezcla de este sólido blanco (391 mg) y o-xileno (6 mL) se calentó a reflujo por 1 hora y se concentró. El residuo se agitó
10 vigorosamente en hexano/éter isopropílico (1:1) y fue recolectado por filtración. El compuesto del título (55 mg, 17%) fue obtenido como un sólido anaranjado.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.00 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.4 y 8.4 Hz), 7.32 (1H, s),
15 7.25 (1H, dd, J = 8.2 y 1.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 y 1.2 Hz), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.53-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.39 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.97-1.93 (2H, m), 1.76-1.72 (2H, m), 1.69-1.63 (1H, m), 1.38-1.24 (2H, m), 1.17-1.07 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 510 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 42**4-(5-hidroxi-2H-pirazol-3-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



(42a) 4-(3-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

A una suspensión de diclorometano (10 mL) del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (939 mg) obtenido en el Ejemplo 2, se añadieron ácido de Meldrum (317 mg), dimetilaminopiridina (293 mg), y EDCI (460 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. Una mezcla del residuo y etanol (10 mL) se calentó a reflujo por 4 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (820 mg, 76%) como sólido blanco amarillento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.04 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.9 y 8.9 Hz), 7.32 (1H, s), 7.27-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.50-4.45 (3H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.57

(2H, t, J = 6.0 Hz), 3.57 (2H, s), 2.76 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.44 (2H, d, J = 6.3 Hz), 1.94-1.89 (2H, m), 1.75-1.67 (3H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08-0.98 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 540 (M + H)⁺.

5

(42b) 4-(5-hidroxi-2H-pirazol-3-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

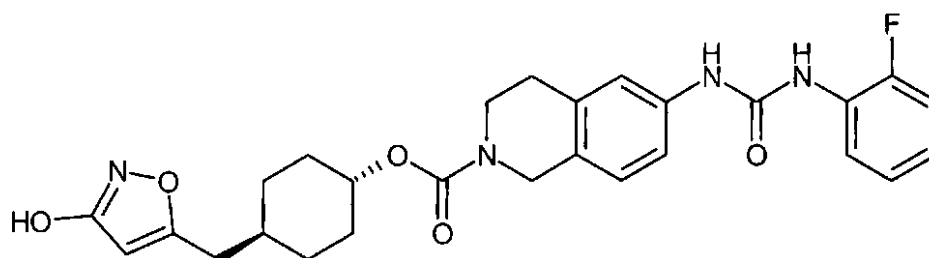
A una mezcla de 4-(3-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (189 mg) obtenida en el Ejemplo (42a) y etanol (5 mL), se añadió hidrazina monohidrato (0.022 mL) a 0°C. Durante la reacción, se añadió más hidrazina monohidrato a la misma, y la mezcla se agitó hasta que se consumió el sustrato de reacción. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para obtener un sólido blanco. Este sólido blanco se agitó vigorosamente en éter isopropílico y fue recolectado por filtración para obtener el compuesto del título (90 mg, 51%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.2 (1H, brs), 9.28 (1H, brs), 9.06 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.4 y 8.4 Hz), 7.32 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 5.22 (1H, s), 4.51-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.72-1.68 (2H, m), 1.52-1.46 (1H, m), 1.36-1.26 (2H, m), 1.08-0.97 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 508 (M + H)⁺.

EJEMPLO 43

4-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



A una mezcla de 4-(3-etoxycarbonil-2-oxo-propil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (127 mg) obtenida en el Ejemplo (42a) y etanol (3 mL), se añadió clorhidrato de hidroxilamina (164 mg) a temperatura ambiente de la misma manera que en el Ejemplo (42b). La mezcla de reacción se calentó a 80°C por 12 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo). El producto sólido obtenido se purificó por PTLC (diclorometano/acetato de etilo=1:1) para obtener el compuesto del título (34 mg, 28%) como un sólido anaranjado.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.0 y 8.0 Hz), 7.32 (1H, s), 7.27-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.51-4.46 (3H, m), 4.13 (1H, brs), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.19-2.15 (2H, m), 1.94-1.91 (2H,

m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.56-1.48 (1H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.09-0.99 (2H, m);

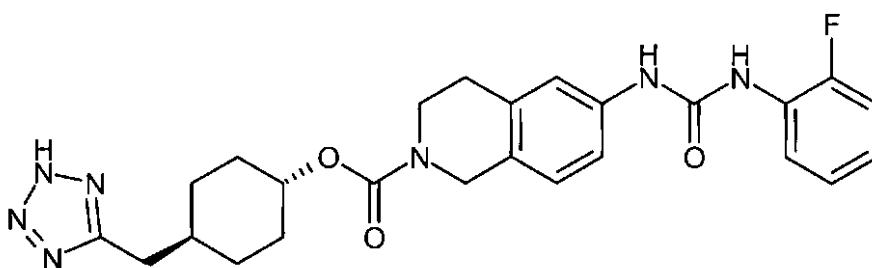
MS (ESI) m/z: 509 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 44

4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(44a) 4-cianometil-ciclohexil éster del ácido trans-benzoico

A una mezcla de cloruro de p-toluensulfonilo (4.71 g), ácido benzoico (2.52 g), N-metilimidazol (4.9 mL), y acetonitrilo (50 mL), se añadió una solución de acetonitrilo (50 mL) de trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetonitrilo (2.87 g) obtenido en el Ejemplo (41a) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, luego se agitó durante la noche, y luego se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4.42 g, 88%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.04 (2H, dd, J = 8.2 y 1.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.2 y 7.2 Hz), 7.45 (2H, dd, J = 7.6 y 7.6 Hz), 4.98-4.90

(1H, m), 2.32 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.21-2.17 (2H, m), 2.02-1.98 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.61-1.50 (2H, m), 1.36-1.27 (2H, m).

(44b) 4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-

5 benzoico

Una mezcla de 4-cianometil-ciclohexil éster del ácido trans-benzoico (3.42 g) obtenida en el Ejemplo (44a), trimetilsilil azida (3.7 mL), óxido de di-n-butilestaño (348 mg), y tolueno (30 mL) se calentó a 110°C por 48 horas. El progreso de la reacción se detuvo usando metanol, y la mezcla
10 de reacción se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, seguido por extracción con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se acidificó (f = 2) mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido por la extracción con acetato de etilo (×2). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se
15 concentró para obtener el compuesto del título (2.57 g, 64%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.4 y 7.4 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 7.6 y 7.6 Hz), 4.98-4.93 (1H, m), 2.98 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.17-2.13 (2H, m), 2.02-1.96 (1H, m), 1.92-1.89
20 (2H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.33-1.23 (2H, m).

(44c) 4-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-ciclohexil éster del ácido trans-benzoico

A una suspensión de acetonitrilo (20 mL) de 4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-benzoico (1.34 g) obtenida en el
 5 Ejemplo (44b), se añadieron trietilamina (0.68 mL) y cloruro de 4-metoxibencilo (0.70 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, luego se diluyó con acetato de etilo, y se filtró. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico 1 N, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El
 10 residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (610 mg, 32%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.03 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 7.4 y 7.4 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 7.7 y 7.7 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.66 (2H, s), 4.96-4.89 (1H, m), 3.80 (3H, s),
 15 2.80 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.09 (2H, m), 1.86-1.83 (3H, m), 1.54-1.44 (2H, m), 1.28-1.18 (2H, m).

(44d) trans-4-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-ciclohexanol

20 A una solución de metanol (10 mL) de 4-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-ciclohexil éster del ácido trans-benzoico (610 mg) obtenida en el Ejemplo (44c), se añadió una solución de metóxido de sodio (solución de metanol al 28%, 0.29 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 días, La

mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo=5:1→1:1 y luego diclorometano/methanol=50:1) para obtener el compuesto del título (396 mg, 87%) como un aceite incoloro.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.65 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.59-3.53 (1H, m), 3.50 (1H, d, J = 5.0 Hz), 2.75 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.98-1.94 (2H, m), 1.78-1.74 (3H, m), 1.30-1.20 (2H, m), 1.14-1.03 (2H, m).

10 (44e) 4-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-ciclohexil éster trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (613 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (1e) de trans-4-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-ciclohexanol (396 mg) obtenido en el Ejemplo (44d) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (321 mg).

20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9.01 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.34-7.30 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (1H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.79 (2H, s), 4.49-4.46 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.56 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.73 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.94-1.90 (2H, m), 1.72-1.68 (3H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.18-1.10 (2H, m).

(44f) 4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

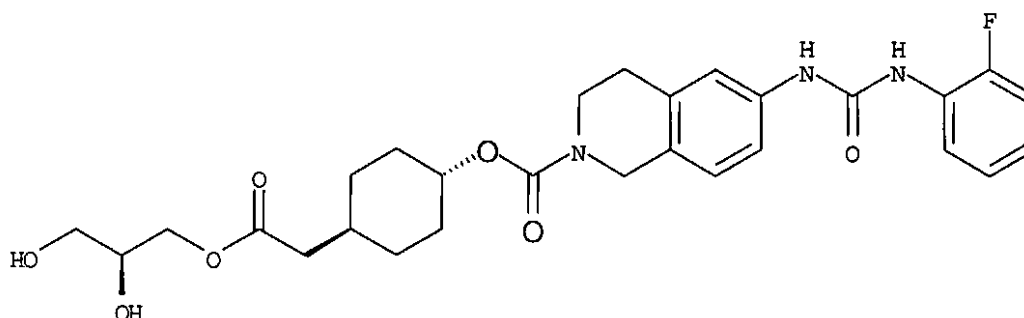
Una suspensión de etanol (6 mL) de 4-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-
5 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (333 mg) obtenida en el Ejemplo (44e) y paladio-carbón (55 mg) se agitó a temperatura ambiente por 3 días en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo=5:1→1:1 y luego
10 diclorometano/metanol=25:1→5:1) para obtener el compuesto del título (22 mg, 8%) como un sólido blanco mate.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.01 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.53-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, J = 6.0
15 Hz), 3.17 (1H, s), 2.77 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77-2.73 (m, 2H), 1.96-1.91 (2H, m), 1.70-1.66 (3H, m), 1.37-1.28 (2H, m), 1.18-1.07 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 494 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 45**4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxycarbonilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



A una mezcla de 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-
 10 [3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (378 mg)
 obtenida en el Ejemplo 2 y acetonitrilo (10 mL), se añadieron cloruro de p-
 toluenesulfonilo (184 mg) y N-metilimidazol (0.19 mL) se añadieron a 0°C.
 Después de 30 minutos, se añadieron a la misma (R)-(2,2-dimetil-
 [1,3]dioxolan-4-il)-metanol (0.099 mL) y acetonitrilo (2 mL). La mezcla de
 15 reacción se agitó por 30 minutos y luego se concentró. El residuo se diluyó
 con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, luego se secó
 sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por
 cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para obtener el éster (404
 mg, 86%) como un aceite anaranjado. A una mezcla de este éster (404 mg) y
 20 metanol (6 mL), se añadió ácido clorhídrico 1 N (1.8 mL). La mezcla de
 reacción se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por
 cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para obtener un sólido
 amarillo. Este sólido amarillo se agitó vigorosamente en éter isopropílico,

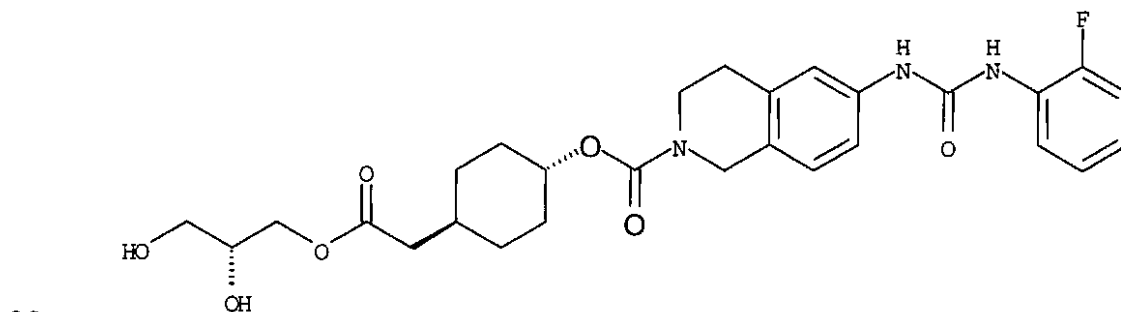
luego fue recolectado por filtración, y luego secado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (193 mg, 51%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.03 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 y 1.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 y 1.6 Hz), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.62 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 4.05 (1H, dd, J = 11.3 y 4.3 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 11.1 y 6.4 Hz), 3.65-3.62 (1H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.38-3.31 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.22 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.57-1.50 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.14-1.05 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 544 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 46

4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxycarbonilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



El éster (427 mg, 92%) fue obtenido como um aceite anaranjado de la misma manera que en el (Ejemplo 45) del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-

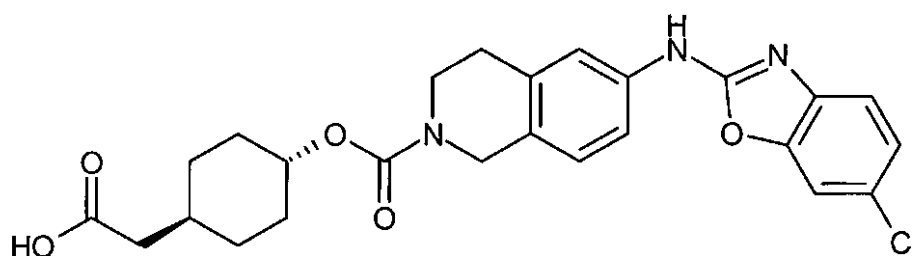
carboxílico (378 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y (S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (0.099 mL). De este éster (427 mg), el compuesto del título (138 mg, 35%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el (Ejemplo 45).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.05 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.4 y 8.4 Hz), 7.32 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.61 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.53-4.47 (3H, m), 4.07-4.04 (1H, m), 3.93-3.89 (1H, m), 3.66-3.62 (2H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.37-3.32 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.23 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.67 (3H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.15-1.03 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 544 (M + H)⁺.

EJEMPLO 47

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(47a) clorhidrato de (6-cloro-benzoxazol-2-il)-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amina

El compuesto del título (845 mg, 62%) fue obtenido como un sólido marrón claro de la misma manera que en el Ejemplo (25a) de 6-amino-
5 2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.00 g) y 2,6-diclorobenzoxazol (761 mg).

MS (ESI) m/z: 300 (M + H)⁺.

(47b) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

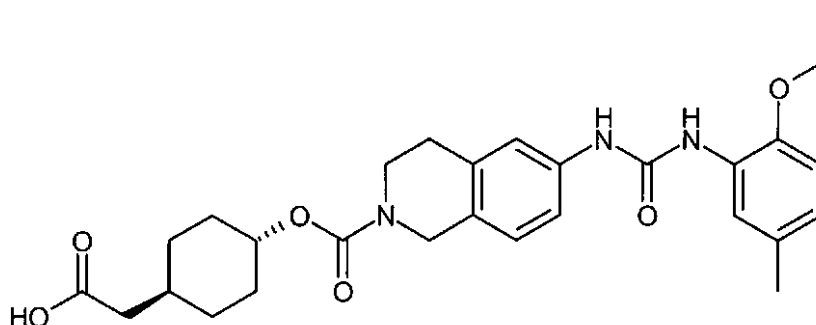
El metil éster (104 mg, 74%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (74 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de (6-cloro-benzoxazol-2-il)-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amina (103 mg) obtenido
15 en el Ejemplo (47a). Este metil éster (79 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (43 mg, 56%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 10.7 (1H, s), 7.74-7.17 (7H, m), 4.50 (2H, s), 3.65-3.55 (2H, m), 2.87-2.77 (2H, m),
20 2.12 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.99-1.90 (2H, m), 1.84-1.60 (3H, m), 1.45-1.27 (2H, m), 1.20-1.02 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 484 (M + H)⁺.

EJEMPLO 48**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



(48a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-etoxi-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.70 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (993 mg) y 2-etoxi-5-metil-anilina (605 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.97 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.6 y 2.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 9.3 y 9.3 Hz), 6.69 (1H, brs), 4.54 (2H, s), 4.01 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.63 (2H, brs), 2.81 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.29 (3H, s), 1.50 (9H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz).

20

(48b) clorhidrato de 1-(2-etoxi-5-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.45 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) de ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-etoxi-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.70 g) obtenido en el Ejemplo (48a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.64 (1H, s), 9.27 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 y 2.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.2 y 2.4 Hz), 4.19 (2H, brs), 4.08 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.36-3.33 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.22 (3H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz).

(48c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-etoxi-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (731 mg, 94%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-etoxi-5-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (542 mg) obtenido en el Ejemplo (48b). Este metil éster (731 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (602 mg, 85%) como un sólido blanco.

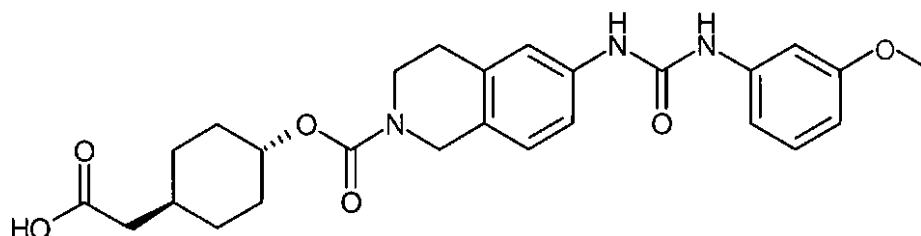
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, d,

J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 8.2 y 2.0 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.57 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.22 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.95-1.90 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.67-1.63 (1H, m), 1.39 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.37-1.29 (2H, m), 1.12-1.01 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 510 (M + H)⁺.

EJEMPLO 49

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isouquinolina-2-carboxílico



(49a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isouquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.59 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolina (993 mg) y 3-metoxi-fenil isocianato (0.63 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.29-7.20 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 6.8 y 6.8 Hz), 7.10-6.94 (2H, m), 7.07 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 9.0

Hz), 6.77 (1H, brs), 6.66 (1H, dd, J = 8.2 y 2.7 Hz), 4.52 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.78 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.50 (9H, s).

5 (49b) clorhidrato de 1-(3-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.34 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.59 g) obtenido en el Ejemplo (49a).

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.10 (1H, brs), 9.05 (2H, s), 7.40 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.2 y 2.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.2 y 2.0 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.2 y 2.3 Hz), 4.19 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz).

15

(49c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20 El metil éster (743 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (500 mg) obtenido en el Ejemplo (49b). Este metil éster (743 mg) se hidrolizó de la

misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (603 mg, 85%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 7.7 y 1.3 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 7.8 y 2.4 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.11-1.02 (2H, m);

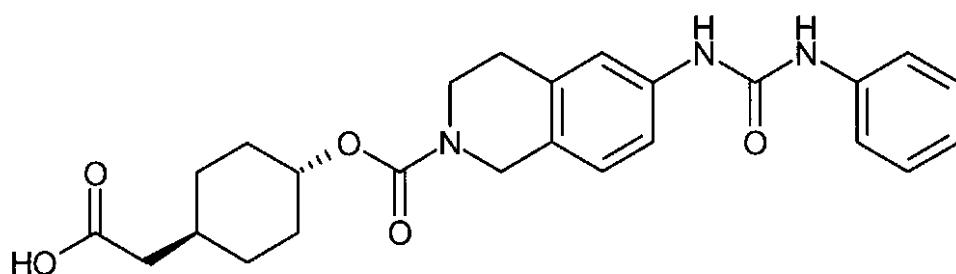
MS (ESI) m/z : 482 ($M + H$) $^+$.

10

EJEMPLO 50

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15



20

(50a) ter-butil éster del ácido 6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (261 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a)

de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (220 mg) y fenil isocianato (0.12 mL).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.37-7.32 (3H, m), 7.31-7.01 (5H, m), 6.78-6.67 (2H, m), 4.52 (2H, s), 3.62 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.50 (9H, s).

(50b) clorhidrato de 1-fenil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (215 mg, rendimiento cuantitativo) fue
10 obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (261 mg) obtenido en el Ejemplo (50a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 8.98 (2H, brs), 8.96 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.30-7.26 (3H, m),
15 7.13 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.4$ y 7.4 Hz), 4.19 (2H, s), 3.37-3.31 (2H, m), 2.97 (2H, t, $J = 6.5$ Hz).

(50c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20 El metil éster (329 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (171 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-fenil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (215 mg) obtenido en el

Ejemplo (50b). Este metil éster (329 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (281 mg, 88%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.45 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.32-7.22 (4H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.2 y 7.2 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

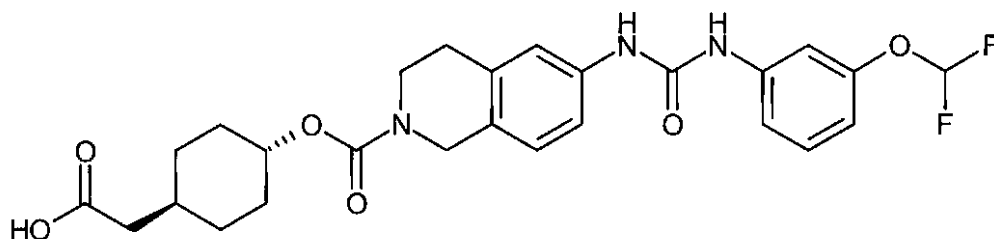
MS (ESI) m/z: 452 (M + H)⁺.

10

EJEMPLO 51

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-difluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15



(51a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-difluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20

El compuesto del título (1.63 g, 94%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (992 mg) y 3-difluorometoxi-anilina (0.49 mL).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.41-6.59 (7H, m), 7.16 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.0 y 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 74.1 y 74.1 Hz), 4.50 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.76 (2H, s), 1.51 (9H, s).

5 (51b) clorhidrato de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.35 g, 98%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-difluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.63 g) obtenido en el Ejemplo (51a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.25 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.03 (1H, brs), 7.49 (1H, dd, J = 2.1 y 2.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 74.1 y 74.1 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 y 2.4 Hz), 7.19-7.16 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.4 y 2.6 Hz), 4.20 (2H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.1 Hz).

(51c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-difluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (797 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-difluorometoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (555 mg) obtenido en el Ejemplo (51b). Este metil éster (797 mg) se hidrolizó de la

misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (619 mg, 80%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.08 (1H, brs), 8.88 (1H, brs), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 74.1 y 74.1 Hz), 7.34-7.29 (2H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.48-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 1.95-1.90 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

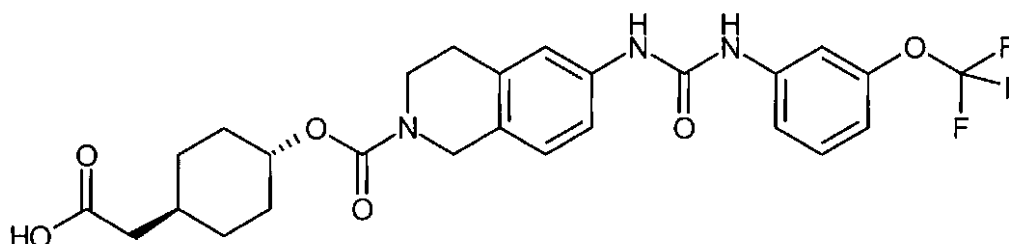
MS (ESI) m/z: 518 (M + H)⁺.

10

EJEMPLO 52

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15



(52a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20

El compuesto del título (1.72 g, 95%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (992 mg) y 3-trifluorometoxi-anilina (0.53 mL).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.41 (1H, brs), 7.35-6.55 (7H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.51 (2H, s), 3.62 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.77 (2H, brs), 1.52 (9H, s).

5 (52b) clorhidrato de 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.47 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.72 g) obtenido en el Ejemplo (52a).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9.36 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.99 (1H, brs), 7.72 (1H, s), 7.42-7.38 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.96-6.93 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz).

15

(52c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (811 mg, 99%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (582 mg) obtenido en el Ejemplo (52b). Este metil éster (811 mg) se hidrolizó de la

misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (625 mg, 79%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 7.8 y 1.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 y 0.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.67-1.62 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.11-1.03 (2H, m);

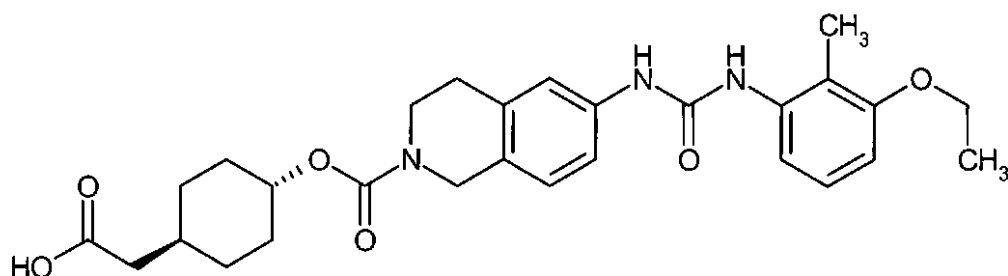
MS (ESI) m/z : 536 ($M + H$) $^+$.

10

EJEMPLO 53

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15



20 (53a) ter-butyl éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.26 g, 78%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-

Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (943 mg) y 3-etoxi-2-metil-anilina (EP1679308) (576 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.23-7.14 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.1 y 8.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz),
 5 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.45 (1H, s), 6.18 (1H, s), 4.51 (2H, s), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.61 (2H, t, J = 4.9 Hz), 2.79 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.17 (3H, s), 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.49 (9H, s).

(53b) clorhidrato de 1-(3-etoxi-2-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-
 10 isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.08 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.26 g) obtenido en el Ejemplo (53a).

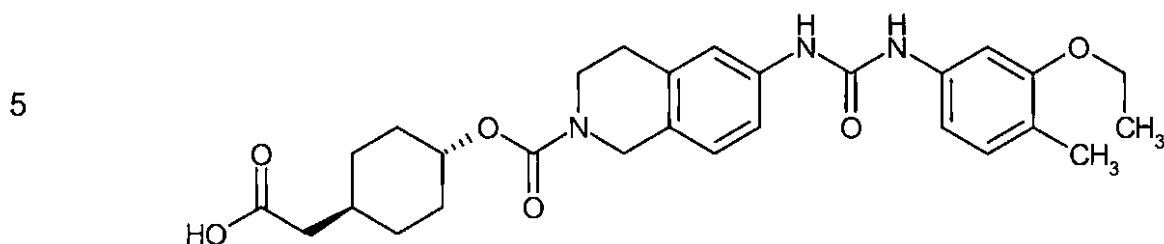
15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.28 (1H, s), 9.02 (1H, brs), 8.11 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.40 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.2 y 2.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.1 y 8.0 Hz), 6.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.19 (2H, s), 4.01 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.37-3.34 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.09 (3H, s), 1.35 (3H, t, J = 6.9 Hz).

(53c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (785 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-etoxi-2-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea obtenido en el Ejemplo (53b). Este metil éster (785 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (665 mg, 87%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.98 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 4.01 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.08 (3H, s), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.67-1.63 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.11-1.01 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 510 (M + H)⁺.

EJEMPLO 54**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico****(54a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

10 El compuesto del título (1.55 g, 96%) fue obtenido como un sólido rosa de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (943 mg) y 3-etoxi-4-metil-anilina (Chemische Berichte 1906, 39, 3248.) (574 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19-6.91 (3H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.69 (1H, brs), 6.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.62 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 4.01 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.61 (2H, brs), 2.78 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.19 (3H, s), 1.49 (9H, s), 1.41 (3H, t, J = 6.9 Hz).

15

(54b) clorhidrato de 1-(3-etoxi-4-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

20 El compuesto del título (1.28 g, 98%) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil

éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.55 g) obtenido en el Ejemplo (54a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.09 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.92 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.0 y 2.1 Hz), 4.19 (2H, brs), 3.99 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.47 (2H, brs), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.08 (3H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(54c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (785 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-etoxi-4-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (543 mg) obtenido en el Ejemplo (54b). Este metil éster (785 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (635 mg, 83%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.0 y 2.1 Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 3.99 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 1.95-1.91 (2H, m),

1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.11-1.02 (2H, m);

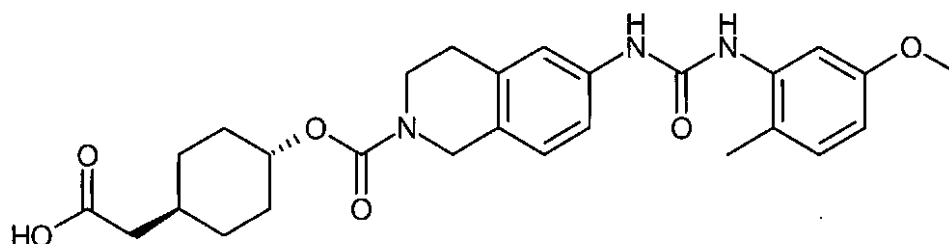
MS (ESI) m/z: 510 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 55

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-etoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(55a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-etoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.60 g, 99%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (943 mg) y 5-etoxi-2-metil-anilina (Chemische Berichte 1959, 92, 674.) (581 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.18-6.98 (2H, m), 7.16 (1H, brs), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 8.2 y 2.7 Hz), 6.54 (1H, brs), 6.26 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 4.02 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.62 (2H, brs), 2.79 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.19 (3H, s), 1.49 (9H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz).

(55b) clorhidrato de 1-(5-etoxi-2-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.36 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-etoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.60 g) obtenido en el Ejemplo (55a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.52 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.4 y 2.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 8.2 y 2.8 Hz), 4.20 (2H, s), 3.96 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.38-3.34 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.18 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(55c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-etoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (732 mg, 93%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(5-etoxi-2-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (543 mg) obtenido en el Ejemplo (55b). Este metil éster (732 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (579 mg, 81%) como un sólido blanco.

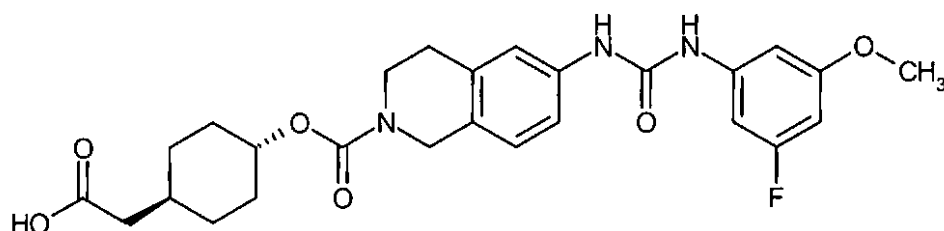
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.07 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.35 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.8 Hz),

7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 8.2 y 2.7 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.96 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.57 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.16 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12-1.03 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 510 (M + H)⁺.

EJEMPLO 56

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(56a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (938 mg, 57%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (993 mg) y ácido 3-fluoro-5-metoxi-benzoico (681 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.46-6.70 (4H, m), 7.21 (1H, brs), 6.79 (1H, s), 6.57 (1H, brs), 6.34-6.30 (1H, m), 4.49 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.75 (2H, brs), 1.51 (9H, s).

(56b) clorhidrato de 1-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (742 mg, 94%) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil
5 éster del ácido 6-[3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (938 mg) obtenido en el Ejemplo (56a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.28 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.99-6.96 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.46-6.42 (1H, m), 4.19
10 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.38-3.34 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.4 Hz).

(56c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (770 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de
15 la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea obtenido en el Ejemplo (56b). Este metil éster (770 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (630
20 mg, 84%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 8.91 (1H, brs), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.2 y 1.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, dt, J = 11.6 y 2.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.42

(1H, dt, J = 10.8 y 2.2 Hz), 4.48-4.46 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.95-1.90 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.69-1.63 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

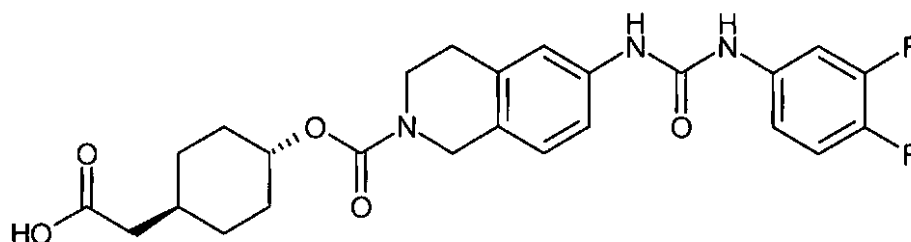
MS (ESI) m/z: 500 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 57

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

(57a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.49 g, 92%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (993 mg) y 3,4-difluoro-anilina (516 mg).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 (1H, brs), 7.30-6.82 (6H, m), 6.56 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 3.62 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.78 (2H, brs), 1.51 (9H, s).

(57b) Clorhidrato de 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.25 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo 5 (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.49 g) obtenido en el Ejemplo (57a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.40 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 7.71-7.65 (1H, m), 7.39-7.32 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 y 1.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.12-7.08 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.38-3.34 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.0 Hz).

(57c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (752 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (510 mg) obtenido en el Ejemplo (57b). Este metil éster (752 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (678 mg, 93%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.98 (1H, brs), 8.79 (1H, brs), 7.71-7.65 (1H, m), 7.38-7.31 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14-7.08 (2H, m), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.75 (2H, t,

J = 5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.11-1.03 (2H, m);

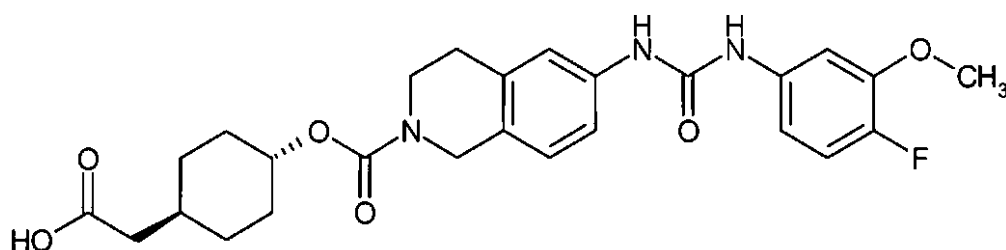
MS (ESI) m/z: 488 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 58

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(58a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

El compuesto del título (614 mg, 48%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (760 mg) y ácido 4-fluoro-3-metoxi-benzoico (521 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.31-6.82 (5H, m), 7.00 (1H, dd, J = 9.8 y 9.8 Hz), 6.77 (1H, brs), 6.68 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.62 (2H, brs), 2.79 (2H, brs), 1.50 (9H, s).

20

(58b) clorhidrato de 1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (507 mg, 98%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (614 mg) obtenido en el Ejemplo (58a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.16 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 9.11 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.0 y 2.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.88-6.84 (1H, m), 4.19 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.0 Hz).

(58c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (616 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (422 mg) obtenido en el Ejemplo (58b). Este metil éster (616 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (536 mg, 89%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 7.8 y 2.8 Hz), 7.34 (1H, s), 7.21 (1H, d, J =

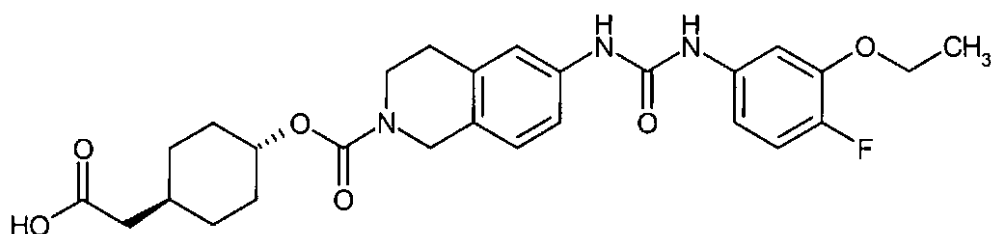
8.6 Hz), 7.13-7.08 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.88-6.84 (1H, m), 4.51-4.46 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.38-1.30 (2H, m), 1.11-1.02 (2H, m);

5 MS (ESI) m/z: 500 (M + H)⁺.

EJEMPLO 59

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-4-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(59a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-4-fluoro-fenil)-ureido]-

15 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (655 mg, 57%) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo (22a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (672 mg) y ácido 3-etoxi-4-fluorobenzoico (J. Med. Chem. 2002, 45, 3112.) (499 mg).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.32-6.56 (5H, m), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.82 (1H, brs), 4.53 (2H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.62 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.79 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.50 (9H, s), 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(59b) clorhidrato de 1-(3-etoxi-4-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (538 mg, 97%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-4-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (654 mg) obtenido en el Ejemplo (59a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.06-9.02 (3H, m), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.6 y 2.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.3 y 2.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.87-6.83 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.37-3.34 (2H, m), 2.98-2.97 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(59c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-4-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (633 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-etoxi-4-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea obtenido en el Ejemplo (59b). Este metil éster (633 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (523 mg, 85%) como un sólido blanco.

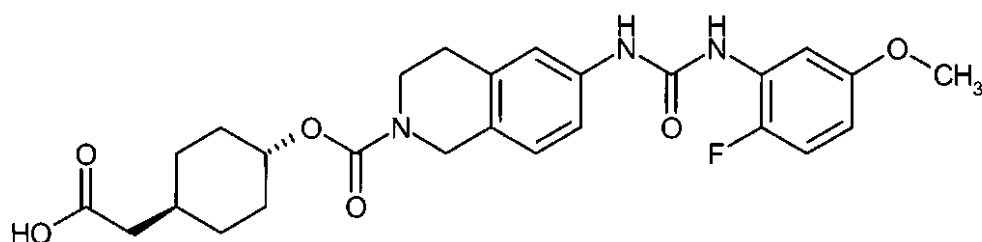
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.0 y 2.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.21

(1H, dd, J = 8.2 y 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.87-6.83 (1H, m), 4.48-4.46 (3H, m), 4.06 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.67-1.63 (1H, m), 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.37-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 514 (M + H)⁺.

EJEMPLO 60

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(60a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.27 g, 97%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (782 mg) y 2-fluoro-5-metoxi-anilina (EP950657) (445 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.83 (1H, dd, J = 6.7 y 3.2 Hz), 7.36-6.90 (3H, m), 6.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.86

(1H, brs), 6.53-6.49 (1H, m), 4.53 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.64 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.81 (2H, t, J = 5.1 Hz), 1.51 (9H, s).

5 (60b) clorhidrato de 1-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.08 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.27 g) obtenido en el Ejemplo (60a).

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.26 (1H, s), 8.94 (1H, brs), 8.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.0 y 3.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.6 y 2.0 Hz), 7.19-7.13 (2H, m), 6.56-6.52 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.37-3.34 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 5.9 Hz).

15 (60c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

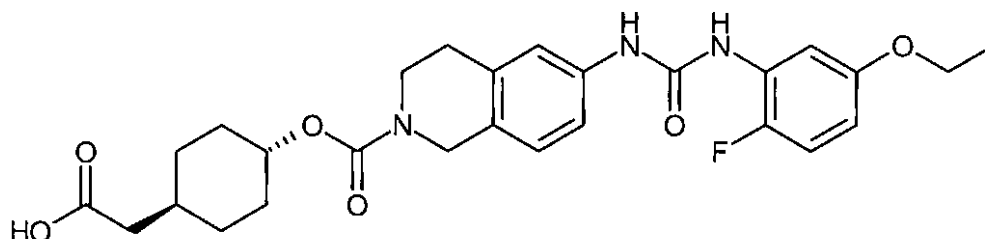
El metil éster (616 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (422 mg) obtenido en el Ejemplo (60b). Este metil éster (616 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (507 mg, 85%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.09 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 7.0 y 3.1 Hz), 7.34 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.18-7.09 (2H, m), 6.53 (1H, dt, J = 9.0 y 3.3 Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 3.72 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.90 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.01 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 500 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 61

10 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



15 (61a) 4-etoxi-1-fluoro-2-nitro-benceno

A una solución de DMF (10 mL) de 4-fluoro-3-nitro-fenol (628 mg), se añadió hidruro de sodio (pureza: 55% o mayor, 209 mg) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió a la misma yoduro de etilo (0.38 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

en columna (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (685 mg, 93%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.52 (1H, dd, J = 5.9 y 3.1 Hz), 7.23-7.13 (2H, m), 4.07 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz).

5

(61b) 5-etoxi-2-fluoro-fenilamina

4-Etoxi-1-fluoro-2-nitro-benceno (685 mg) obtenido en el Ejemplo (61a) fue reducido de la misma manera que en el Ejemplo (1b) para obtener el compuesto del título (498 mg, 87%) como un aceite marrón.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.87 (1H, dd, J = 10.8 y 8.8 Hz), 6.33 (1H, dd, J = 7.7 y 3.0 Hz), 6.20 (1H, dt, J = 8.7 y 3.3 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.70 (2H, brs), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(61c) ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-ureido]-

15 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.37 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido ligeramente púrpura de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (795 mg) y 5-etoxi-2-fluoro-anilina (497 mg) obtenido en el Ejemplo (61b).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.83-7.81 (1H, m), 7.37-6.81 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.52-6.48 (1H, m), 4.52 (2H, s), 4.00 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.63 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.79 (2H, brs), 1.51 (9H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz).

(61d) clorhidrato de 1-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.17 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b)
5 del ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.37 g) obtenido en el Ejemplo (61c).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.33 (1H, s), 9.04 (1H, brs), 8.65 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 6.8 y 2.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.15-7.10 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.8
10 Hz), 6.54-6.50 (1H, m), 4.19 (2H, s), 3.97 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(61e) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15 El metil éster (633 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (438 mg) obtenido en el Ejemplo (61d). Este metil éster (633 mg) se hidrolizó de la
20 misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (507 mg, 82%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 6.8 y 2.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.21 (1H, d, J =

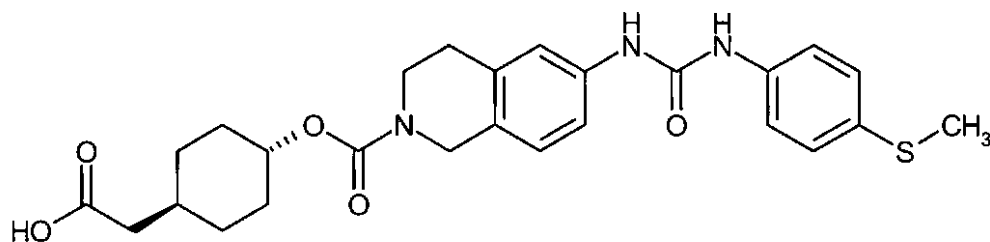
7.4 Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 6.51 (1H, dt, J = 9.0 y 3.5 Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 3.97 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.10 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.29-1.39 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.12-1.02 (2H, m);

5 MS (ESI) m/z: 514 (M + H)⁺.

EJEMPLO 62

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metilsulfanil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(62a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-metilsulfanil-fenil)-ureido]-

15 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.63 g, 98%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (993 mg) y 4-metilsulfanil isocianato (0.67 mL).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.29-7.00 (7H, m), 7.00 (1H, brs), 6.71 (1H, brs), 4.50 (2H, s), 3.59 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.74 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.44 (3H, s), 1.50 (9H, s).

(62b) clorhidrato de 1-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.38 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-metilsulfanil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.63 g) obtenido en el Ejemplo (62a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.08 (1H, brs), 9.05 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.44-7.40 (1H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.4 y 2.2 Hz), 7.24-7.21 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.20 (2H, s), 3.39-3.35 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.44 (3H, s).

(62c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metilsulfanil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (2.01 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (947 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea obtenido en el Ejemplo (62b). Este metil éster (789 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (456 mg, 60%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.21 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J =

5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.44 (3H, s), 2.12 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.03 (2H, m);

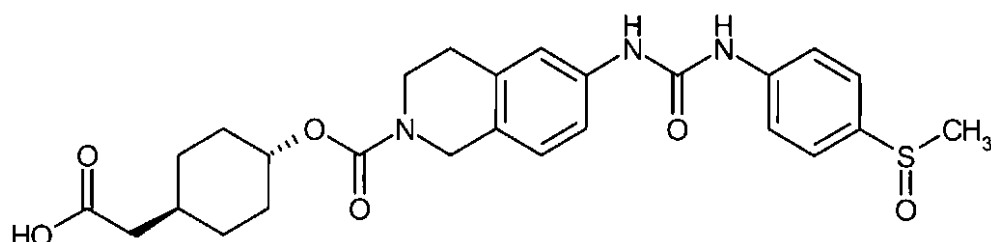
MS (ESI) m/z: 498 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 63

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(63a) 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

A una mezcla de 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metilsulfanil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.85 g) obtenida como un intermediario en el Ejemplo (62c) y diclorometano (20 mL), se añadió mCPBA (623 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol=3:1

20

y luego diclorometano/metanol=4:1) para obtener el compuesto del título (1.37 g, 72%) como un sólido blanco.

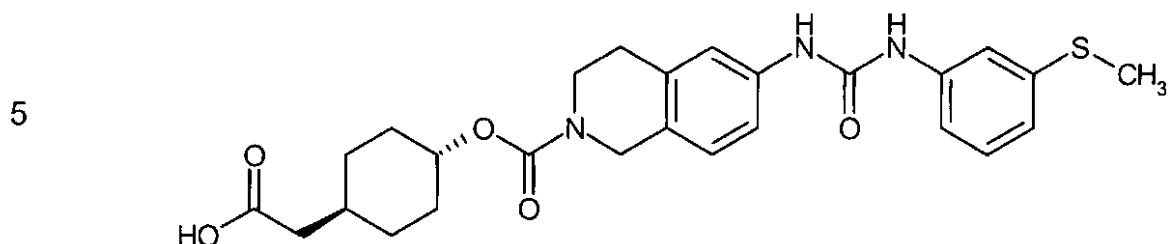
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.14 (1H, brs), 8.87 (1H, brs), 7.66 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (1H, brs), 7.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 3.58 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.71 (3H, s), 2.22 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.75-1.65 (3H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.14-1.04 (2H, m).

10 (63b) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.37 g) obtenido en el Ejemplo (63a) se hidrolizó de la misma manera que en el
15 Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (1.22 g, 92%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.82 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (1H, brs), 7.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.71 (3H, s), 2.12 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 514 (M + H)⁺.

EJEMPLO 64**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metilsulfanil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico****(64a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-metilsulfanil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

10 El compuesto del título (1.43 g, 87%) fue obtenido como un sólido rosa de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (983 mg) y 3-metilsulfanil-fenil isocianato (0.66 mL).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.33-6.70 (5H, m), 7.31 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, $J = 7.8$ y 7.9 Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.50 (2H, s), 3.59 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.45 (3H, s), 1.51 (9H, s).

(64b) clorhidrato de 1-(3-metilsulfanil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

20 El compuesto del título (566 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido gris de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del

ter-butil éster de ácido 6-[3-(3-metilsulfanil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (670 mg) obtenido en el Ejemplo (64a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.32 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.23 (1H, brs), 7.49 (1H, dd, J = 2.0 y 2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 y 2.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.8 y 7.8 Hz), 7.15-7.12 (2H, m), 6.87-6.84 (1H, m), 4.19 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.38-3.34 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.46 (3H, s).

(64c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metilsulfanil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

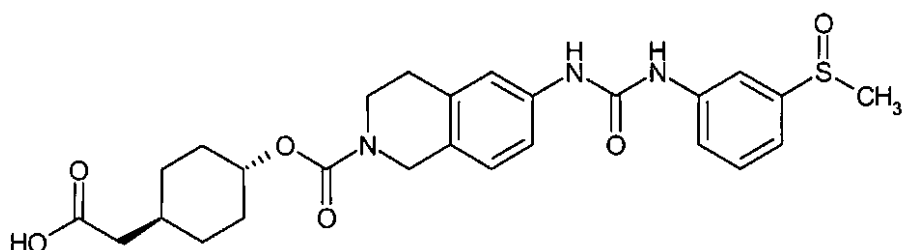
El metil éster (818 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (390 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-metilsulfanil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (566 mg) obtenido en el Ejemplo (64b). Este metil éster (251 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (135 mg, 56%) como un sólido color crema.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 1.9 y 1.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.46 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 498 (M + H)⁺.

EJEMPLO 65

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(65a) 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (559 mg, 77%) fue obtenido como un sólido rosa pálido de la misma manera que en el Ejemplo (63a) del 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metilsulfanil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (700 mg) obtenido como un intermediario en el Ejemplo (64c).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.13 (1H, brs), 8.82 (1H, brs), 7.90 (1H, dd, J = 2.0 y 2.0 Hz), 7.52-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.59 (3H, s), 3.59-3.55 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.73 (3H, s), 2.23 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.95-1.90 (2H, m), 1.75-1.65 (3H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.14-1.03 (2H, m).

(65b) 4-carboximetil-ciclohexil éster de ácido trans-6-[3-(3-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (559 mg) obtenido en el Ejemplo (65a) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (516 mg, 95%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.19 (1H, brs), 8.89 (1H, brs), 7.90 (1H, s), 7.52-7.45 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.26-7.23 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.73 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.69-1.53 (1H, m), 1.40-1.28 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

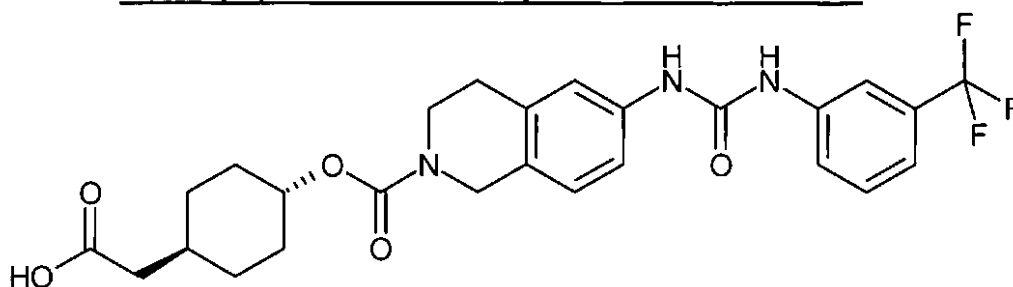
MS (ESI) m/z : 514 ($M + H$) $^+$.

15

EJEMPLO 66

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20



(66a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.31 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y 3-trifluorometil-fenil isocianato (0.50 mL).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.68 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 7.8$ y 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.33-6.63 (5H, m), 4.53 (2H, s), 3.64 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.80 (2H, brs), 1.52 (9H, s).

10

(66b) clorhidrato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.12 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.31 g) obtenido en el Ejemplo (66a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.51 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.03 (1H, brs), 8.04 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 7.8$ y 7.8 Hz), 7.42 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.4$ y 2.1 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.20 (2H, s), 3.36 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 6.2$ Hz).

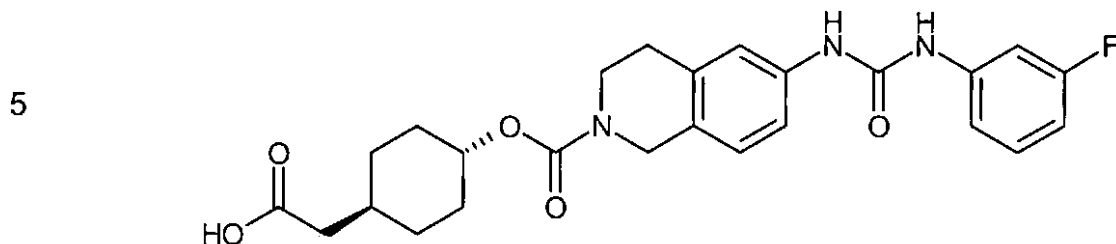
20

(66c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (640 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (446 mg) obtenido en el Ejemplo (66b). Este metil éster (640 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (530 mg, 85%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.57-7.49 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.2 y 1.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.4 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.40-1.29 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 520 (M + H)⁺.

EJEMPLO 67**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico****(67a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

10 El compuesto del título (1.16 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (745 mg) y 3-fluoro-fenil isocianato (0.41 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39-6.59 (5H, m), 7.24-7.19 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.5 y 8.5 Hz), 4.50 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, brs), 1.51 (9H, s)

15

(67b) clorhidrato de 1-(3-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-urea

20 El compuesto del título (965 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster de ácido 6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.16 g) obtenido en el Ejemplo (67a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.44 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.15 (1H, brs), 7.52-7.49 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.33-7.28 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.4 y 1.9 Hz), 6.80-6.76 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz).

5

(67c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

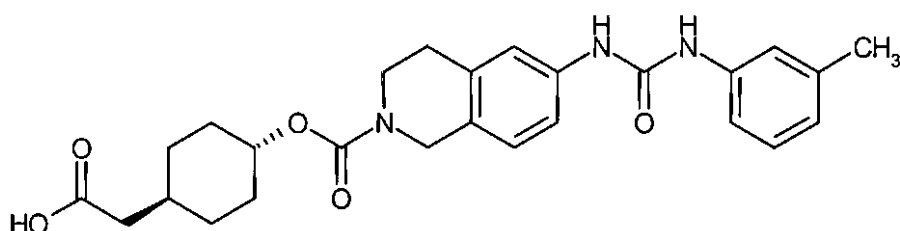
El metil éster (580 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (386 mg) obtenido en el Ejemplo (67b). Este metil éster (580 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (500 mg, 89%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.50 (1H, dt, J = 11.8 y 2.2 Hz), 7.33-7.27 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.11-7.08 (2H, m), 6.78 (1H, dt, J = 12.0 y 4.3 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.12-1.01 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 470 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 68**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-m-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5

**(68a) ter-butil éster del ácido 6-(3-m-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

10 El compuesto del título (1.13 g, 99%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (745 mg) y m-tolil isocianato (0.45 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36-6.74 (6H, m), 7.18 (1H, dd, J = 7.7 y 7.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.4 Hz),
15 4.49 (2H, s), 3.58 (2H, brs), 2.73 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.30 (3H, s), 1.50 (9H, s).

(68b) clorhidrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-3-m-tolil-urea

20 El compuesto del título (918 mg, 97%) fue obtenido como un sólido rosa pálido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-m-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.13 g) obtenido en el Ejemplo (68a).

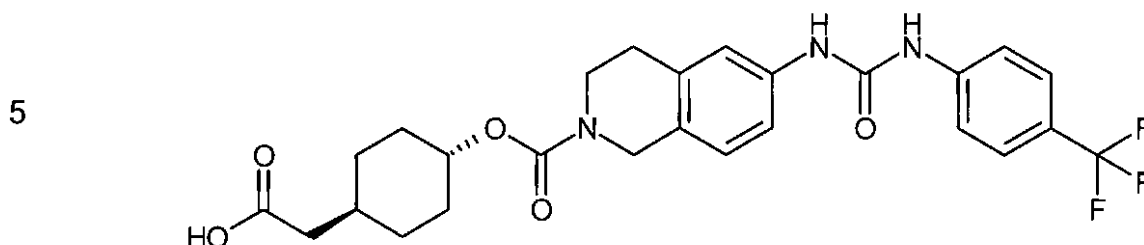
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.10 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 8.97 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30-7.27 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.8 y 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.19 (2H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.97 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.27 (3H, s).

(68c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-m-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (575 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-3-m-tolil-urea (381 mg) obtenido en el Ejemplo (68b). Este metil éster (575 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (499 mg, 89%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.67 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6 y 7.7 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.27 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.11-1.02 (2H, m),

MS (ESI) m/z: 466 (M + H)⁺.

EJEMPLO 69**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico****(69a) ter-butil éster 6-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

10 El compuesto del título (1.00 g, 77%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (745 mg) y 4-trifluorometil-fenil isocianato (0.51 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56-7.42 (5H, m), 7.33-6.55 (4H, m), 4.52 (2H, s), 3.63 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.78 (2H, brs), 1.52 (9H, s).

15

(69b) clorhidrato de 1-(4-trifluorometil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (851 mg, 99%) fue obtenido como un sólido amarillo de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.00 g) obtenido en el Ejemplo (69a).

20

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.62 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 7.68-7.62 (4H, m), 7.40 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.20 (2H, s), 3.37-3.34 (2H, m), 3.00-2.99 (2H, m).

5

(69c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

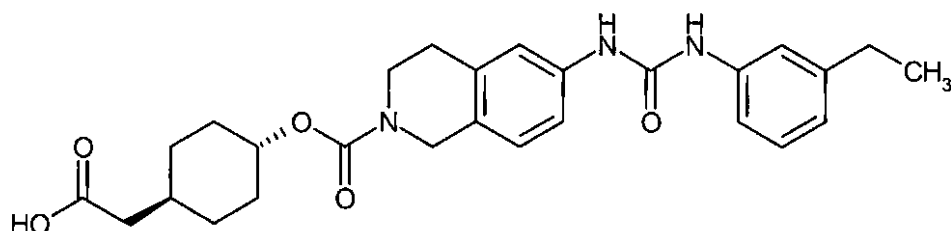
El metil éster (800 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-
10 hidroxí-ciclohexil)-acético (362 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(4-trifluorometil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (558 mg) obtenido en el Ejemplo (69b). Este metil éster (800 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (651 mg, 84%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.68-7.62 (4H, m), 7.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.6 y 1.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.03 (2H, m);

20 MS (ESI) m/z : 520 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 70**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-****3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5

**(70a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-****1H-isoquinolina-2-carboxílico**

10

El compuesto del título (1.19 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (745 mg) y 3-etil-fenil isocianato (0.51 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37 (1H, brs), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10-6.89 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.75 (1H, brs), 4.50 (2H, s), 3.59 (2H, brs), 2.74 (2H, brs), 2.61 (2H, q, J = 7.8 Hz), 1.50 (9H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.4 Hz).

20

(70b) clorhidrato de 1-(3-etil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (977 mg, 98%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster

del ácido 6-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.19 g) obtenido en el Ejemplo (70a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.06 (1H, brs), 8.99 (1H, s), 8.92 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.33 (1H, s), 7.29-7.23 (2H, m),
 5 7.18 (1H, dd, J = 7.8 y 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.20 (2H, s), 3.39-3.35 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.57 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz).

(70c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

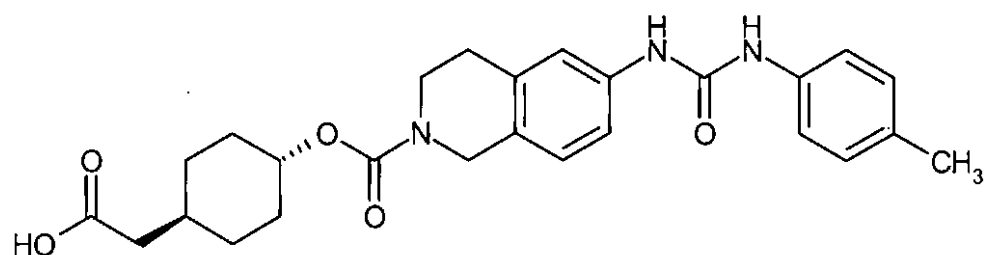
El metil éster (740 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (362 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-etil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (498 mg) obtenido
 15 en el Ejemplo (70b). Este metil éster (740 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (677 mg, 94%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.63 (2H, s), 7.33 (2H, s), 7.24-7.15 (3H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.82 (1H, d, J =
 20 7.4 Hz), 4.52-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.57 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.17 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.12-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 480 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 71

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-p-tolil-ureido)-3,4- dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(71a) ter-butil éster del ácido 6-(3-p-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H- isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.14 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y p-tolil isocianato (0.45 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36-7.25 (1H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.06-6.85 (2H, m), 6.73-6.56 (2H, m), 4.51 (2H, s), 3.61 (2H, brs), 2.78 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.33 (3H, s), 1.49 (9H, s).

(71b) clorhidrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-3-p-tolil-

urea

El compuesto del título (921 mg, 97%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-p-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.14 g) obtenido en el Ejemplo (71a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.07 (1H, brs), 9.02 (1H, s), 8.92 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.5 y 2.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.18 (2H, s), 3.37-3.31 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.24 (3H, s).

(71c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-p-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (719 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-acético (362 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-3-p-tolil-urea (477 mg) obtenido en el Ejemplo (71b). Este metil éster (719 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (635 mg, 91%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.34-7.31 (3H, m), 7.22-7.20 (1H, m), 7.09-7.07 (3H, m), 4.48-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, J = 4.3 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.24 (3H, s),

2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

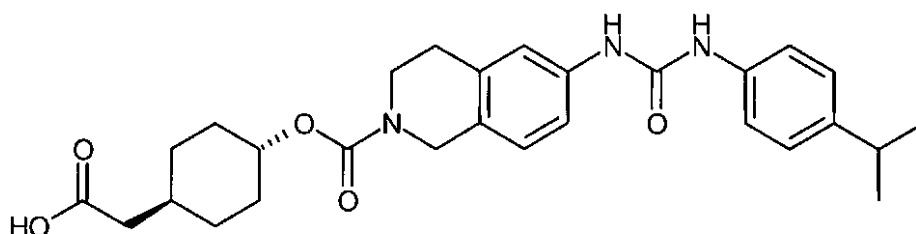
MS (ESI) m/z: 466 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 72

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(72a) ter-butil éster 6-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

El compuesto del título (1.23 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y 4-isopropil-fenil isocianato (0.58 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37-6.75 (5H, m), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.49 (2H, s), 3.57 (2H, brs), 2.90-2.83 (1H, m), 2.72 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.50 (9H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz).

20

(72b) clorhidrato de 1-(4-isopropil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.04 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b)
5 del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.23 g) obtenido en el Ejemplo (72a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.11 (1H, brs), 9.00 (1H, s), 8.91 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz),
10 4.19 (2H, s), 3.38-3.34 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.86-2.79 (1H, m), 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz).

(72c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15 El metil éster (761 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (362 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(4-isopropil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (519 mg) obtenido en el Ejemplo (72b). Este metil éster (761 mg) se hidrolizó de la
20 misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (640 mg, 87%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz),

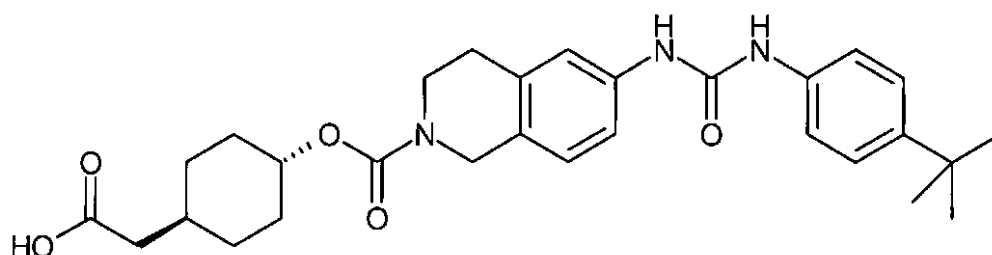
7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.48-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86-2.79 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.18 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.12-1.02 (2H, m);

5 MS (ESI) m/z: 494 (M + H)⁺.

EJEMPLO 73

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-ter-butil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

(73a) ter-butil éster 6-[3-(4-ter-butil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (635 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (372 mg) y 4-ter-butil-fenil isocianato (0.32 mL).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29-6.67 (5H, m), 4.51 (2H, s), 3.60 (2H, brs), 2.77 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.50 (9H, s), 1.31 (9H, s).

(73b) clorhidrato de 1-(4-ter-butil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (539 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el
5 Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-ter-butil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (635 mg) obtenido en el Ejemplo (73a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.13 (1H, brs), 9.02 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.6 y 2.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz),
10 4.19 (2H, brs), 3.39-3.36 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.26 (9H, s).

(73c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-ter-butil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (782 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de
15 la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(4-ter-butil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (539 mg) obtenido en el Ejemplo (73b). Este metil éster (782 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (653
20 mg, 86%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.74 (2H, brs), 7.37 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 y 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.51-4.46 (3H, m),

3.56 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.95-1.90 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.26 (9H, s), 1.12-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 508 (M + H)⁺.

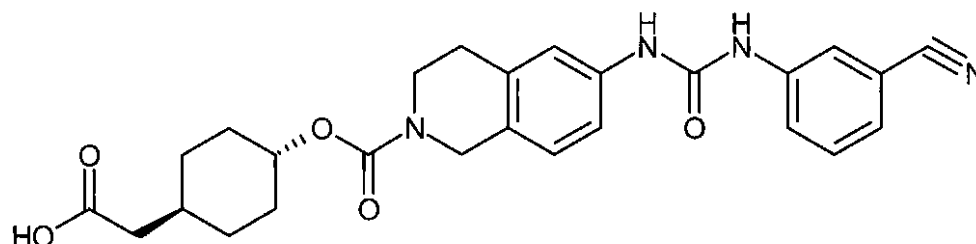
5

EJEMPLO 74

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-

3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(74a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

El compuesto del título (785 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (497 mg) y 3-ciano-fenil isocianato (346 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.75-6.50 (6H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.8 y 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.51 (2H, s), 3.63 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.79 (2H, brs), 1.53 (9H, s).

20

(74b) clorhidrato de 1-(3-ciano-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (657 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el
5 Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (785 mg) obtenido en el Ejemplo (74a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.55 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.12 (1H, brs), 8.00 (1H, dd, J = 1.9 y 2.0 Hz), 7.66-7.63 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.0 y 8.0 Hz), 7.44-7.40 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 8.2 y 2.3 Hz), 7.15
10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.20 (2H, brs), 3.39-3.36 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.3 Hz).

(74c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (498 mg, 81%) fue obtenido de la misma manera
15 que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (301 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-ciano-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (411 mg) obtenido en el Ejemplo (74b). Este metil éster (498 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (393 mg, 81%) como un sólido
20 amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.85 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.0 y 8.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.33 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.11

(1H, d, J = 8.6 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.03 (2H, m);

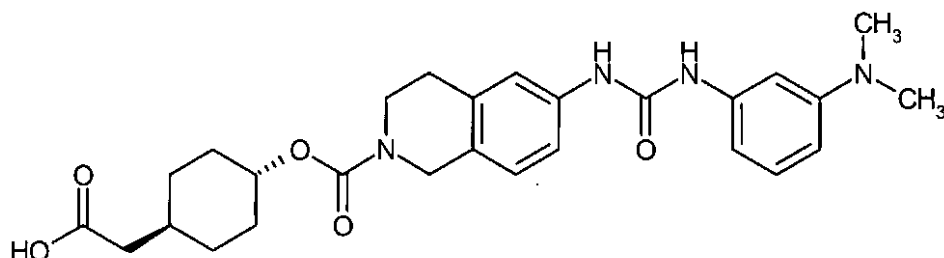
MS (ESI) m/z: 477 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 75

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-dimetilamino-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(75a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-dimetilamino-fenil)-ureido]-

3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.23 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y clorhidrato de 3-dimetilaminoanilina (627 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.33-7.15 (2H, m), 7.03-6.77 (4H, m), 6.61-6.50 (3H, m), 4.52 (2H, s), 3.62 (2H, brs), 2.96 (6H, s), 2.79 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.49 (9H, s).

(75b) clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.15 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-dimetilamino-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.23 g) obtenido en el Ejemplo (75a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.38 (1H, brs), 9.18 (2H, brs), 7.40 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.23-6.65 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.19 (2H, brs), 3.37 (2H, brs), 2.98 (8H, brs).

10

(75c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-dimetilamino-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (207 mg, 41%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (223 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (383 mg) obtenido en el Ejemplo (75b). Este metil éster (207 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (136 mg, 68%) como un sólido gris.

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.03 (1H, brs), 8.89 (1H, s), 7.38 (1H, brs), 7.32 (1H, s), 7.26 (1H, brs), 7.23 (1H, dd, J = 8.5 y 1.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (1H, brs), 6.82 (1H, brs), 4.52-4.45 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.01 (6H, s), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J =

7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

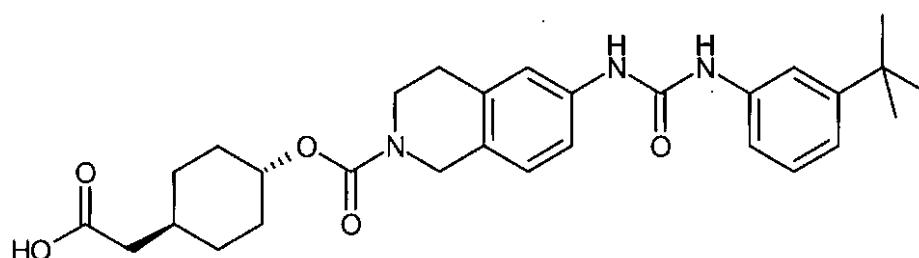
MS (ESI) m/z: 495 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 76

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-ter-butil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(76a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-ter-butil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

El compuesto del título (1.24 g, 98%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (745 mg) y 3-ter-butil-anilina (448 mg).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 (1H, dd, J = 1.9 y 2.0 Hz), 7.30-6.88 (7H, m), 6.75 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 3.62 (2H, brs), 2.79 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.50 (9H, s), 1.31 (9H, s).

(76b) clorhidrato de 1-(3-ter-butil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (1.06 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo 5 (22b) de ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-ter-butil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.24 g) obtenido en el Ejemplo (76a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.02 (1H, brs), 8.96 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 2.0 y 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 7.8 y 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.19 (2H, s), 3.38-3.32 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.27 (9H, s).

(76c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-ter-butil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (521 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (223 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-ter-butil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (359 mg) obtenido en el Ejemplo (76b). Este metil éster (521 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (395 mg, 78%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.82 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 7.48 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 9.4 Hz),

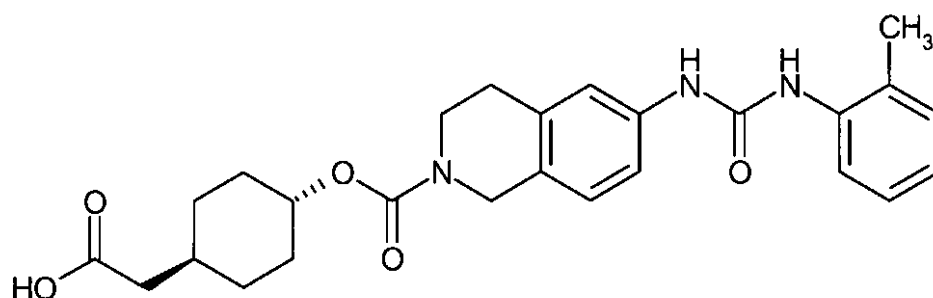
7.24-7.17 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.94-1.90 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.12-1.01 (2H, m);

5 MS (ESI) m/z: 508 (M + H)⁺.

EJEMPLO 77

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-o-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

(77a) ter-butil éster del ácido 6-(3-o-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.13 g, 99%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y o-tolil isocianato (0.45 mL).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.30-7.15 (5H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.47 (1H, brs), 6.25 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 3.62 (2H, brs), 2.79 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.29 (3H, s), 1.49 (9H, s).

(77b) clorhidrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-3-o-tolil-urea

El compuesto del título (938 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el
5 Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-o-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.13 g) obtenido en el Ejemplo (77a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.50 (1H, s), 9.12 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.3 y 2.0 Hz), 7.18-7.12 (3H, m), 6.95 (1H, dd, J = 7.2 y 7.2 Hz), 4.19
10 (2H, s), 3.38-3.31 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.26 (3H, s).

(77c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-o-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (719 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de
15 la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (309 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-3-o-tolil-urea (476 mg) obtenido en el Ejemplo (77b). Este metil éster (719 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener
20 el compuesto del título (638 mg, 91%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.03 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz),

6.94 (1H, dd, J = 7.5 y 7.5 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.24 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.95-1.90 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

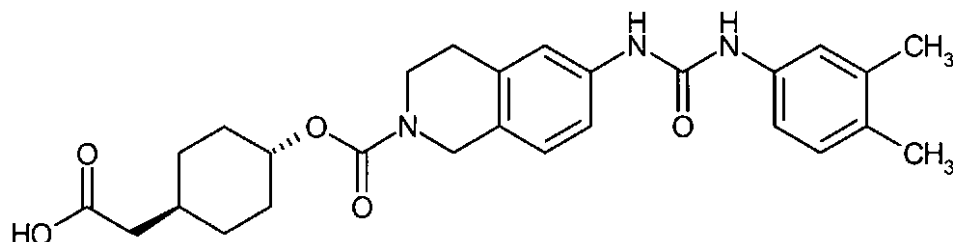
MS (ESI) m/z: 466 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 78

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

(78a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.19 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y 3,4-dimetil-fenil isocianato (0.50 mL).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.33-6.74 (5H, m), 7.12 (1H, brs), 7.08 (1H, dd, J = 6.5 y 6.5 Hz), 6.84 (1H, brs), 4.50 (2H, s), 3.59 (2H, brs), 2.76 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.22 (6H, s), 1.49 (9H, s).

(78b) clorhidrato de 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (993 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el
5 Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.19 g) obtenido en el Ejemplo (78a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.10 (1H, brs), 9.03 (1H, s), 8.86 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2 y 2.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6
10 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.19 (2H, s), 3.37-3.31 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.18 (3H, s), 2.15 (3H, s).

(78c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15 El metil éster (740 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (309 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (498 mg) obtenido en el Ejemplo (78b). Este metil éster (740 mg) se hidrolizó con una
20 solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (619 mg, 86%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.64 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.6

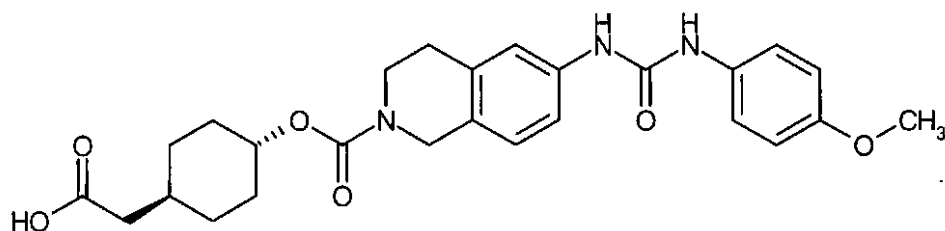
Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.4 y 2.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.52-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

5 MS (ESI) m/z: 480 (M + H)⁺.

EJEMPLO 79

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(79a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

El compuesto del título (747 mg, 94%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (497 mg) y 4-metoxi-fenil isocianato (0.31 mL).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.29-7.15 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.62 (1H, brs), 6.55 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.61 (2H, brs), 2.77 (2H, t, J = 5.8 Hz), 1.49 (9H, s).

(79b) clorhidrato de 1-(4-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (621 mg, 99%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (747 mg) obtenido en el Ejemplo (79a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.15 (1H, brs), 9.02 (1H, s), 8.87 (1H, s), 7.36-7.31 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.16 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.35-3.31 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 6.2 Hz).

(79c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (407 mg, 82%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (206 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(4-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (333 mg) obtenido en el Ejemplo (79b). Este metil éster (407 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (378 mg, 96%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.52-4.46 (3H, m), 3.72 (3H,

s), 3.56 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.74 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.69-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 482 (M + H)⁺.

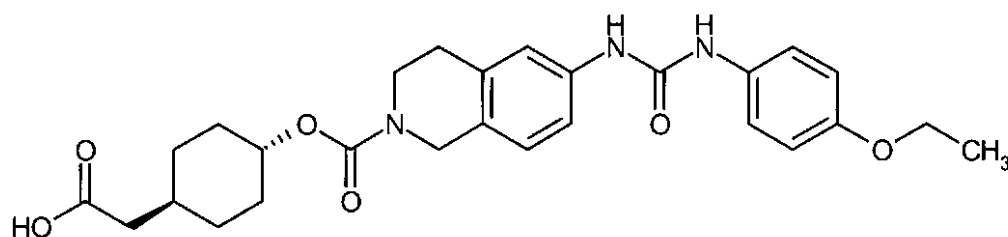
5

EJEMPLO 80

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-etoxi-fenil)-ureido]-

3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(80a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

El compuesto del título (798 mg, 97%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (497 mg) y 4-etoxi-fenil isocianato (0.35 mL).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28-7.15 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.47 (1H, brs), 6.37 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 4.03 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.61 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.49 (9H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(80b) clorhidrato de 1-(4-etoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (674 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo 5 (22b) de ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (798 mg) obtenido en el Ejemplo (80a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.17 (1H, brs), 9.04 (1H, s), 8.89 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.2 y 1.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10 4.16 (2H, t, J = 4.1 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.41-3.31 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.28 (3H, t, J = 6.8 Hz).

(80c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15 El metil éster (488 mg, 96%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (206 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(4-etoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-urea (347 mg) obtenido en el Ejemplo (80b). Este metil éster (488 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de 20 hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (410 mg, 87%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.59 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.36-7.30 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.21 (1H, dd,

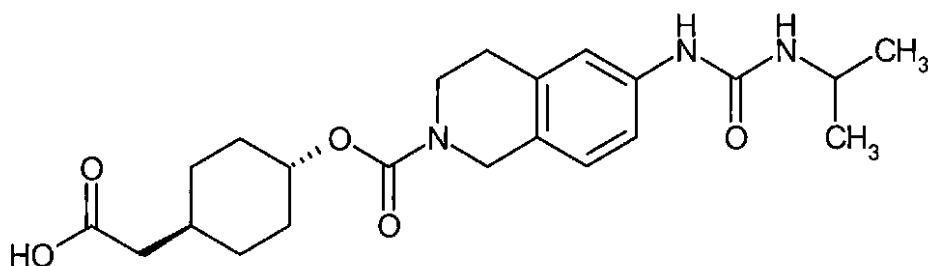
J = 7.6 y 1.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.51-4.45 (3H, m), 3.97 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.56 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.74 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.31 (2H, m), 1.30 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.12-1.01 (2H, m);

5 MS (ESI) m/z: 496 (M + H)⁺.

EJEMPLO 81

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-isopropil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

(81a) ter-butil éster del ácido 6-(3-isopropil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (604 mg, 91%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (496 mg) e isopropilamina (0.17 mL).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.22-6.96 (4H, m), 6.08 (1H, s), 4.53 (2H, s), 4.04-3.95 (1H, m), 3.63 (2H, brs), 2.80 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.49 (9H, s), 1.18 (6H, d, J = 6.6 Hz).

(81b) clorhidrato de 1-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (488 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-isopropil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (604 mg) obtenido en el Ejemplo (81a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.27 (1H, brs), 8.66 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.77 (1H, brs), 4.15 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.76-3.70 (1H, m), 3.35-3.30 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.08 (6H, d, J = 6.7 Hz).

(81c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-isopropil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (455 mg, 88%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (324 mg) obtenido en el Ejemplo (81b). Este metil éster (455 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (383 mg, 87%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.50-4.43 (3H, m), 3.76-3.71 (1H, m), 3.55 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.71

(2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.94-1.90 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.38-1.29 (2H, m), 1.11-1.01 (2H, m), 1.08 (6H, d, J = 6.7 Hz);

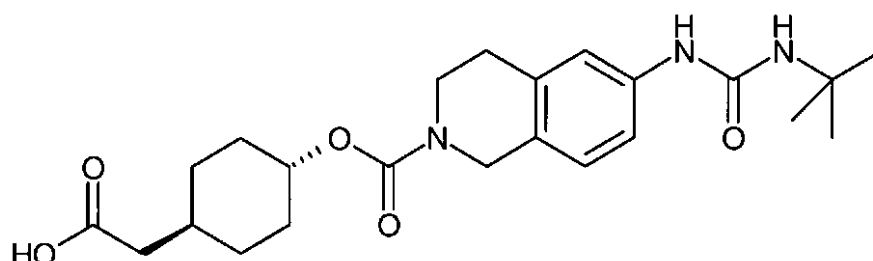
MS (ESI) m/z: 418 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 82

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-ter-butil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(82a) ter-butil éster del ácido 6-(3-ter-butil-ureido)-3,4-dihidro-1H-

15 **isoquinolina-2-carboxílico**

El compuesto del título (434 mg, 63%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (496 mg) y ter-butilamina (0.21 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.22-6.89 (4H, m), 6.03 (1H, s), 4.51 (2H, s), 3.62 (2H, brs), 2.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 1.49 (9H, s), 1.37 (9H, s).

20

(82b) clorhidrato de 1-ter-butil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (354 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-ter-butil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (434 mg) obtenido en el Ejemplo (82a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.13 (1H, brs), 8.50 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.17 (1H, brs), 4.15 (2H, brs), 3.36-3.31 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.28 (9H, s).

(82c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-ter-butil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (557 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (301 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-ter-butil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (354 mg) obtenido en el Ejemplo (82b). Este metil éster (557 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (451 mg, 84%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.18 (1H, s), 7.26-7.07 (1H, m), 6.99 (2H, s), 5.97 (1H, s), 4.50-4.42 (3H, m), 3.54 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.71 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.94-1.91

(2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.38-1.24 (2H, m), 1.28 (9H, s),
1.11-1.01 (2H, m);

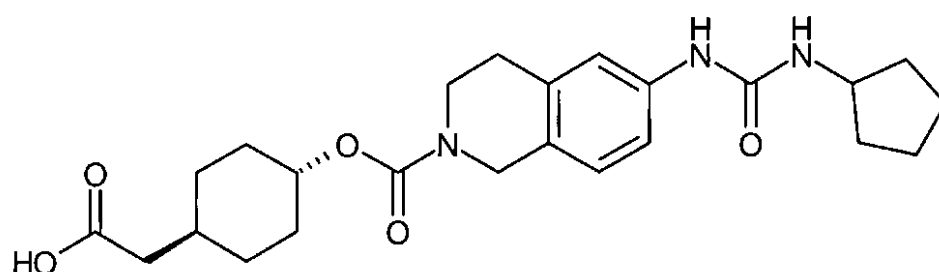
MS (ESI) m/z: 432 (M + H)⁺.

5

EJEMPLO 83

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-ciclopentil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(83a) ter-butil éster del ácido 6-(3-ciclopentil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

El compuesto del título (601 mg, 84%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (496 mg) y aminociclopentano (0.20 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.22-6.95 (4H, m), 6.17 (1H, s), 4.52 (2H, s), 4.14-4.08 (1H, m), 3.62 (2H, brs), 2.80 (2H, t, J = 5.7 Hz),
2.02-1.97 (2H, m), 1.69-1.56 (4H, m), 1.49 (9H, s), 1.44-1.35 (2H, m).

20

(83b) clorhidrato de 1-ciclopentil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (493 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-ciclopentil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (600 mg) obtenido en el Ejemplo (83a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.14 (1H, brs), 8.53 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.36 (1H, brs), 4.21-3.99 (1H, m), 3.91 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.36-3.31 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.86-1.78 (2H, m), 1.66-1.61 (2H, m), 1.55-1.51 (2H, m), 1.39-1.31 (2H, m).

(83c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-ciclopentil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (553 mg, 97%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (301 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-ciclopentil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (369 mg) obtenido en el Ejemplo (83b). Este metil éster (553 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (448 mg, 84%) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.20 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.14

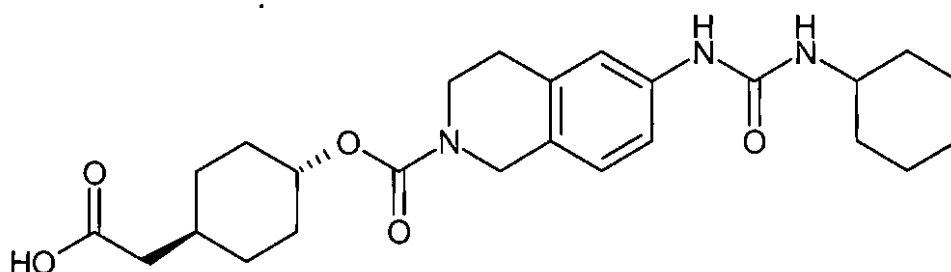
(1H, d, J = 7.4 Hz), 4.50-4.43 (3H, m), 3.94-3.89 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.71 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.93-1.90 (2H, m), 1.84-1.80 (2H, m), 1.76-1.73 (2H, m), 1.66-1.61 (3H, m), 1.56-1.51 (2H, m), 1.38-1.32 (4H, m), 1.11-1.01 (2H, m);

5 MS (ESI) m/z: 444 (M + H)⁺.

EJEMPLO 84

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-ciclohexil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

(84a) ter-butil éster del ácido 6-(3-ciclohexil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (1.14 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (745 mg) y ciclohexil isocianato (0.46 mL).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.33-6.96 (4H, m), 6.11 (1H, s), 4.53 (2H, s), 3.63 (2H, brs), 2.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.99-1.95 (2H, m), 1.72-1.10 (9H, m), 1.49 (9H, s).

(84b) clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (929 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-ciclohexil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.12 g) obtenido en el Ejemplo (84a).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.26 (1H, brs), 8.69 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.12 (1H, brs), 4.14 (2H, s), 3.47-3.42 (2H, m), 3.35-3.30 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.79-1.76 (2H, m), 1.69-1.64 (2H, m), 1.54-1.51 (1H, m), 1.34-1.25 (2H, m), 1.22-1.11 (2H, m).

(84c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-ciclohexil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (656 mg, 93%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (309 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (464 mg) obtenido en el Ejemplo (84b). Este metil éster (656 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (553 mg, 87%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.08 (1H, d,

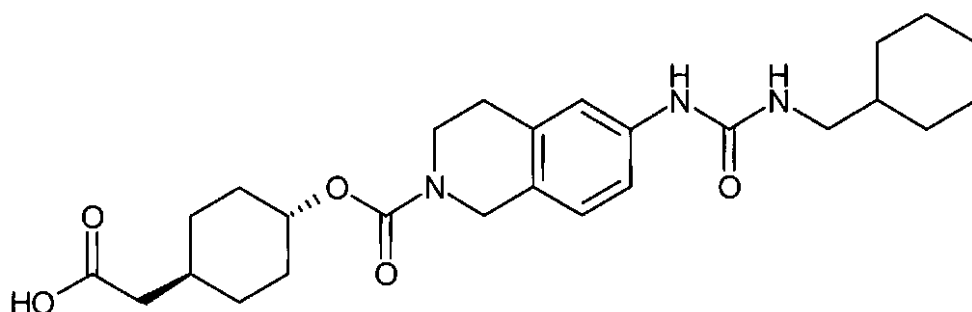
J = 8.3 Hz), 4.50-4.43 (3H, m), 3.54 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.45-3.40 (1H, m), 2.70 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.10 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.93-1.90 (2H, m), 1.80-1.73 (4H, m), 1.66-1.63 (3H, m), 1.56-1.51 (1H, m), 1.38-1.25 (4H, m), 1.21-1.01 (5H, m);

5 MS (ESI) m/z: 458 (M + H)⁺.

EJEMPLO 85

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-ciclohexilmetil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



15

(85a) ter-butil éster del ácido 6-(3-ciclohexilmetil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (774 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (28a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (496 mg) y 20 ciclohexilmetilamina (0.26 mL).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.22-6.97 (4H, m), 6.30 (1H, brs), 4.82 (1H, brs), 4.53 (2H, s), 3.63 (2H, brs), 3.09 (2H, d, J = 6.7 Hz),

2.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.74-1.47 (4H, m), 1.49 (9H, s), 1.28-1.16 (4H, m), 0.96-0.91 (2H, m).

5 (85b) clorhidrato de 1-ciclohexilmetil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (540 mg, 83%) fue obtenido como un sólido rosa de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-ciclohexilmetil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (774 mg) obtenido en el Ejemplo (85a).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.15 (1H, brs), 8.68 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.2 y 2.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.36 (1H, brs), 4.15-4.40 (1H, m), 4.12 (2H, s), 3.36-3.31 (2H, m), 2.92 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.69-1.61 (5H, m), 1.39-1.33 (1H, m), 1.23-1.10 (4H, m), 0.93-0.84 (2H, m).

15

(85c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-ciclohexilmetil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (679 mg, 84%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (344 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-ciclohexilmetil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (539 mg) obtenido en el Ejemplo (85b). Este metil éster (679 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de

20

hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (634 mg, 96%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.16 (1H, dd, J = 5.6 y 5.6 Hz), 4.51-4.43 (3H, m), 3.54 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.92 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.71 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.94-1.90 (2H, m), 1.77-1.61 (9H, m), 1.39-1.29 (3H, m), 1.24-1.01 (4H, m), 0.93-0.84 (2H, m);

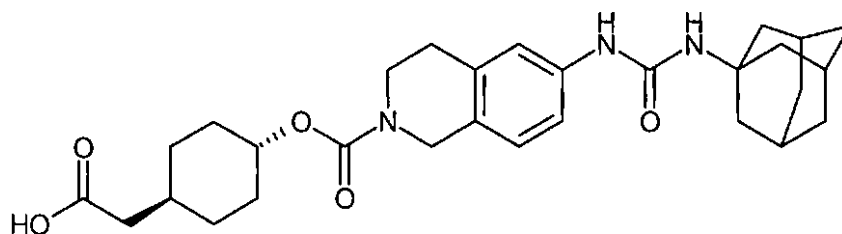
MS (ESI) m/z : 472 ($M + H$) $^+$.

10

EJEMPLO 86

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15



(86a) ter-butil éster del ácido 6-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20

El compuesto del título (780 mg, 92%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-

carboxílico (827 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 1-aminoadamantano (303 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.25-6.90 (4H, m), 6.08 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 3.61 (2H, brs), 2.79 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.09 (2H, brs),
5 2.00 (4H, brs), 1.68 (5H, brs), 1.58 (2H, brs), 1.49 (2H, s).

(86b) clorhidrato de 1-adamantan-1-il-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (663 mg, rendimiento cuantitativo) fue
10 obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) de ter-butil éster del ácido 6-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (780 mg) obtenido en el Ejemplo (86a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.14 (1H, brs), 8.52 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.6 y 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J
15 = 8.6 Hz), 6.07 (1H, brs), 4.15 (2H, s), 4.07 (4H, brs), 3.35-3.31 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.02 (2H, brs), 1.92 (3H, brs), 1.92 (6H, brs).

(86c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20 El metil éster (895 mg, 93%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (378 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-adamantan-1-il-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (663 mg) obtenido en el Ejemplo

(86b). Este metil éster (895 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (841 mg, 97%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.20 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.86 (1H, s), 4.50-4.42 (3H, m), 3.54 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.70 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.02 (3H, brs), 1.92 (8H, brs), 1.77-1.73 (2H, m), 1.63 (7H, brs), 1.38-1.28 (2H, m), 1.11-1.01 (2H, m);

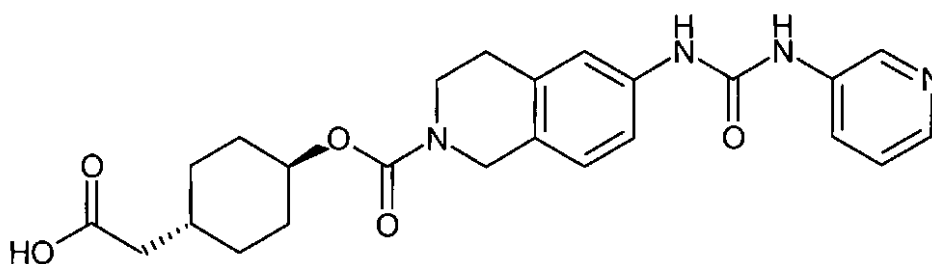
MS (ESI) m/z : 510 ($M + H$) $^+$.

10

EJEMPLO 87

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-3-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

20 1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (448 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-3,4-

dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 3-aminopiridina (150 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.43 (9H, s), 2.74 (2H, t, J = 5.67 Hz), 3.53 (2H, t, J = 5.87 Hz), 4.43 (2H, brs), 7.08 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.43 Hz), 7.31 (2H, t, J = 3.71 Hz), 7.93 (1H, ddd, J = 8.41, 2.54, 1.56 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 4.69, 1.17 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.95 Hz), 8.74 (1H, brs), 8.82 (1H, brs).

(87b) 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-3-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

La amina fue obtenida de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-piridin-3-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (450 mg) obtenido en el Ejemplo (87a). De esta amina (250 mg) y metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (200 mg) obtenido en el Ejemplo (1d), el compuesto del título (277 mg, 73%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (1e).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.02-1.14 (1H, m), 1.27-1.41 (1H, m), 1.71 (3H, brs), 1.92 (2H, d, J = 10.56 Hz), 2.22 (2H, d, J = 6.65 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.67 Hz), 3.50-3.60 (5H, m), 4.41-4.53 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.32 (1H, d, J = 4.30 Hz), 7.30 (1H, d, J = 4.69 Hz), 7.89-7.99 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 4.69, 1.17 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.35 Hz), 8.75 (1H, s), 8.82 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 467 (M + H)⁺.

(87c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-3-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-3-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (280 mg)

5 obtenido en el Ejemplo (87b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (186 mg, 67%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.00-1.14 (2H, m), 1.28-1.41 (2H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 1.75 (2H, d, J = 11.73 Hz), 1.88-1.97
10 (2H, m), 2.12 (2H, d, J = 7.04 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.47 Hz), 3.57 (2H, t, J = 6.06 Hz), 4.42-4.53 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.82 Hz), 7.29-7.36 (2H, m), 7.91-7.98 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 4.69, 1.56 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.74 Hz), 8.77 (1H, s), 8.85 (1H, s), 12.06 (1H, brs);

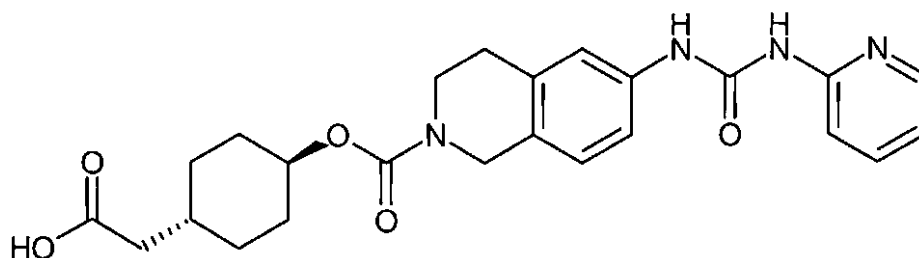
MS (FAB) m/z : 453 ($M + H$) $^+$.

15

EJEMPLO 88

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20



(88a) ter-butil éster del ácido 6-(3-piridin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (395 mg, 89%) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 2-aminopiridina (150 mg).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm = 10.55 (1H, brs), 9.46 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J = 5.08, 1.96 Hz), 7.72-7.77 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.37 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.43 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 6.84, 5.67 Hz), 4.44 (2H, brs), 3.54 (2H, t, J = 5.87 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.67 Hz), 1.43 (9H, s);

MS (FAB) m/z : 369 ($M + H$) $^+$.

(88b) 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

La amina (408 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-piridin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (88a). De esta amina (280 mg) y metil éster del ácido trans-(4-hidroxiciclohexil)-acético (200 mg) obtenido en el Ejemplo (1d), el compuesto del título (168 mg, 39%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (1e).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm = 10.54 (1H, brs), 9.46 (1H, s), 8.24-8.32 (1H, m), 7.74 (1H, ddd, J = 8.50, 7.14, 1.96 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.43 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.17 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.01 (1H, ddd, J = 7.23, 5.08, 0.98 Hz), 4.34-4.53 (3H, m), 3.40-3.60 (5H, m), 2.77 (2H, t, J = 5.67 Hz), 2.22 (2H, d, J = 7.04 Hz), 1.93 (2H, dd, J = 11.93, 3.32 Hz), 1.62-1.81 (3H, m), 1.28-1.42 (2H, m), 1.01-1.15 (2H, m);

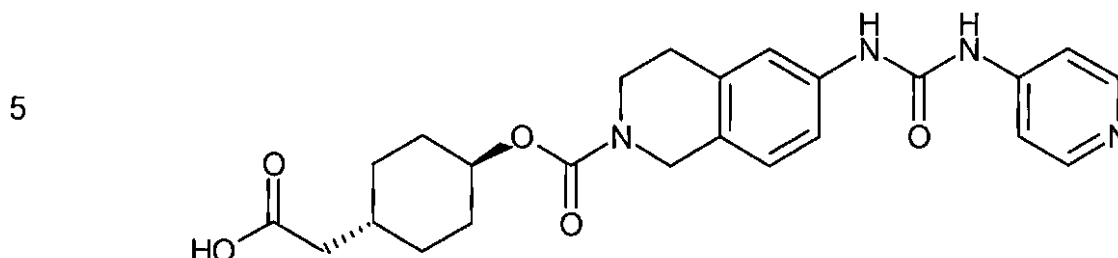
MS (FAB) m/z: 467 (M + H)⁺.

(88c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (170 mg) obtenido en el Ejemplo (88b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (121 mg, 74%) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ ppm = 10.47 (1H, brs), 9.67 (1H, brs), 8.29 (1H, dd, J = 4.88, 1.46 Hz), 7.74-7.85 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.95 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 4.40-4.54 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.86 Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 2.77 (1H, t, J = 5.86 Hz), 2.12 (2H, d, J = 6.84 Hz), 1.93 (2H, dd, J = 11.23, 2.93 Hz), 1.75 (1H, d, J = 13.18 Hz), 1.26-1.40 (2H, m), 0.99-1.14 (2H, m);

MS (FAB) m/z: 453 (M + H)⁺.

Ejemplo 89**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-4-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

(89a) ter-butil éster del ácido 6-(3-piridin-4-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10

El compuesto del título (380 mg, 85%) fue obtenido como un sólido amarillo pálido de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 4-aminopiridina (150 mg).

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ ppm = 9.07 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.35 (2H, dd, J = 4.88, 1.47 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 4.64, 1.71 Hz), 7.31 (1H, brs), 7.23 (1H, d, J = 7.32 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.79 Hz), 4.43 (2H, brs), 3.53 (2H, t, J = 5.86 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.86 Hz), 1.43 (9H, s);

MS (FAB) m/z : 369 ($M + H$) $^+$.

(89b) 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-4-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

La amina (324 mg) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-(3-piridin-4-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (380 mg) obtenido en el Ejemplo (89a). De esta amina (324 mg) y metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (180 mg) obtenido en el Ejemplo (1d), el compuesto del título (346 mg, 72%, dos etapas) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm = 9.08 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.35 (2H, dd, J = 4.89, 1.37 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 4.69, 1.56 Hz), 7.31 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.82 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.21 Hz), 4.41-4.53 (3H, m), 3.34 (1H, s), 3.31 (4H, s), 2.76 (2H, t, J = 5.87 Hz), 2.22 (2H, d, J = 6.65 Hz), 1.92 (2H, d, J = 11.73 Hz), 1.64-1.76 (3H, m), 1.28-1.42 (2H, m), 1.03-1.14 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 467 ($M + H$) $^+$.

15

(89c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-4-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-4-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (346 mg) obtenido en el Ejemplo (89b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (323 mg, 96%) como un sólido blanco.

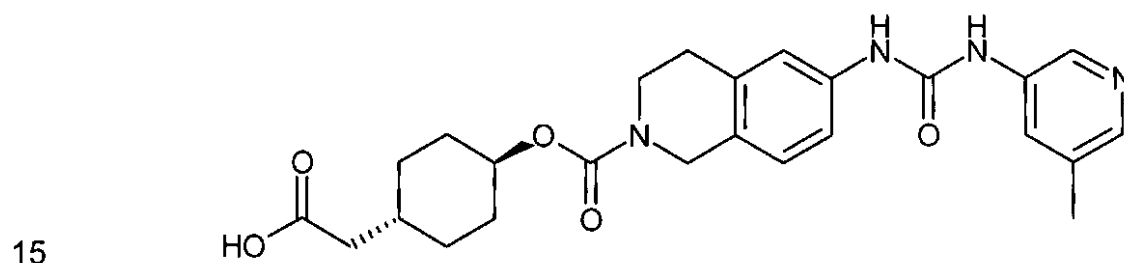
20

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ ppm = 9.83 (1H, brs), 9.14 (1H, brs), 8.47 (2H, d, J = 6.35 Hz), 7.66 (2H, d, J = 6.35 Hz), 7.32 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J = 8.30, 1.47 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.30 Hz), 4.43-4.52 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.86 Hz), 2.77 (2H, t, J = 5.86 Hz), 2.12 (2H, d, J = 6.84 Hz), 1.92 (2H, dd, J = 11.96, 2.69 Hz), 1.75 (2H, d, J = 12.70 Hz), 1.28-1.40 (2H, m), 1.01-1.12 (2H, m);

MS (FAB) m/z: 453 (M + H)⁺.

EJEMPLO 90

10 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-metil-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(90a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-metil-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (446 mg, 96%) fue obtenido de la misma
20 manera que en el (Ejemplo 24b) de ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 5-metil-piridin-3-ilamina (130 mg).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm = 8.75 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.35 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.17 Hz), 7.79 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 1.17 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.04 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.60 Hz), 4.43 (2H, brs), 3.53 (2H, t, J = 5.87 Hz), 2.74 (2H, t, J = 5.87 Hz), 2.27 (3H, s), 1.43 (9H, s).

MS (FAB) m/z: 383 (M + H)⁺.

(90b) 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-metil-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

La amina (386 mg, 93%) fue obtenida de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-metil-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (450 mg) obtenido en el Ejemplo (90a). De esta amina (420 mg) y metil éster del ácido trans-(4-hidroxiciclohexil)-acético (200 mg) obtenido en el Ejemplo (1d), el compuesto del título (406 mg, 72%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (1e).

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ ppm = 8.74 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 1.95 Hz), 8.03 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.33 (1H, brs), 7.21 (1H, d, J = 7.32 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.30 Hz), 4.43-4.51 (3H, m), 3.58 (3H, s), 3.56 (2H, t, J = 5.86 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.62 Hz), 2.27 (3H, s), 2.22 (2H, d, J = 6.84 Hz), 1.92 (2H, d, J = 11.23 Hz), 1.62-1.77 (3H, m), 1.30-1.39 (2H, m), 1.08 (2H, q, J = 12.70 Hz);

MS (FAB) m/z: 481 (M + H)⁺.

(90c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-metil-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-metil-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (410 mg) obtenido en el Ejemplo (90b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (342 mg, 87%) como un sólido blanco.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm = 9.04 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.07-7.14 (1H, m), 4.42-4.54 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.87 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.87 Hz), 2.33 (3H, s), 2.12 (2H, d, J = 6.65 Hz), 1.92 (2H, d, J = 10.95 Hz), 1.75 (2H, d, J = 12.90 Hz), 1.34 (2H, q, J = 12.64 Hz), 1.00-1.13 (2H, m);

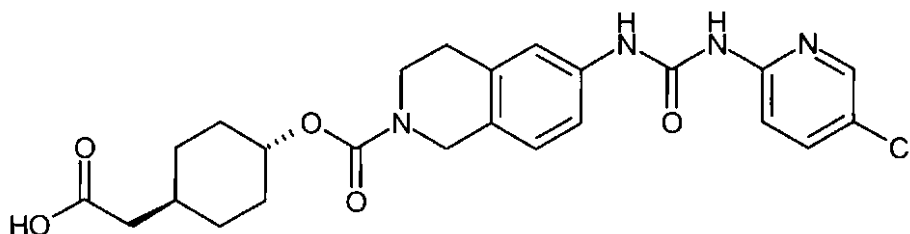
MS (FAB) m/z: 467 (M + H) $^+$.

15

EJEMPLO 91

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20



(91a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (350 mg, 90%) fue obtenido de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-
5 fenoxycarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 2-amino-5-cloropiridina (124 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.17 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.74
10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.51 (2H, s), 3.65-3.56 (2H, m), 2.84-2.74 (2H, m), 1.46 (9H, s).

(91b) clorhidrato de 1-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

15 El compuesto del título (325 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (350 mg) obtenido en el Ejemplo (91a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.20-9.08 (1H, m), 8.46
20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.95-7.92 (1H, m), 7.44-7.22 (3H, m), 7.13-6.99 (2H, m), 4.17 (1H, s), 3.37-3.29 (2H, m), 2.98-2.90 (2H, m).

(91c) 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (336 mg, 70%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (1e) de clorhidrato de 1-
 5 (5-cloro-piridin-2-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (325 mg) obtenido en el Ejemplo (91b) y metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (231 mg) obtenido en el Ejemplo (1d).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.59 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.62-7.58 (1H, m), 7.41-7.27 (1H, m),
 10 7.11-6.97 (1H, m), 6.90-6.84 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.64-4.45 (3H, m), 3.65 (3H, s), 3.60-3.46 (2H, m), 2.87-2.74 (2H, m), 2.20-2.16 (2H, m), 2.06-1.91 (2H, m), 1.82-1.67 (3H, m), 1.52-1.23 (2H, m), 1.15-0.98 (2H, m).

(91d) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (371 mg) obtenido en el Ejemplo (91c) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (38 mg, 10%) como un sólido
 20 blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.08 (1H, s), 9.84 (1H, s), 9.52 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.92-7.87 (1H, m), 7.74-7.69 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.35-7.29 (1H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 4.51 (3H, s), 3.63-3.58 (2H, m),

2.83-2.77 (2H, m), 2.15 (2H, d, J = 6.8 Hz), 1.96 (2H, d, J = 10.7 Hz), 1.78 (2H, d, J = 12.2 Hz), 1.73-1.63 (1H, m), 1.37 (2H, q, J = 12.2 Hz), 1.10 (2H, q, J = 11.9 Hz).

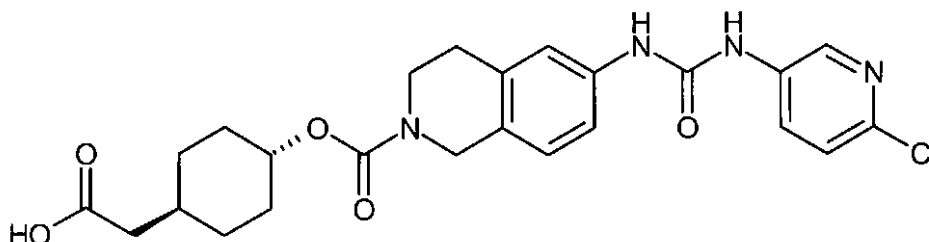
MS (FAB) m/z: 509 (M + Na)⁺.

5

EJEMPLO 92

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10



(92a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15

El compuesto del título (430 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 6-cloro-piridin-3-ilamina (124 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.13 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.59 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98-6.93 (1H, m), 4.47 (2H, s), 3.59 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.73 (2H, s), 1.49 (9H, s).

20

(92b) clorhidrato de 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (287 mg, 87%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (92a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.97 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.43-7.39 (2H, m), 7.35-7.33 (1H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.18-4.12 (2H, m), 3.36-3.28 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.3 Hz).

(92c) 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (239 mg, 56%) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1e) de clorhidrato de 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (287 mg) obtenido en el Ejemplo (92b) y metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (172 mg) obtenido en el Ejemplo (1d).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.14-8.04 (1H, m), 8.03-7.98 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.03-6.95 (1H, m), 6.89-6.69 (1H, m), 4.61-4.56 (1H, m), 4.50 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.72 (2H, s), 2.18 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.02 (2H, t, J = 8.2 Hz), 1.84-1.71 (3H, m), 1.47-1.34 (2H, m), 1.12-0.99 (2H, m).

(92d) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (371 mg) obtenido en el Ejemplo (92c) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (141 mg, 38%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.04 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, s), 7.23-7.17 (1H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 4.44 (3H, s), 3.54 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.73 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.10 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.94-1.86 (2H, m), 1.77-1.68 (2H, m), 1.68-1.57 (1H, m), 1.38-1.26 (2H, m), 1.11-0.98 (2H, m).

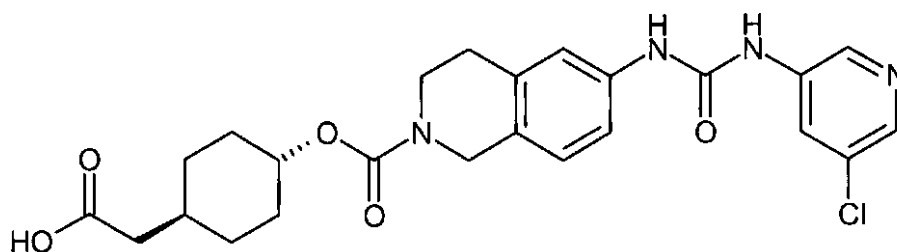
MS (FAB) m/z : 509 ($M + \text{Na}$) $^+$.

15

EJEMPLO 93

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

20



(93a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (183 mg, 47%) fue obtenido de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-
5 fenoxycarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 5-cloro-piridin-3-ilamina (124 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.29-8.14 (3H, m), 8.10-7.81 (1H, m), 7.63-7.56 (1H, m), 7.42 (1H, brs), 7.10-6.58 (1H, m), 6.41 (1H, brs), 4.46 (2H, s), 3.59 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.73 (2H, s), 1.50 (9H, s).

10

(93b) 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

La amina (167 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenida de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-
15 cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (183 mg) obtenido en el Ejemplo (93a). De esta amina (167 mg) y metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (121 mg) obtenido en el Ejemplo (1d), el compuesto del título (220 mg, 88%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (1e).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.28-8.21 (3H, m), 7.84 (1H, brs), 7.56-7.35 (1H, m), 7.26-7.13 (1H, m), 7.11-7.04 (1H, m), 7.02-6.86 (1H, m), 4.64-4.45 (3H, m), 3.65 (3H, s), 3.60-3.46 (2H, m), 2.87-2.74 (2H, m),

2.20-2.16 (2H, m), 2.06-1.91 (2H, m), 1.82-1.67 (3H, m), 1.52-1.23 (2H, m),
1.15-0.98 (2H, m).

5 (93c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-
piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

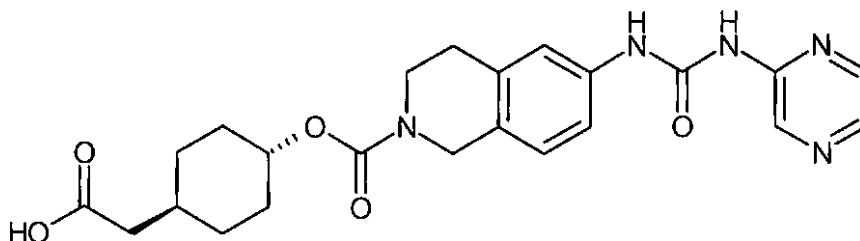
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (121 mg) obtenido en el Ejemplo (93b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (54 mg, 46%) como un sólido
10 blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.07 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.47-8.44 (1H, m), 8.21-8.19 (1H, m), 8.16-8.13 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.24-7.18 (1H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 4.51-4.40 (3H, m), 3.54 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.76-2.71 (2H, m), 2.10 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.95-1.87 (2H, m), 1.77-1.68 (2H, m), 1.68-1.58 (1H, m), 1.38-1.26 (2H, m), 1.11-0.99 (2H, m);
15

MS (FAB) m/z : 525 ($M + K$) $^+$.

EJEMPLO 94**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-pirazin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5

**(94a) ter-butil éster del ácido 6-(3-pirazin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

10

El compuesto del título (125 mg, 35%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxycarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y pirazin-2-ilamina (92 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.95 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.23-8.21 (1H, m), 8.20-8.18 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.49-7.31 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.53 (2H, s), 3.67-3.59 (2H, m), 2.87-2.80 (2H, m), 1.48 (9H, s).

15

(94b) clorhidrato de 1-pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-20 **6-il)-urea**

El compuesto del título (95 mg, 99%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-cloro-

piridin-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (125 mg) obtenido en el Ejemplo (94a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.98 (1H, s), 9.73 (1H, s), 9.21 (2H, s), 9.06 (1H, s), 8.30 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.3 Hz),
5 7.42 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.51 (1H, s), 4.19 (2H, s), 3.38-3.30 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 5.9 Hz).

(94c) 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-pirazin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

10 El compuesto del título (131 mg, 90%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (1e) de clorhidrato de 1-pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (95 mg) obtenido en el Ejemplo (94b) y metil éster del ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-acético (75 mg) obtenido en el Ejemplo (1d).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.99 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = 12.9 Hz), 7.28-7.47 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.64-4.50 (4H, m), 3.65 (3H, s), 3.58-3.45 (1H, m), 2.83 (1H, s), 2.25-2.15 (2H, m), 2.07-1.91 (2H, m), 1.83-1.70 (3H, m), 1.44-1.21 (2H, m), 1.16-0.97 (2H, m).

(94d) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-pirazin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

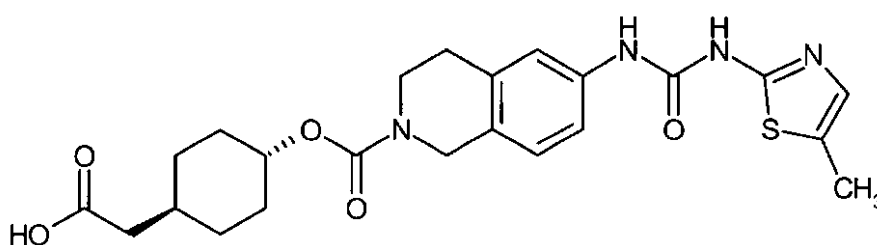
El 4-metoxycarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-pirazin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (131 mg) obtenido en el Ejemplo (94c) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (30 mg, 25%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 2.03 (1H, s), 9.59 (1H, s), 9.54 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.30-8.28 (1H, m), 8.24-8.22 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.29-7.24 (1H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 3.55 (2H, dd, J = 6.3, 5.5 Hz), 3.33 (3H, s), 2.75 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.10 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.94-1.86 (2H, m), 1.77-1.69 (2H, m), 1.68-1.57 (1H, m), 1.38-1.26 (2H, m), 1.11-0.98 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 454 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 95

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(95a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (561 mg, 96%) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (620 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 5-metil-tiazol-2-ilamina (171 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 (1H, brs), 7.29-7.22 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, s), 5.30 (1H, s), 4.55 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 2.84 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.40 (3H, s), 1.50 (9H, s).

(95b) clorhidrato de 1-(5-metil-tiazol-2-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (468 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (561 mg) obtenido en el Ejemplo (95a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.74 (1H, s), 9.30 (1H, brs), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.5 y 2.1 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.1 Hz), 5.23 (1H, brs), 4.20 (2H, t, J = 4.1 Hz), 3.38-3.33 (2H, m), 3.00 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.32 (3H, s).

(95c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

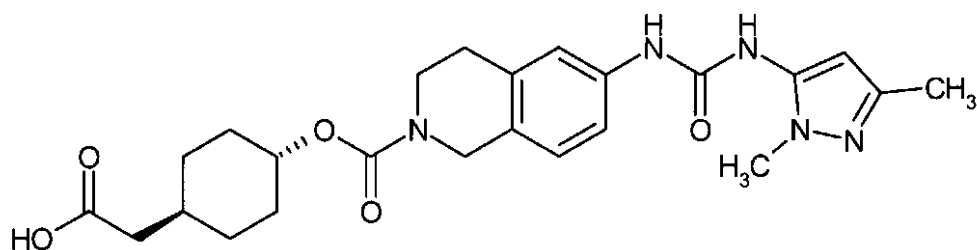
El metil éster (564 mg, 81%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (344 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(5-metil-tiazol-2-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (468 mg) obtenido en el Ejemplo (95b). Este metil éster (564 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (249 mg, 46%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.9 (1H, s), 8.98 (2H, brs), 7.33 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.03 (1H, s), 4.50-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.31 (3H, s), 2.12 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.67-1.62 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.11-1.03 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 473 (M + H)⁺.

EJEMPLO 96

4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(96a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (413 mg, 71%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster
 5 del ácido 6-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (620 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamina (166 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.17 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.56 (1H, s), 6.12 (1H, brs), 6.03 (1H, s), 5.31 (1H, s), 4.52 (2H, s),
 10 3.74 (3H, s), 3.62 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.80 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.27 (3H, s), 1.49 (9H, s).

(96b) clorhidrato de 1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

15 El compuesto del título (343 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un sólido amarillo de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster del ácido 6-[3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (412 mg) obtenido en el Ejemplo (96a).

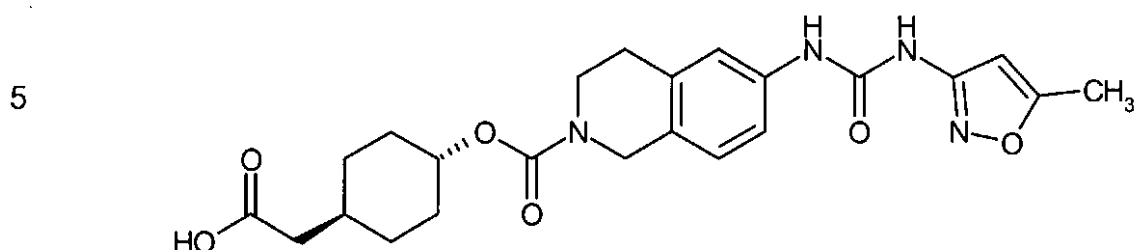
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.54 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.3 y 2.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.08 (1H, s), 4.20 (2H, t, J = 4.1 Hz), 3.66 (3H, s), 3.38-3.33 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.12 (3H, s).

(96c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (514 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-acético (256 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (342 mg) obtenido en el Ejemplo (96b). Este metil éster (514 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (360 mg, 72%) como un sólido rosa pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.96 (1H, s), 4.51-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.57 (3H, s), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.08 (3H, s), 1.95-1.90 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m):

MS (ESI) m/z : 470 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 97**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-metil-isoxazol-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

(97a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(5-metil-isoxazol-3-il)-ureido]-
 10 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (143 mg, 26%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el (Ejemplo 24b) del ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (620 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 5-metil-isoxazol-3-ilamina (147 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.13 (1H, brs), 7.88 (1H, brs), 7.36 (1H, brs), 7.32-7.23 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.94 (1H, s), 4.54 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 2.83 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.50 (9H, s)

20 (97b) clorhidrato de 1-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (110 mg, 93%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster

del ácido 6-[3-(5-metil-isoxazol-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (143 mg) obtenido en el Ejemplo (97a).

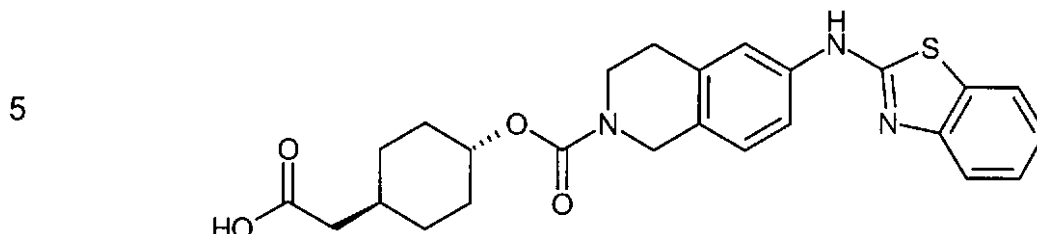
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.62 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 7.37 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.53 (1H, s), 4.20 (2H, s), 3.37-3.31 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.36 (3H, s).

(97c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-metil-isoxazol-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El metil éster (167 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (86 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (110 mg) obtenido en el Ejemplo (97b). Este metil éster (167 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (143 mg, 88%) como un sólido blanco mate.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.54 (1H, s), 8.86 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J = 8.4 y 1.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.53 (1H, s), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.01 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 457 (M + H)⁺.

EJEMPLO 98**4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(benzotiazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico****(98a) ter-butil éster del ácido 6-(benzotiazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

10 Una solución de tolueno de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (248 mg), 2-clorobenzotiazol (186 mg), acetato de paladio (22 mg), carbonato de cesio (651 mg), y Xantfos (58 mg) se agitó a 120°C por 1 hora bajo irradiación de microondas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título

15 (381 mg, rendimiento cuantitativo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.40-7.29 (3H, m), 7.25-7.19 (2H, m), 4.69 (2H, s), 3.70 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.90 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.50 (9H, s).

(98b) clorhidrato de benzotiazol-2-il-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amina

20 El compuesto del título (124 mg, 66%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del ter-butil éster

del ácido 6-(benzotiazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (270 mg) obtenido en el Ejemplo (98a).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.25 (1H, s), 7.81-7.78 (1H, m), 7.67-7.56 (3H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.20-7.13 (2H, m), 4.22-4.17 (2H, m), 3.39-3.32 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 6.3 Hz).

(98c) 4-metoxycarbonilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(benzotiazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El compuesto del título (168 mg, 80%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxiciclohexil)-acético (74 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de benzotiazol-2-il-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amina (124 mg) obtenido en el Ejemplo (98b).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.20-8.16 (1H, m), 7.50-7.44 (1H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.09-7.02 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74-6.69 (1H, m), 6.43 (1H, s), 4.66-4.52 (3H, m), 3.65 (3H, s), 3.57-3.50 (2H, m), 2.81 (2H, s), 2.23-2.16 (2H, m), 2.06-1.92 (2H, m), 1.82-1.69 (3H, m), 1.44-1.22 (2H, m), 1.16-0.99 (2H, m).

(98d) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(benzotiazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

El 4-metoxycarbonilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(benzotiazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (168 mg)

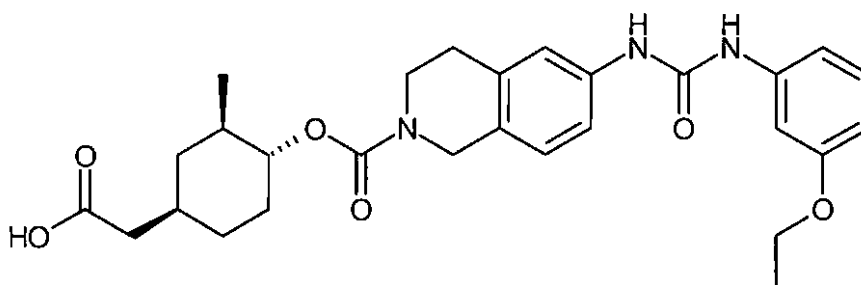
obtenido en el Ejemplo (98c) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (8 mg, 5%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.80-7.76 (1H, m),
 5 7.60-7.55 (3H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 4.53-4.44 (3H, m),
 3.69-3.54 (2H, m), 2.83-2.73 (2H, m), 2.14-2.07 (2H, m), 1.98-1.87 (2H, m),
 1.82-1.58 (2H, m), 1.42-1.28 (2H, m), 1.17-1.00 (2H, m).

EJEMPLO 99

10 **t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-fenil)-
 ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

15



El metil éster (174 mg) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster (t-4-hidroxi-c-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (94 mg) obtenido en el Ejemplo (16a) y clorhidrato de 1-(3-etoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (94 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (117 mg, 85%, dos etapas) como un sólido blanco.

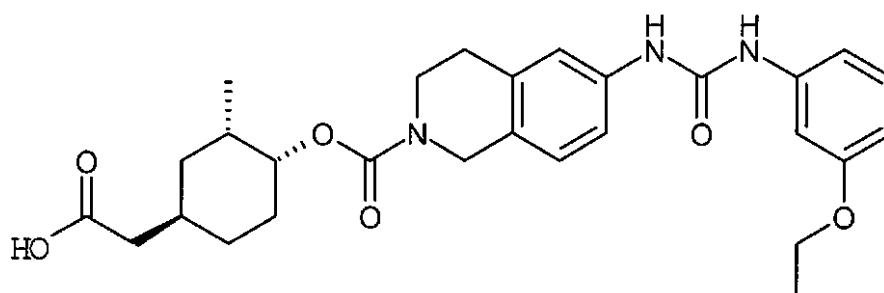
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.0 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.22-7.07 (4H, m), 6.89 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 8.4 y 2.1 Hz), 4.49 (2H, s), 4.22-4.15 (1H, m), 3.99 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.62-3.55 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.3 Hz), 1.98-1.90 (1H, m), 1.79-1.70 (2H, m), 1.65-1.56 (1H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35-1.21 (2H, m), 1.11-1.01 (1H, m), 0.91-0.81 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 510 (M + H)⁺.

EJEMPLO 100

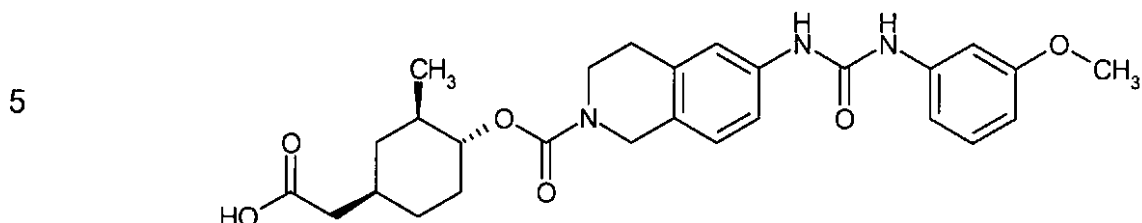
10 t-4-carboximetil-c-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15



El metil éster (155 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (t-4-hidroxi-t-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (83 mg) obtenido en el Ejemplo (14g) y clorhidrato de 1-(3-etoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (119 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2.

MS (ESI) m/z: 510 (M + H)⁺.

EJEMPLO 101**t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

El metil éster (496 mg) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (t-4-hidroxi-c-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (261 mg) obtenido en el Ejemplo (16a) y clorhidrato de 1-(3-metoxi-10 fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (333 mg) obtenido en el Ejemplo (49b). Este metil éster se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (438 mg, 91%, dos etapas) como un sólido blanco.

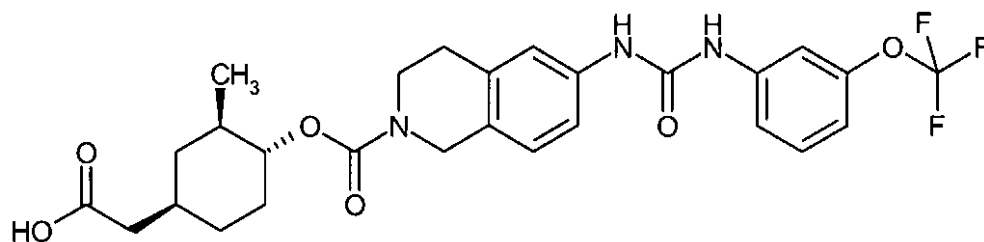
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.67 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.2 y 2.4 Hz), 4.49 (2H, brs), 4.22-4.15 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.10 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.96-1.91 (1H, m), 1.75-1.72 (3H, m), 1.64-1.57 (1H, m), 1.34-1.25 (1H, m), 1.10-1.04 (2H, m), 0.89-0.83 (3H, m);

20

MS (ESI) m/z : 496 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 102**t-4-carboximetil-t-2-metil-r-1-ciclohexil éster del ácido 6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



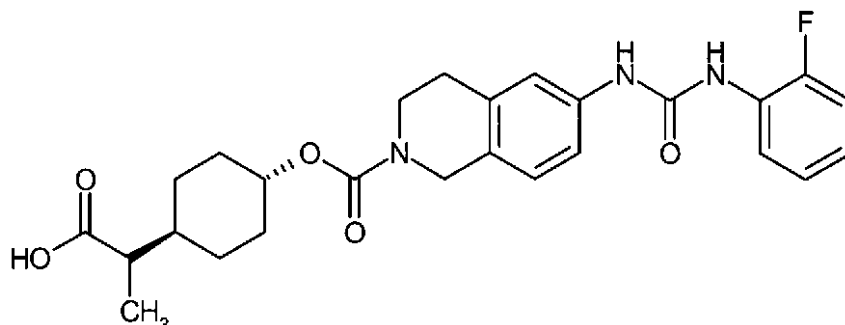
El metil éster (553 mg) fue obtenido de la misma manera que en
 10 el Ejemplo (1e) del metil éster (t-4-hidroxi-c-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (261
 mg) obtenido en el Ejemplo (16a) y clorhidrato de 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-3-
 (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (387 mg) obtenido en el Ejemplo
 (52b). Este metil éster se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de
 sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del
 15 título (477 mg, 88%, dos etapas) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.05 (1H,
 s), 8.76 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.28
 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.94 (1H,
 d, J = 8.2 Hz), 4.49 (2H, brs), 4.22-4.15 (1H, m), 3.61-3.57 (2H, m), 2.77 (2H, t,
 20 J = 5.7 Hz), 2.10 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.96-1.91 (1H, m), 1.74-1.72 (3H, m),
 1.63-1.59 (1H, m), 1.34-1.24 (1H, m), 1.10-1.02 (2H, m), 0.89-0.80 (3H, m);

MS (ESI) m/z : 550 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 103**4-(1-carboxi-etil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5

(103a) etil éster del ácido 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iliden)-10 propiónico

El compuesto del título (7.01 g, 86%) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1a) de trietil 2-fosfonopropionato (8.0 mL) y 1,4-ciclohexanodiona monoetilen cetal (5.28 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz),
 15 3.94 (4H, s), 2.61 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.39 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.89 (3H, s),
 1.76-1.71 (4H, m), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz);

MS (FAB) m/z : 241 ($M + H$) $^+$.

(103b) etil éster del ácido 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-20 propiónico

El compuesto del título (6.94 g, 98%) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1b) del etil éster del

ácido 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iliden)-propiónico (7.01 g) obtenido en el Ejemplo (103a).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.18-4.10 (2H, m), 3.94 (4H, s), 2.26-2.20 (1H, m), 1.80-1.71 (3H, m), 1.64-1.49 (4H, m), 1.42-1.30 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 7.1$ Hz);

MS (EI) m/z : 242 (M) $^+$.

(103c) etil éster del ácido 2-(4-oxo-ciclohexil)-propiónico

El compuesto del título (5.99 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1c) del etil éster del ácido 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propiónico (6.94 g) obtenido en el Ejemplo (103b).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.16 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 2.47-2.30 (5H, m), 2.13-1.94 (3H, m), 1.59-1.43 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 7.0$ Hz);

MS (EI) m/z : 198 (M) $^+$.

(103d) etil éster del ácido trans-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-propiónico

El compuesto del título (762 mg, 44%) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (1d) del etil éster del ácido 2-(4-oxo-ciclohexil)-propiónico (1.70 g) obtenido en el Ejemplo (103c).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.17-4.10 (2H, m), 3.62-3.50 (1H, m), 2.26-2.20 (1H, m), 2.06-1.95 (2H, m), 1.84-1.77 (1H, m), 1.71-

1.65 (1H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.40 (1H, s), 1.32-1.24 (2H, m), 1.27 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.17-0.99 (2H, m), 1.12 (3H, d, J = 7.1 Hz);

MS (FAB) m/z: 201 (M + H)⁺.

5 (103e) 4-(1-carboxi-etil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

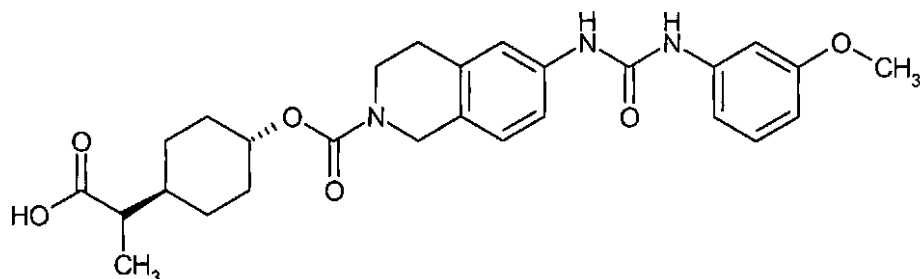
El etil éster (88 mg, 55%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del etil éster del ácido trans-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-propiónico (81 mg) obtenido en el Ejemplo (103d) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-
10 fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (100 mg). Este etil éster (88 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (35 mg, 42%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.39-6.97 (6H, m), 4.55-4.40 (3H, m), 3.65-3.54 (2H, m), 2.85-2.73 (2H, m), 2.21-2.11 (1H, m), 2.04-1.91 (2H, m), 1.80-1.63 (1H, m), 1.57-1.41 (1H, m), 1.39-1.26 (2H, m), 1.19-0.99 (3H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz);

MS (ESI) m/z: 484 (M + H)⁺.

EJEMPLO 104**4-(1-carboxi-etil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

5



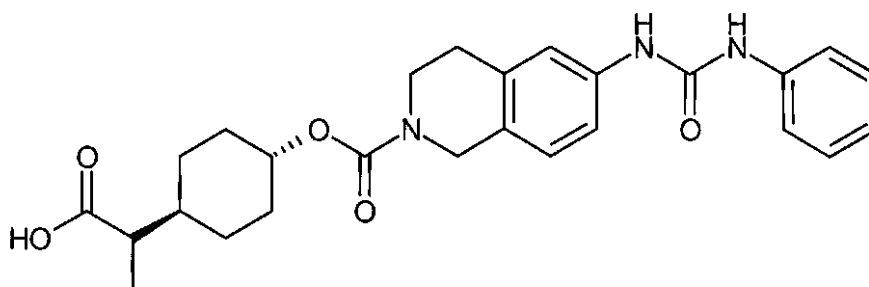
El etil éster (331 mg, 79%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del etil éster del ácido trans-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-propiónico (180 mg) obtenido en el Ejemplo (103d) y clorhidrato de 1-(3-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (267 mg) obtenido en el Ejemplo (49b). Este etil éster (331 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (249 mg, 79%) como un sólido blanco mate.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.32 (1H, brs), 7.22-7.15 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J = 8.3 y 4.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.2 y 2.3 Hz), 4.51-4.43 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.56 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.15 (1H, t, J = 7.1 Hz), 1.97-1.95 (1H, m), 1.83-1.64 (2H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.18-1.07 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 5.9 Hz);

MS (ESI) m/z : 496 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 105**4-(1-carboxi-etil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

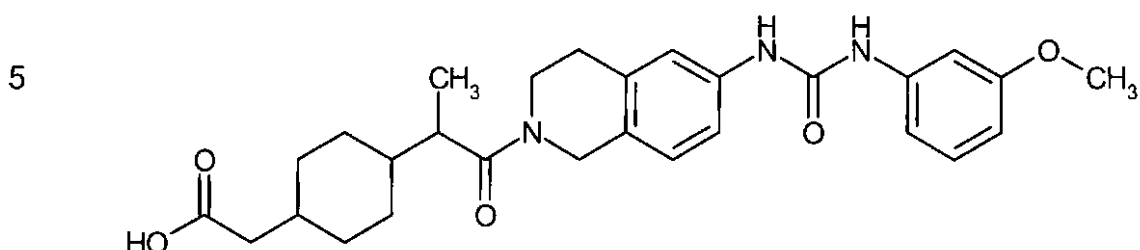
5



El etil éster (338 mg, 86%) fue obtenido de la misma manera que
 10 en el Ejemplo (1e) del etil éster del ácido trans-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-
 propiónico (180 mg) obtenido en el Ejemplo (103d) y clorhidrato de 1-fenil-3-
 (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (243 mg) obtenido en el Ejemplo
 (50b). Este etil éster (338 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de
 hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el
 15 compuesto del título (204 mg, 64%) como un sólido blanco mate.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.64 (1H,
 s), 8.60 (1H, s), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.28 (2H, dd, J = 8.0 y
 8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.4 y 4.5 Hz), 6.97 (1H, dd,
 J = 7.4 y 7.5 Hz), 4.49-4.44 (3H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.75 (2H, t, J =
 20 6.0 Hz), 2.15 (1H, t, J = 7.0 Hz), 1.99-1.93 (1H, m), 1.84-1.64 (2H, m), 1.48-
 1.37 (2H, m), 1.30-1.18 (2H, m), 1.06-1.05 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 5.9 Hz);

MS (ESI) m/z : 466 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 106**Ácido [4-(2-{6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoguinolin-2-il}-1-metil-2-oxi-etil)-ciclohexil]-acético**

(106a) etil éster del ácido 2-(4-tert-butoxicarbonilmetil-ciclohexil)-

10 propiónico

La olefina (6.16 g) fue obtenida de la misma manera que en el Ejemplo (1a) del etil éster del ácido 2-(4-oxo-ciclohexil)-propiónico (4.13 g) obtenido en el Ejemplo (103c) y ter-butil dietil fosfonoacetato (4.99 g). Esta olefina (6.16 g) fue reducida de la misma manera que en el Ejemplo (1b) para
15 obtener el compuesto del título (4.17 g, 49%, two etapas) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.23-4.08 (2H, m), 2.51-2.37 (1H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.14-2.04 (2H, m), 1.88-1.59 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.39-1.23 (5H, m), 1.19-0.86 (5H, m);

20 MS (FAB) m/z : 299 ($M + H$) $^+$.

(106b) Ácido 2-(4-tert-butoxicarbonilmetil-ciclohexil)-propiónico

El etil éster del ácido 2-(4-tert-butoxicarbonilmetil-ciclohexil)-propiónico (2.46 g) obtenido en el Ejemplo (106a) se hidrolizó con NaOH 1 N de la misma manera que in (Ejemplo 2) para obtener el compuesto del título
 5 (1.72 g, 78%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.30-2.20 (1H, m), 2.12-2.05 (2H, m), 1.84-1.65 (3H, m), 1.57-1.49 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.30-1.22 (1H, m), 1.19-0.97 (4H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.6 Hz).

10 (106c) Ácido [4-(2-(6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-metil-2-oxi-etil)-ciclohexil]-acético

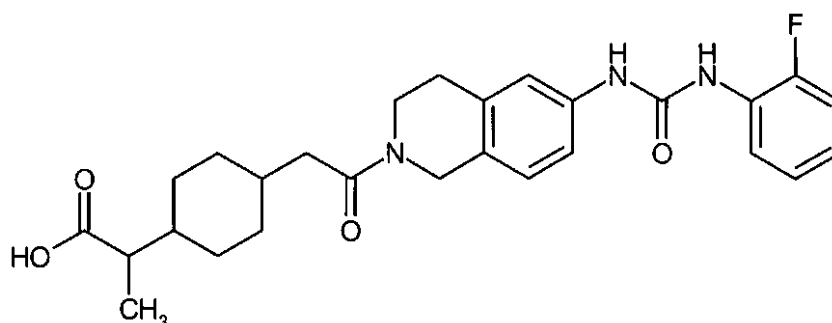
El ter-butil éster (340 mg, 49%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 40 del ácido 2-(4-tert-butoxicarbonilmetil-ciclohexil)-propiónico (343 mg) obtenido en el Ejemplo (106b) y clorhidrato de 1-(3-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (425 mg) obtenido en el
 15 Ejemplo (49b). Este ter-butil éster (340 mg) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo (22b) para obtener el compuesto del título (148 mg, 48%) como un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.0 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.42-7.08 (5H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.71-4.53 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.73-3.65 (2H, m), 2.86-2.63 (3H, m), 2.13-2.04 (2H, m), 1.85-1.51 (4H, m), 1.46-1.31 (4H, m), 1.04-0.86 (5H, m);

MS (ESI) m/z: 494 (M + H)⁺.

EJEMPLO 107**Ácido 2-[4-(2-[6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil)-ciclohexil]-propiónico**

5

**(107a) etil éster del ácido 2-(4-carbonilmetil-ciclohexil)-propiónico**

10

El compuesto del título (1.53 g, rendimiento cuantitativo) fue obtenido como un aceite incoloro de la misma manera que en el Ejemplo (22b) del etil éster del ácido 2-(4-tert-butoxicarbonilmetil-ciclohexil)-propiónico (1.68 g) obtenido en el Ejemplo (106a).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.18-4.07 (2H, m), 2.44-2.32 (1H, m), 2.28-2.20 (2H, m), 2.14-2.06 (1H, m), 1.90-1.62 (3H, m), 1.90-1.62 (3H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.15-1.10 (4H, m), 1.12-0.99 (3H, m);

MS (EI) m/z: 242 (M)⁺.

20 **(107b) Ácido [4-(2-[6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-1-metil-2-oxi-etil)-ciclohexil]-acético**

El etil éster (304 mg, 82%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 40 del etil éster del ácido 2-(4-carbonilmetil-ciclohexil)-propiónico (177 mg) obtenido en el Ejemplo (107a) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-

fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (236 mg). Este etil éster (304 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (139 mg, 49%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.0 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.35-6.98 (6H, m), 4.61-4.50 (2H, m), 3.65 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.85-2.70 (2H, m), 2.27 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.15-2.06 (1H, m), 1.79-1.57 (4H, m), 1.79-1.57 (4H, m), 1.79-1.57 (5H, m);

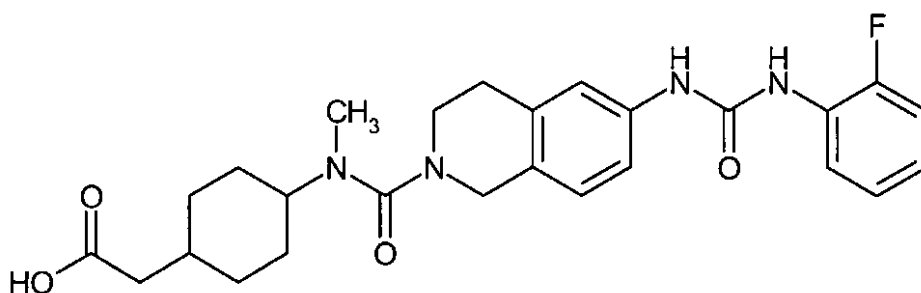
MS (ESI) m/z: 482 (M + H)⁺.

10

EJEMPLO 108

Ácido [4-({6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil}-metil-amino)-ciclohexil]-acético

15



(108a) metil éster del ácido (4-metilamino-ciclohexil)-acético

20

A una solución de tetrahidrofurano (60 mL) de metil éster del ácido (4-oxo-ciclohexil)-acético (2.14 g) obtenido en el Ejemplo (1c), metilamina (solución de tetrahidrofurano 2.0 M, 12.5 mL), se añadieron ácido acético (0.72 mL), y triacetoxiborohidruro de sodio (2.67 g) a temperatura

ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (100 mL). El solvente orgánico se removió bajo presión reducida. La mezcla acuosa se sometió a extracción con diclorometano (×3). La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (NH gel de sílice, diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (822 mg, 35%) como un aceite marrón.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.67 (3H, s), 2.62-2.57 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.28 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.00-1.91 (1H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.63-1.48 (4H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.29-1.17 (1H, m), 1.15-1.01 (1H, m);

MS (EI) m/z : 185 (M) $^+$.

(108b) Ácido [4-({6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil}-metil-amino)-ciclohexil]-acético

El metil éster (322 mg, 88%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (4-metilamino-ciclohexil)-acético (190 mg) obtenido en el Ejemplo (108a) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (238 mg). Este metil éster (322 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (149 mg, 48%) como un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.0 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.8 y 8.8 Hz), 7.33-6.98 (6H, m), 4.22 (2H, s), 3.53-3.42 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.72 (3H, s), 2.33 (2H, d, J = 7.9 Hz), 2.10 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.82-1.37 (6H, m), 1.11-0.97 (1H, m), 1.04 (2H, d, J = 6.3 Hz);

MS (ESI) m/z : 483 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

10 (1) Preparación de la enzima DGAT

La enzima DGAT1 fue preparada y almacenada de acuerdo con el método descrito en US2007/0249620.

(2) Prueba de actividad inhibidora de DGAT1

15 Una solución de reacción que tiene la siguiente composición fue incubada a temperatura ambiente (23°C) por 30 minutos: 175 mM Tris-HCl (f 8.0), 8 mM MgCl_2 , 1 mg/ml BSA, 0.3 mM 1,2-dioleoil-sn-glicerol (10-veces la concentración de la solución de EtOH, 10% añadido), 10 μM [^{14}C]-oleoil-CoA (aproximadamente 50 mCi/mmoles), 0.5% Triton X-100, la enzima DGAT1 (10
20 μg) obtenida en el Ejemplo de Prueba 1(1), y un compuesto de prueba o vehículo (DMSO/MeOH, 7:3 solución, 5% añadido), 50 μl en total. Una solución de paro de reacción (70 μl) consistente de isopropanol/1-

heptano/agua (80:20:2, v/v/v) se añadió a la solución de reacción y se agitó. Subsiguientemente, se añadieron agua (30 µl) y 1-heptano (100 µl) a la misma y se agitó. La capa de 1-heptano (50 µl) se salpicó sobre una placa de TLC y se reveló con un solvente de revelación consistente de 1-hexano/éter dietílico/ácido acético (85:15:1, v/v/v). Se cuantificó la radioactividad de la fracción del triglicérido usando un Analizador BAS2000 Bio Image (FUJIFILM) y se comparó con el control. Se calculó la actividad inhibidora del compuesto de prueba de acuerdo con la fórmula mostrada a continuación. En este contexto, se usó la radioactividad sin reacción (0 minutos de incubación) como antecedente.

$$\text{Tasa de Inhibición} = 100 - \frac{[(\text{Radioactividad de la muestra suplementada con el compuesto de prueba}) - (\text{Antecedente})]}{[(\text{Radioactividad de control}) - (\text{Antecedente})]} \times 100$$

Los compuestos de los Ejemplos 2-3, 5-45, 47-62, 64-80, 82-86, 90-95, 97-107, y 108 exhibieron una tasa de inhibición de 50% o mayor a la concentración del compuesto de prueba de 0.05 µg/ml.

En este contexto, la prueba de la actividad inhibidora de la DGAT no se limita al método descrito anteriormente. Por ejemplo, pueden usarse microsomas preparados de intestinos delgados, tejido graso, o hígado de animales (por ejemplo, ratas o ratones) como la enzima DGAT. Más aún, los microsomas preparados de células cultivadas (células grasas 3T3-L1, células grasas cultivadas principalmente, células Caco2, células HepG2, etc.) o

también pueden usarse células cultivadas que expresan en gran medida la DGAT como la enzima DGAT. Además, pueden usarse placas de descarga (PerkinElmer) que no requieren un procedimiento de extracción para evaluar de manera eficiente un gran número de compuestos de prueba en un corto tiempo.

Como es evidente de estos resultados, los compuestos de la presente invención tienen una excelente bioactividad inhibidora de la DGAT1.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

10

La enzima DGAT1 es importante para la digestión y absorción de triglicéridos, y la inhibición de la DGAT1 en el intestino delgado suprime la absorción de triglicéridos. La actividad *in vivo* de su efecto inhibidor de la DGAT1 fue evaluado con la absorción suprimida de triglicéridos después de cargar grasa como un índice. Ratones macho C57BL/6N (de 7-12 semanas de edad, peso corporal: 17-25 g, Charles River Laboratories Japan Inc.) en ayuno durante la noche fueron asignados al grupo de Vehículo 1, grupo de Vehículo 2, y cada grupo de compuesto de prueba, a cada uno de los cuales se administró oralmente un compuesto de vehículo (0.5% de metilcelulosa) o de prueba (1 a 10 mg/kg) suspendido en vehículo (5 mL/kg). Después de un tiempo dado, se administró intraperitonealmente un inhibidor de la lipoproteína lipasa (Pluronic-F127: Sigma-Aldrich Corp., 1 g/kg, 20% en peso disuelto en salina) (5 mL/kg) a cada grupo. Inmediatamente después, se administraron a

los mismos agua destilada para el grupo de vehículo 1, o una emulación
 conteniendo 20% de grasa (Intralipid 20%: TERUMO CORP., Japan) para el
 grupo de vehículo 2 y los grupos del compuesto (0.2 mL/ratón). Después de
 un tiempo dado de 1 a 4 horas después de la administración, se recolectó
 5 sangre de la vena de la cola o del ventrículo derecho, y el plasma se separó y
 recolectó inmediatamente. Luego, se midió la concentración de triglicéridos en
 plasma usando un kit comercialmente disponible (Trigliceride E-Test Wako:
 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). En este método, la administración del
 inhibidor de la lipoproteína lipasa suprime la hidrólisis de triglicéridos en la
 10 sangre de manera que los triglicéridos se acumulan en la sangre. Estos
 triglicéridos se derivan de dos orígenes: triglicéridos exógenos absorbidos en
 el tracto gastrointestinal y triglicéridos endógenos liberados del hígado. La
 actividad supresora de la absorción de triglicéridos de cada compuesto de
 prueba fue calculada con base en la ecuación mostrada a continuación al
 15 remover la influencia de los triglicéridos endógenos. En este contexto, cada
 compuesto de prueba fue confirmado por separado para que no tuviera
 influencia en la concentración de los triglicéridos endógenos.

Actividad supresora de la absorción de triglicéridos (%) = $100 - \left[\frac{\text{(la concentración de triglicérido de cada grupo de compuesto de prueba)} - \text{(la concentración de triglicérido del grupo de Vehículo 1)}}{\text{(la concentración de triglicéridos del grupo de Vehículo 2)} - \text{(la concentración de triglicéridos del grupo de Vehículo 1)}} \right] \times 100$

Los compuestos de los Ejemplos 2, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 41, 43-62, 64, 66-78, 80-86, 90-92, 95, 97, 99-105, 107, y 108 exhibieron una actividad supresora de la absorción de triglicéridos del 60% o mayor a una dosis de 10 mg/kg o menor.

Como resulta evidente de estos resultados, los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad supresora de la absorción de triglicéridos.

10

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Ratones macho C57BL/6N (de 7-12 semanas de edad, peso corporal: 17-25 g, Charles River Laboratories Japan Inc.) fueron alojados y alimentados individualmente con una dieta alta en grasas (contenido de grasa: 45 kcal%: Research Diets, Inc. D12451) por 1 semana o más para que se aclimataran. Con base en la ingesta de alimentos durante este periodo, los animales fueron asignados de manera equitativa a los grupos experimentales y se dejaron en ayuno durante la noche. Luego, se administró oralmente un vehículo (0.5% metilcelulosa) o cada compuesto de prueba (1 a 10 mg/kg) suspendido en vehículo (10 mL/kg) a cada grupo. 30 minutos después de la administración, se alimentaron los animales con una dieta alta en grasa, y se midió la ingesta de alimento 6 horas después del inicio de la alimentación. Se

calculó la actividad supresora de la alimentación de cada compuesto de prueba con base en la ecuación mostrada a continuación.

Actividad supresora de la alimentación (%) =
$$\frac{[(\text{Ingesta de alimentos del grupo de Vehículo}) - (\text{Ingesta de alimentos de cada grupo de compuesto de prueba})]}{[(\text{Ingesta de alimentos del grupo de Vehículo})]} \times 100$$

Los compuestos de los Ejemplos 2 y 20 exhibieron una actividad supresora de la alimentación de 25% o mayor a una dosis de 10 mg/kg o menor.

Como es evidente de estos resultados, los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto supresor de la alimentación.

EJEMPLO 1 DE FORMULACIÓN

Cápsula

15	Compuesto del Ejemplo 2 o 3	50 mg
	Lactosa	128 mg
	Almidón de maíz	70 mg
	Estearato de magnesio	2 mg
20		250 mg

Un polvo de esta formulación se mezcla y se pasa a través de una malla de tamiz 60. Luego, este polvo se carga en una cápsula de 250 mg de gelatina para preparar una cápsula.

EJEMPLO 2 DE FORMULACIÓN

Tableta

	Compuesto del Ejemplo 2 o 3	50 mg
5	Lactosa	126 mg
	Almidón de maíz	23 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
		200 mg

10

Un polvo de esta formulación se mezcló, se granuló usando una pasta de almidón de maíz, luego se secó, y luego se comprimió en una tableta (200 mg/tableta) usando una máquina de tableteado. Esta tableta puede revestirse con azúcar de acuerdo con las necesidades.

15

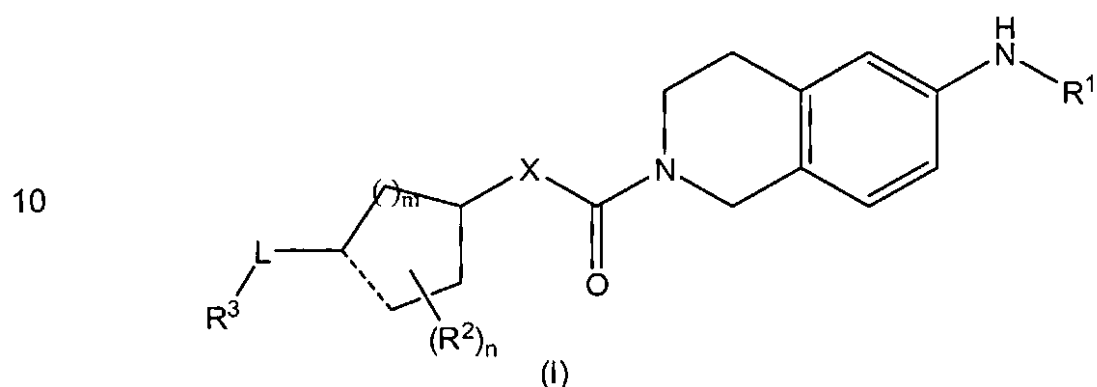
Aplicación Industrial

Un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibidor de la DGAT y efecto supresor de la alimentación y es útil como un agente farmacéutico.

20

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene un excelente efecto
 5 inhibidor de la DGAT y efecto supresor de la alimentación. La presente invención provee un compuesto representado por la fórmula general (I), o sal farmacológicamente aceptable del mismo:



[en donde, R¹ representa un grupo fenilaminocarbonilo que puede estar
 15 sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo benzoxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, o similares; R² independientemente representa un grupo alquilo de C₁-C₆; R³ representa un grupo representado por la fórmula -C(=O)-O-R⁴ o similar; R⁴
 20 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes, o similares; X representa un átomo de oxígeno, un grupo metileno, o un grupo representado por la fórmula -NH-, o similares; L

representa un enlace simple, un grupo metileno, o similares;..... representa un enlace simple o un enlace doble; m representa 1 o 2; n representa un entero de 0 a 5; El Grupo A de Sustituyentes representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, o similares; y el Grupo B de Sustituyentes representa un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo fenilo, un grupo carboxilo, o similares].

41B

P10/1130F

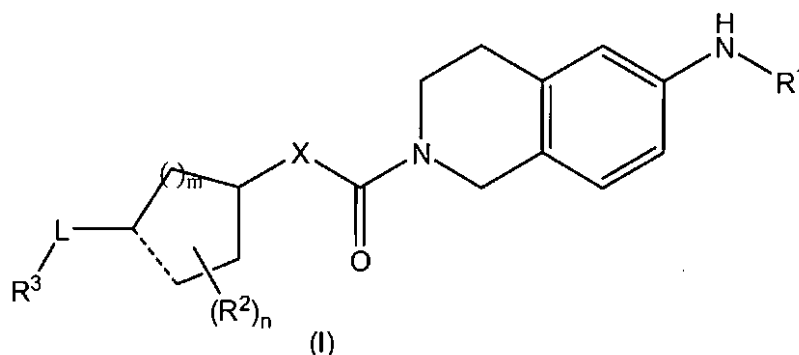
10

15

SCT\SDC\WPC15869\ID-191558

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1.- Un compuesto representado por la fórmula general (I):



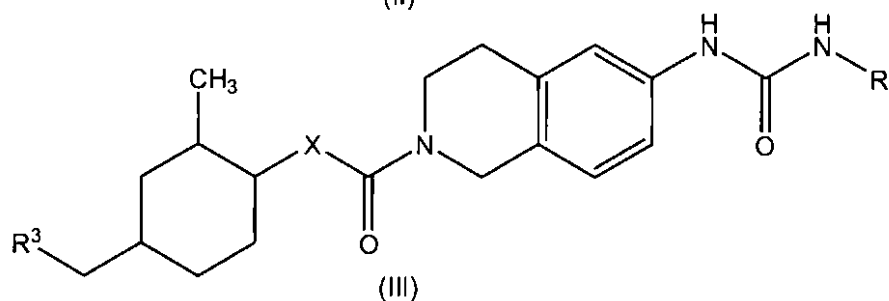
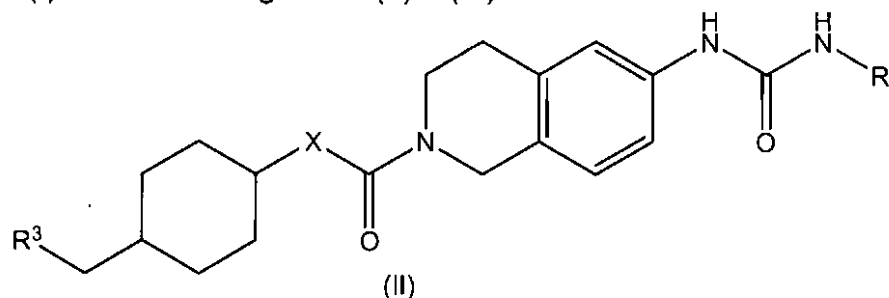
[en donde R¹ representa un grupo fenilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo heteroarilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo benzoxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo benzotiazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo aminocarbonilo (alquilo de C₁-C₆ que puede estar monosustituido con un grupo cicloalquilo), un grupo aminocarbonilo (cicloalquilo de C₃-C₆) o un grupo adamantilaminocarbonilo; R² independientemente representa un grupo alquilo de C₁-C₆; R³ representa un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de Grupo A de Sustituyentes, un grupo representado por la fórmula -C(=O)-O-R⁴ o un grupo representado por la fórmula -C(=O)-N(R⁵)R⁶; R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo; R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes; R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes o

un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo; donde ambos de R^5 y R^6 son un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes, sus átomos de carbono pueden estar unidos entre sí para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros; X representa un átomo de oxígeno, un grupo metileno, un grupo representado por la fórmula $-NH-$, un grupo metileno monosustituido con un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo representado por la fórmula $-N(R^7)-$; R^7 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 ; L representa un enlace simple, un grupo metileno, un grupo 1,1-dimetilmetileno, un grupo etileno, un grupo representado por la fórmula $-CH=$ o un grupo metileno monosustituido con un grupo alquilo de C_1-C_6 ; representa un enlace simple o un enlace doble (no obstante, ... representa un enlace simple cuando L representa un grupo representado por la fórmula $-CH=$); m representa 1 o 2; n representa un entero de 0 a 5; el Grupo A de Sustituyentes representa el grupo de sustituyentes seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado, un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_6 halogenado, un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo alquiltio de C_1-C_6 , un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7 , un grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7 , un grupo amino, un grupo mono- alquilcarbonilamino de C_2-C_7 , un grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_6 , un grupo mono-alquilamino de C_1-C_6 , un grupo di-amino(alquilo de C_1-C_6), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 , y un grupo oxo; y el Grupo B de Sustituyentes representa el grupo de sustituyentes seleccionado de un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo fenilo, un grupo carboxilo, un grupo amino, y un grupo hidroxilo] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es un grupo fenilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo heteroarilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo benzoxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo benzotiazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes; R^5 es un átomo

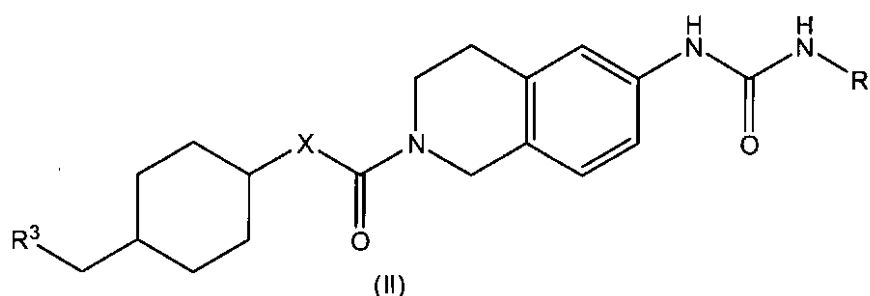
de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo; X es un átomo de oxígeno, un grupo metileno o un grupo representado por la fórmula -NH-; L es un enlace simple, un grupo metileno, un grupo 1,1-dimetilmetileno, un grupo etileno o un grupo representado por la fórmula -CH=; y el Grupo A de Sustituyentes es el grupo de sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado, un grupo (alcoxi de C₁-C₆)-(alquilo de C₁-C₆), un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₇, un grupo alcoxicarbonilo de C₂-C₇, un grupo amino, un grupo mono- alquilcarbonilamino de C₂-C₇, un grupo mono-alquilsulfonilamino de C₁-C₆, un grupo mono-alquilamino de C₁-C₆, un grupo di-amino(alquilo de C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, y un grupo hidroxilo.

3.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula general (I) es la fórmula general (II) o (III):



en donde R representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆; y R³, X, y el Grupo A de Sustituyentes son como se definieron en la fórmula general (I).

4.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula general (I) es la fórmula general (II) o (III):



en donde R representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆; y R³, X, y el Grupo A de Sustituyentes son como se definieron en la fórmula general (I).

5.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 3 o 4, caracterizado además porque R es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆ halogenado, un grupo alcoxi de C₁-C₆, y un grupo alcoxi de C₁-C₆ halogenado, o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆.

6.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 3 o 4, caracterizado además porque R es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo, un grupo 2,4,5-trifluorofenilo, un grupo 3,4,5-trifluorofenilo o un grupo ciclopentilo.

7.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 3 o 4, caracterizado además porque R es un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 3-

trifluorometoxifenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo o un grupo 2,4,5-trifluorofenilo.

8.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^3 es un heterocíclico capaz de servir como un equivalente de ácido carboxílico o un grupo carboxilo.

9.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^3 es un grupo carboxilo.

10.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque X es un átomo de oxígeno o un grupo metileno.

11.- El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque X es un átomo de oxígeno.

12.- El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula general (I) es 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-

ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-m-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico o 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico.

13.- El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula general (I) es 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-fenil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-m-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico o 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula general (I) es 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula general (I) es 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula general (I) es 4-carboximetil-

ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-p-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula general (I) es 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-p-tolil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula general (I) es 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico.

19.- Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo de la misma un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035380

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430542114	15/04/2011	24.470.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131510- -00002-0000

Fecha: 2011-07-01 16:40:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 300

Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 301

COLO: 15869 - 841-023-6.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 17:09:34