QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-131510

54. **TÍTULO** DERIVADO DE TETRAHIDROISOQUINOLINA NOVEDOSO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

RJD
26-10-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131510- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 17:17:02 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 631

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

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

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Yoshikazu UTO**
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited
1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

2. **Hiroshi KARASAWA**
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited
1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

3. **Kiyosumi TAKAISHI**
c/o Daiichi Sankyo Company, Limited
1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/055738 Fecha: 24 de marzo de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/119534 A1 Fecha: 01 de octubre de 2009

6 Título (54)

DERIVADO DE TETRAHIDROISOQUINOLINA NOVEDOSO

7 Clasificación Internacional (51) C07D 217/006, 417/12, 413/12
A61P 9/10, 27/12, 15/08

8 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	26 de marzo de 2008	2008-079901

9

Comprobante de pago No.: 10-83,147 **Fecha:** 05de octubre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-88,079 **Fecha:** 20 de octubre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-88,089 **Fecha:** 20 de octubre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-88,097 **Fecha:** 20 de octubre de 2010

10

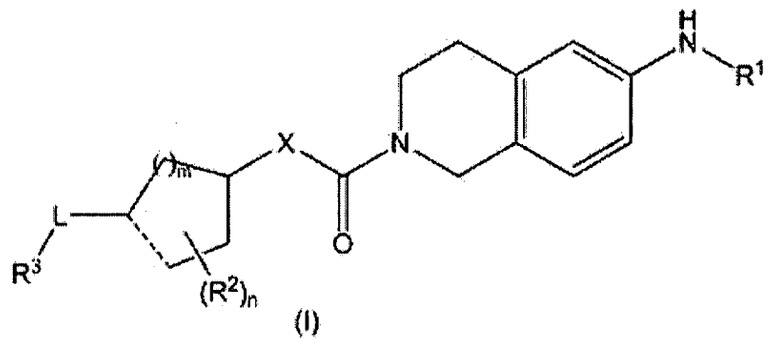
Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 17 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $442.000.oo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

【化1】



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

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

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/119534 A1

   Descripción:

   Páginas 285 en el idioma original

   Páginas 288 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 27

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 5

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1.035
FECHA: 25/Febrero/2010

ACTO O CONTRATO:
REVOCACION DE PODER,PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
CHAVARRO ARISTIZABAL JORGE y otros

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - -1039 - - - - -

- - - - - - -MIL TREINTA Y NUEVE - - - - - - - - -

DE FECHA: FEBRERO VEINTICINCO (25) - - - - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010) - - - - - - - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. ----------

CLASE DE ACTO O CONTRATO: **PODER ESPECIAL** y **REVOCATORIA** ----------

DE: **CAVELIER ABOGADOS** ----------

A : **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, NIDIA OSORIO LÓPEZ, OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA, EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY y JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL** ----------

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO ARTURO Notaria sexta (6a.) —— de éste círculo notarial, se otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:----------

ESTIPULACIONES: ----------

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** ----------

SEGUNDA: Que **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,** confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,** T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA**

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

IMPRESO EN DICIEMBRE 1° DE 2009 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA - NIT. 830.029.959-5

BARBOSA, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:----------

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos ----------

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. ----------

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS,** igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Noviembre de 2009** ----------

por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,** documento que está debidamente

1063

6

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s)
en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo103-8426, Japan

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circulo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 2nd day of November, 2009

En/in Tokyo

Por/by Kazuo Sato

General Manager, Intellectual Property

Firma/Signature

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe; ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

7

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 1755

This is to certify that the signature on the foregoing document is genuine and authentic signature of Kazuo Sato, General Manager, Intellectual Property of DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, a corporation existing and organized under the laws of Japan, who has produced sufficient proof of his power to execute the said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

NOV - 2 2009

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

平成２１年登簿第　1755号

認　　証

嘱託人第一三共株式会社知的財産部長佐藤一雄の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成２１年　11　月　2　日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目２番２号

東京法務局所属

公証人
Notary　満田忠彦
TADAHIKO MITSUDA

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成２１年 11 月 2 日

東京法務局長　山浦弥一郎

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo　　6. NOV - 2 2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09- Nº 002049
9. Seal/stamp:　　10. Signature

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL 342/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**. DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A **CAVELIER ABOGADOS**.

DADO Y FIRMADO HOY 2 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN TOKIO POR KAZUO SATO, GERENTE GENERAL, PROPIEDAD INTELECTUAL. FIRMA: ILEGIBLE.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO NO 1755

Por la presente certifico que la firma sobre el documento precedente es la firma genuina y auténtica de KAZUO SATO, gerente general, Propiedad Intelectual de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes del Japón, quien ha presentado prueba suficiente de su poder para firmar dicho documento a nombre de la sociedad arriba mencionada. 2009. Firmado: TADAHIKO MITSUDA, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

2. Este documento público ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de notario de la oficina de asuntos jurídicos de TOKIO.

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. En TOKIO 6. el 2 de noviembre de 2009

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 09- No. 002049

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

COLO-15869-841-017-8

ECN\ECN\ID-162614\WPCL002G

Bogotá, 14 de diciembre de 2009.

Eduardo Calvo M.

TRADUCTOR OFICIAL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL TEXTO

15 A 9:38

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

150539

Eduardo Calvo

TRADUCTOR OFICIAL

DIRECTOR DE SECRETARIA

LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

01

88226885

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 FEB. 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559	
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906	
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386	
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652	
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740	
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786	
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787	
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841	
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862	
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882	
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881	
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019	
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430	
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436	
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554	
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819	
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850	
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065	
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077	
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174	
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937	
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092	
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294	
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873	

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA PROFESION AL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIERE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

01 *88226886*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 2 de 3

* *

NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 FEB. 2010

PEDRO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE [illegible] GUBERNATIVA.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
QUINTERO ARTURO
NOTARIA

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

[illegible] LA CAMARA DE COMERCIO,

****
****
****
****
****
****
****
****
****
****
****

01 *88226887*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 3 de 3

* *

VALOR : $ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Benjamin Esteban R

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

12

7 700004 335957

legalizado ----------

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública y que en consecuencia revoca la escritura número seis mil setecientos noventa y seis (6796) del diecisiete (17) de Diciembre de dos mil nueve (2009) otorgada ante esta misma notaría. ----------

---------- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** ----------

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 85.720.oo - - - - - - - - - - - - - -

IVA 16% $ 22.486.oo -

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: ----------

7-700004-335964 - 7-700004-335957 - - - - - - - - - - - - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.425 Bta

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE **CAVELIER ABOGADOS**

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

T1063/10.PG.ANGELIK

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

IMPRESO EN DICIEMBRE 1° DE 2009 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.959-5

ES FIEL Y QUINTA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMER1O 1039 DE FECHA 25 DE FEBRERO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 08 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES , LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 21 DE OCTUBRE DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

D&W Dkt. No. 191248/CO

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)			I (we), the undersigned
			1) UTO, Yoshikazu, 2) KARASAWA, Hiroshi,
			3) TAKAISHI, Kiyosumi,
domiciliado(s) en			of
			1)-3) c/o Daiichi Sankyo Company, Limited
			1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)			state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
de la invención:			**NOVEL TETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVE**
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin			state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
limitación, a favor de la sociedad			of
			DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
constituida y existente de conformidad con las leyes de			a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
			JAPAN
domiciliada en			domiciled in
			3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.			all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

© CAVELIER ABOGADOS

Dado y firmado hoy/Given and signed this:

en/in: **Tokyo, Japan**

Firma/Signature:

	July 16, 2010		July 16, 2010
1. UTO, Yoshikazu	(date)	2. KARASAWA, Hiroshi	(date)

July 16, 2010	
3. TAKAISHI, Kiyosumi (date)	

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 1194

This is to certify that the signatures on the foregoing document are genuine and authentic signatures of Yoshikazu UTO, Hiroshi KARASAWA and Kiyosumi TAKAISHI.

JUL 16 2010

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

平成２２年登簿第 1194 号

16

認　　証

嘱託人宇都芳一、唐澤博史および高石巨澄の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成２２年　7　月　16　日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目２番２号

東京法務局所属

公証人

Notary　満の忠彦

TADAHIKO MITSUDA

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成２２年 7　月 16　日

東京法務局長　山舗　弥一郎

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY
   Certified
5. at Tokyo
6. JUL 16 2010
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 10-№ 001736
9. Seal/stamp:
10. Signature

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS · JAPAN · 外務省 · 日本国

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.12/10a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de cesión mediante el cual 1) UTO, Yoshikazu; 2) KARASAWA, Hiroshi; 3) TAKAISHI, Kiyosumi, domiciliados en 1)-3) c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Sinawaga-ku, Tokio 140-8710, Japón, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención: "NOVEDOSO DERIVADO DE TETRAHIDROISOQUINOLINA" y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado en Tokio, Japón

Firma:

Firma Ilegible julio 16 de 2010 *Firma Ilegible julio 16 de 2010*
1. UTO, Yoshikazu (fecha) 2. KARASAWA, Hiroshi (fecha)

Firma Ilegible julio 16 de 2010
3. TAKAISHI, Kiyosumi (fecha)

CERTIFICADO NOTARIAL Registro No.*1194*

El presente es para certificar que las firmas en el anterior documento son las firmas legítimas y auténticas de Yoshikazu UTO, Hiroshi KARASAWA y Kiyosumi TAKAISHI.

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

18

JUL 16 2010

Firma ilegible

TADAHIKO MITSUDA

NOTARIO

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIO
2-2-2 UCHISAIWAICHO,
CHIYODA-KU,
TOKIO, JAPÓN

(Anexo)

TEXTO EN JAPONÉS

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 196

1. País: JAPÓN

   Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

3. actuando en calidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

Certificado

5. en Tokio 6. JUL 16 2010

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. **10 - No. 001736**

9. Sello/estampilla 10. Firma:

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES • JAPÓN •

Firma Ilegible

Kazutoyo OYABE

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-178355\WPCL002H\COLO 15869-841-019-4

CP: 347 TMIN: 45

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2009 年 10 月 1 日(01.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/119534 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 217/06 (2006.01) *A61P 15/08* (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) *A61P 27/12* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/055738

(22) 国際出願日: 2009 年 3 月 24 日(24.03.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-079901 2008 年 3 月 26 日(26.03.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宇都 芳一(UTO, Yoshikazu). 唐澤 博史(KARASAWA, Hiroshi). 高石 巨澄(TAKAISHI, Kiyosumi).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目１６番１３号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

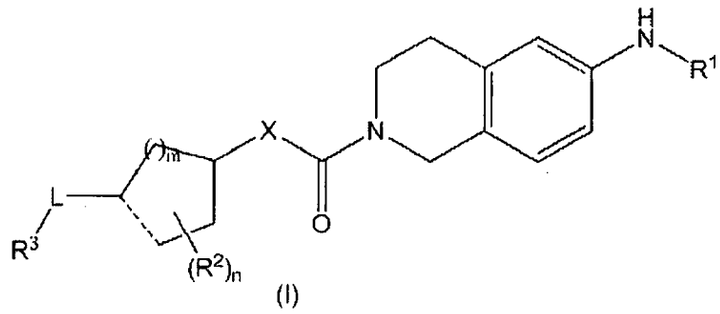
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,

[続葉有]

(54) **Title**: NOVEL TETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規テトラヒドロイソキノリン誘導体

【化1】



(I)

(57) **Abstract**: Disclosed is a compound having an excellent DGAT inhibiting activity and an excellent anorexigenic activity or a pharmacologically acceptable salt thereof. Specifically disclosed is a compound represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof [in the formula, R^1 represents a phenylaminocarbonyl group which may be substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the members of the substituent group (A), a benzoxazol-2-yl group which may be substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the members of the substituent group (A), or the like; R^2's independently represent a C_1-C_6 alkyl group; R^3 represents a group represented by formula -C(=O)-O-R^4, or the like; R^4 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the members of the substituent group (B), or the like; X represents an oxygen atom, a methylene group, a group represented by formula -NH-, or the like; L represents a single bond, a methylene group, or the like; a mark ' ' represents a single bond or a double bond; m represents a number of 1 or 2; n represents an integer of 0 to 5; the substituent group (A) includes a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, and others; the substituent group (B) includes a C_3-C_6 cycloalkyl group, a phenyl group, a carboxyl group, and others.] (I)

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2009/119534 A1

NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

本発明は、優れたＤＧＡＴ阻害作用及び摂食抑制作用を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。　一般式（Ｉ）　【化１】　［式中、　Ｒ^{1}は、置換基群Ａから選択される基で独立に１乃至５個置換されていてもよいフェニルアミノカルボニル基、置換基群Ａから選択される基で独立に１乃至３個置換されていてもよいベンゾオキサゾール－２－イル基等；Ｒ^{2}は、独立にＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基；Ｒ^{3}は、式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{4}で表わされる基等；Ｒ^{4}は、水素原子、置換基群Ｂから選択される基で独立に１乃至３個置換されていてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基等；Ｘは、酸素原子、メチレン基又は式－ＮＨ－で表わされる基等；Ｌは、単結合、メチレン基等；……は、単結合又は二重結合；ｍは、１又は２；ｎは、０乃至５の整数；置換基群Ａは、ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロゲン化アルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ基等；置換基群Ｂは、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、フェニル基、カルボキシル基等］を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

DESCRIPTION

NOVEL TETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVE

Technical Field

The present invention relates to a compound or a pharmacologically acceptable salt thereof having a particular chemical structure having an excellent acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase (Acyl-CoA: diacylglycerol acyltransferase, hereinafter, also referred to as DGAT) inhibitory effect and an excellent feeding suppressant effect.

Background Art

Adiposity is a condition of having a significantly greater body weight than normal as a result of accumulation of neutral fats (triacylglycerol or triglyceride, hereinafter also referred to as TG) in fat cells due to continuous excess energy intake compared to energy consumption (Non-Patent Document 1). Adiposity leads to life-style related disease (e.g., hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, diabetes, hypertension, and arteriosclerosis), cerebrovascular disorder, coronary artery disease, respiratory abnormality, lower back pain, knee osteoarthritis, gout, cholelithiasis, and so on. Adiposity with a complication of these diseases or

adiposity which may later lead to such a complication is defined as obesity and treated as a disease.

Moreover, in recent years, obesity has been shown to be one of the major causes of a life-style related disease called metabolic syndrome (Non-Patent Document 2). It has been reported that in individuals with obesity, fatty acids and factors such as TNF-α are released from accumulated visceral fats, and induce insulin resistance in skeletal muscles, the liver, and fat tissue while facilitating the synthesis of neutral fats in the liver, resulting in hyperlipidemia. Furthermore, an increase in serum insulin concentration induced by the insulin resistance causes impaired glucose tolerance and diabetes and increases peripheral vascular resistance via increased renal reabsorption of Na ions and activation of sympathetic nerves, causing hypertension. Hyperlipidemia, diabetes, and hypertension caused by obesity are also thought to trigger angiopathy such as cerebrovascular disorder or coronary artery disease caused by arteriosclerosis, resulting in severe, life-threatening clinical conditions.

Currently, drug therapy has been practiced on obesity based on the provisions of each country, and centrally acting anorectics such as mazindol (Non-Patent Document 3) and sibutramine (Non-Patent Document 4) and lipid absorption inhibitors such as the pancreatic lipase inhibitor orlistat are prescribed mainly for the purpose

of controlling calorie intake. These drugs offer low satisfaction with treatment, although achieving some therapeutic effects. The centrally acting anorectics have adverse effects such as dry mouth, constipation, gastric discomfort, and in some cases, auditory hallucination and visual hallucination. Orlistat (Non-Patent Document 5) may cause adverse effects in the gastrointestinal tract, such as diarrhea, incontinence, steatorrhea, and flatus. Accordingly, there is a need for the development of more potent drugs with fewer adverse effects. Under such circumstances, active research and development has been conducted with the aim of developing novel anti-obesity drugs, most of which are anorectics.

Animals and plants store lipids as insoluble TG and produce energy by catabolizing TG according to need. TG taken from food is hydrolyzed into free fatty acid and monoacylglycerol in the lumen of the small intestine by the action of bile acid and pancreatic lipase. Micelles composed of free fatty acid, monoacylglycerol, and bile acid are absorbed into small intestinal epithelial cells in which TG is then re-synthesized in the endoplasmic reticulum by the action of acyl-coenzyme A synthetase (hereinafter, referred to as ACS), acyl-coenzyme A: monoacylglycerol acyltransferase, and DGAT. TG is combined with phospholipid, cholesterol, and apolipoprotein and secreted in the form of chylomicron

into the lymph vessels in the stomach and intestine. TG is then secreted into the blood through the lymphatic trunk and transferred to the periphery for use. On the other hand, TG is also synthesized in fat tissue from glycerol 3-phosphate and free fatty acid by the action of ACS, glycerol 3-phosphate acyltransferase, lysophosphatidic acid acyltransferase, and DGAT (Non-Patent Document 6). TG taken excessively is thus accumulated in fat tissue, resulting in obesity.

DGAT, an intracellular enzyme found in the endoplasmic reticulum, catalyzes the most important reaction in the final step in the pathway of TG synthesis, i.e., the reaction of transferring acyl groups of acyl-coenzyme A to the 3 position of 1,2-diacylglycerol (Non-Patent Documents 7 to 9). It has been reported that DGAT has two isozymes DGAT1 (Non-Patent Document 10) and DGAT2 (Non-Patent Document 11). Since DGAT1 and DGAT2 are highly expressed in the small intestine and fat tissue and in the liver and fat tissue, respectively, it is believed that DGAT1 is involved mainly in fat absorption from the small intestine and fat accumulation in fat tissue and DGAT2 is involved mainly in TG synthesis or VLDL (very low density lipoprotein) secretion in the liver and fat accumulation in fat tissue. Although the difference between the roles of DGAT1 and DGAT2 has not yet been fully elucidated, the association of DGAT with obesity, lipid metabolism, glucose metabolism, and the

like has been suggested (Non-Patent Document 12). DGAT is a key enzyme of TG synthesis in gastrointestinal epithelial cells and fat tissue. Drugs which inhibit DGAT suppress the TG synthesis and thus suppress fat absorption in the gastrointestinal tract and fat accumulation in fat tissue. Accordingly, such drugs are expected to be useful as therapeutic or preventive agents for, for example, adiposity, obesity, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, diabetes, nonalcoholic steatohepatitis, or hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, diabetes, nonalcoholic steatohepatitis, hypertension, arteriosclerosis, cerebrovascular disorder, or coronary artery disease caused by obesity (Non-Patent Documents 13 to 17).

Anorectics directly or indirectly regulate the system of appetite control, and their mechanisms of action are broadly classified into central and peripheral actions. The centrally acting anorectics directly suppress appetite through their action on the hypothalamic neuronal system containing the feeding and satiety centers or on the monoaminergic neuronal system in the brain regulating this hypothalamic neuronal system. On the other hand, the peripherally acting anorectics indirectly suppress appetite through their action on the mechanism of detecting and transmitting information on

nutrition intake from diets or accumulation of excess energy.

In recent years, the mechanism has been increasingly evident, in which, for example, gastrointestinal hormone (CCK, GLP-1, PYY, etc.) (Non-Patent Document 18) secreted in close relation to the digestion and absorption of food, or leptin (Non-Patent Document 19) secreted from fat cells in response to the amount of energy accumulated (amount of fats) conveys hormonal or neuronal signals regulating appetites from the periphery to the central nervous system. Novel anorectics associated with these peripheral signals are expected to serve as more effective anti-obesity drugs with fewer adverse reactions.

Patent Document 1 discloses compounds structurally similar to compounds of the present invention. This document describes compounds comprising two substituted phenyl groups bound via urea and amide bonds or via urea and ester bonds with a tetrahydroisoquinoline ring, and use thereof as a DGAT inhibitor. Moreover, Patent Document 2 describes use of these compounds as a feeding suppressant. However, these patent documents merely disclose compounds wherein a nitrogen atom on the tetrahydroisoquinoline ring is substituted by a substituted phenyl group via an amide or ester bond. On the other hand, in the compounds of the present invention, a nitrogen atom on a tetrahydroisoquinoline ring is

substituted by a substituted cycloalkyl or cycloalkenyl group via an ester bond or the like.

In addition, some compounds having a DGAT inhibitory effect are known. However, all differ from the compounds of the present invention in their structures (e.g., Patent Documents 3, 4, and 5 and Non-Patent Documents 20 to 24). Also, some compounds having a feeding suppressant effect are known. However, all differ from the compounds of the present invention in their structures (see e.g., Patent Documents 6 and 7).

Patent Document 1: US No. 2007/0249620

Patent Document 2: International Publication No. WO2007/074753 Pamphlet

Patent Document 3: Japanese Patent Laid-Open No. 2007-131584

Patent Document 4: International Publication No. WO2006/019020 Pamphlet

Patent Document 5: Japanese Patent Laid-Open No. 2002-306199

Patent Document 6: International Publication No. WO2005/072740 Pamphlet

Patent Document 7: EP No. 1411881

Non-Patent Document 1: Eiji Itagaki, "STEP series, Metabolism, Endocrinology", KAIBASHOBO, LTD. 1st ed., 1998, p. 105

Non-Patent Document 2: Zimmet, P. et al., Nature, 2001, vol. 414, p. 782-787

Non-Patent Document 3: Engstrom, R. G. et al., Arch. Intern. Pharmacodyn., 1975, vol. 214, p. 308-321

Non-Patent Document 4: Bray, G. A. et al., Obes. Res., 1996, vol. 4, p. 263-270

Non-Patent Document 5: Davidson, M. H. et al., The Journal of the American Medical Association, 1999, vol. 281, p. 235-242

Non-Patent Document 6: Coleman, R., Bell, R., J. Biol. Chem., 1976, vol. 251, p. 4537-4543

Non-Patent Document 7: Coleman, R., Methods in Enzymology, 1992, vol. 209, p. 98-104

Non-Patent Document 8: Lehner, R., Kuksis, A., Prog. Lipid Res., 1996, vol. 35, p. 169-201

Non-Patent Document 9: R. Bell., Ann. Rev. Biochem., 1980, vol. 49, p. 459-487

Non-Patent Document 10: Cases, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1998, vol. 95, p. 13018-13023

Non-Patent Document 11: Cases, S. et al., J. Biol. Chem., 2001, vol. 276, p. 38870-38876

Non-Patent Document 12: Coleman, R. A., Lee, D. P., Progress in Lipid Research, 2004, vol. 43, p. 134-176

Non-Patent Document 13: Smith, S. J. et al., Nat. Genet., 2000, vol. 25, p. 87-90

Non-Patent Document 14: Chen, H. C., J. Clin. Invest., 2002, vol. 109, p. 1049-1055

Non-Patent Document 15: Buhman, K. K., J. Biol. Chem., 2002, vol. 277, p. 25474-25479

Non-Patent Document 16: Gaziano, J., et al., Circulation, 1997, vol. 96, p. 2520-2525

Non-Patent Document 17: Yamaguchi, K. et al., Hepatology, 2008, vol. 47, p. 625-635

Non-Patent Document 18: Strader, A. D. et al., Gastroenterology, 2005, vol. 128, p. 175-191

Non-Patent Document 19: Campfield, L. A. et al., Science, 1995, vol. 269, p. 546-549

Non-Patent Document 20: Tomoda, H. et al., J. Antibiot. (Tokyo), 1995, vol. 48, p. 937-941

Non-Patent Document 21: Yang, D. J. et al., J. Antibiot. (Tokyo), 1996, vol. 49, p. 223-229

Non-Patent Document 22: Tomoda, H. et al., J. Antibiot. (Tokyo), 1999, vol. 52, p. 689-694

Non-Patent Document 23: Tabata, N. et al., Phytochemistry, 1997, vol. 46, p. 683-687

Non-Patent Document 24: Gang Zhao et al., J. Med. Chem., 2008, vol. 51, p. 380-383

Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

The present inventors have conducted diligent studies for compounds having a DGAT inhibitory effect and a feeding suppressant effect and consequently found that compounds having a particular chemical structure have an excellent DGAT inhibitory effect, particularly, a high inhibitory effect against DGAT1. The present inventors

have also found that these compounds have an excellent feeding suppressant effect. The present inventors have further found that these compounds are useful as an active ingredient for pharmaceutical agents intended for the prevention and/or treatment of a disease selected from the group consisting of adiposity, obesity, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, ischemic heart disease, and bulimia, or as an active ingredient for pharmaceutical agents intended for the treatment and/or prevention of a disease selected from the group consisting of hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, hypertension, cerebrovascular disorder, coronary artery disease, fatty liver, respiratory

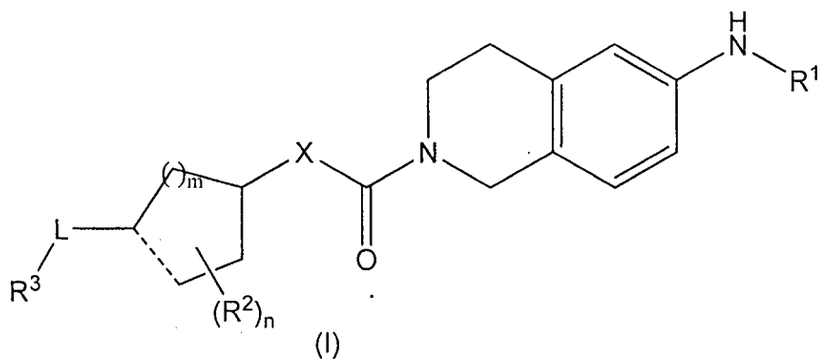
abnormality, lower back pain, knee osteoarthritis, gout, and cholelithiasis caused by obesity.

Furthermore, the present inventors have found that these compounds are also excellent in terms of high safety, long-lasting effect, low transfer into the central nervous system, and high enzymatic selectivity. Based on these findings, the present invention has been completed.

Means for Solving the Problems

The present invention relates to:

(1) A compound represented by the general formula (I):



(I)

[wherein

R^1 represents a phenylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A, a heteroarylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, a benzoxazol-2-yl group that may be

substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, a benzothiazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, a (C_1-C_6 alkyl that may be monosubstituted with a C_3-C_6 cycloalkyl group)aminocarbonyl group, a (C_3-C_6 cycloalkyl)aminocarbonyl group or an adamantylaminocarbonyl group;

R^2 independently represents a C_1-C_6 alkyl group;

R^3 represents a heterocyclic group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, a group represented by the formula $-C(=O)-O-R^4$ or a group represented by the formula $-C(=O)-N(R^5)R^6$;

R^4 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B or a C_3-C_6 cycloalkyl group that may be monosubstituted with a carboxyl group;

R^5 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B, a C_3-C_6 cycloalkyl group that may be monosubstituted with a carboxyl group or a heterocyclic group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A;

R^6 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B or a C_3-C_6 cycloalkyl group that may be monosubstituted with a carboxyl group;

when both R^5 and R^6 are a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B, their carbon atoms may bind to each other to form a 4- to 6-membered saturated ring;

X represents an oxygen atom, a methylene group, a group represented by the formula -NH-, a methylene group monosubstituted with a C_1-C_6 alkyl group or a group represented by the formula -N(R^7)-;

R^7 represents a C_1-C_6 alkyl group;

L represents a single bond, a methylene group, a 1,1-dimethylmethylene group, an ethylene group, a group represented by the formula -CH= or a methylene group monosubstituted with a C_1-C_6 alkyl group;

..... represents a single bond or a double bond (however, ... represents a single bond when L represents a group represented by the formula -CH=);

m represents 1 or 2;

n represents an integer of 0 to 5;

Substituent Group A represents the group of substituents selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy

group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a C_1-C_6 alkylthio group, a carboxyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, an amino group, a mono-C_2-C_7 alkylcarbonylamino group, a mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group, a mono-C_1-C_6 alkylamino group, a di-(C_1-C_6 alkyl)amino group, a cyano group, a nitro group, a hydroxy group, a C_1-C_6 alkylsulfinyl group, and an oxo group; and

Substituent Group B represents the group of substituents selected from a C_3-C_6 cycloalkyl group, a phenyl group, a carboxyl group, an amino group, and a hydroxy group]

or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Preferably, the present invention relates to:

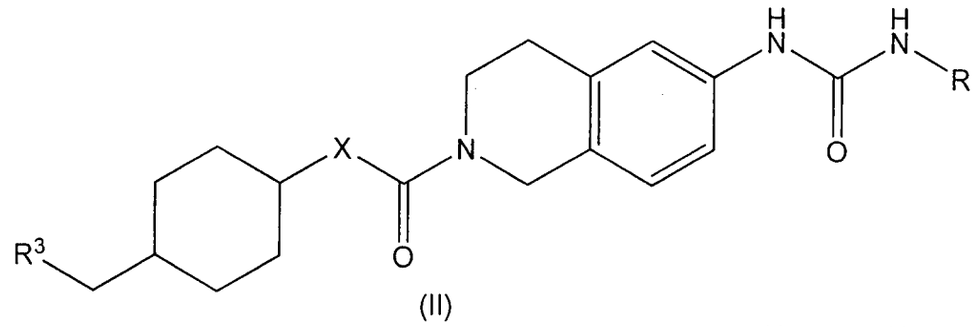
(2) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein

R^1 is a phenylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A, a heteroarylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, a benzoxazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A or a benzothiazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A; R^5 is a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently

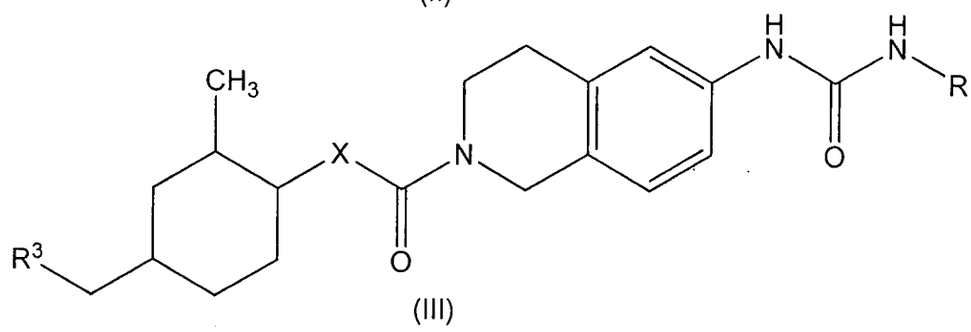
selected from Substituent Group B or a C_3-C_6 cycloalkyl group that may be monosubstituted with a carboxyl group; X is an oxygen atom, a methylene group or a group represented by the formula -NH-; L is a single bond, a methylene group, a 1,1-dimethylmethylene group, an ethylene group or a group represented by the formula -CH=; and Substituent Group A is the group of substituents selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a C_1-C_6 alkylthio group, a carboxyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, an amino group, a mono-C_2-C_7 alkylcarbonylamino group, a mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group, a mono-C_1-C_6 alkylamino group, a di-(C_1-C_6 alkyl)amino group, a cyano group, a nitro group, and a hydroxy group;

(3) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein

the general formula (I) is the general formula (II) or (III):



(II)



(III)

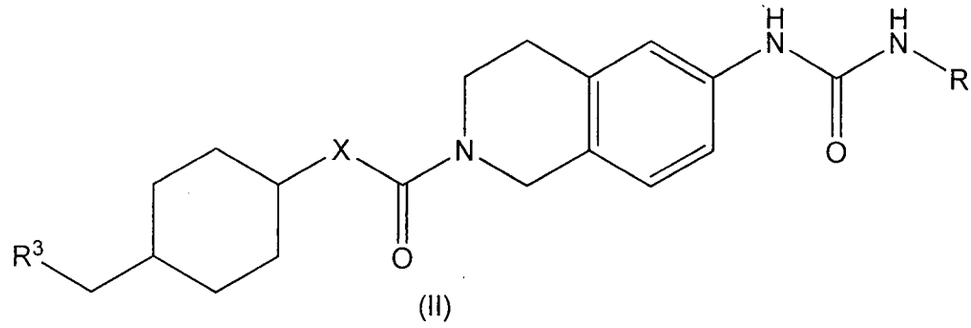
wherein

R represents a phenyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A or a C_3-C_6 cycloalkyl group; and

R^3, X, and Substituent Group A are as defined in the general formula (I);

(4) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein

the general formula (I) is the general formula (II):



(II)

wherein

R represents a phenyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A or a C_3-C_6 cycloalkyl group; and

R^3, X, and Substituent Group A are as defined in the general formula (I);

(5) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (3) or (4), wherein

R is a phenyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, and a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, or a C_3-C_6 cycloalkyl group;

(6) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (3) or (4), wherein

R is a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 4-trifluoromethylphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group, a 2,4,5-trifluorophenyl

group, a 3,4,5-trifluorophenyl group or a cyclopentyl group;

(7) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (3) or (4), wherein

R is a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group or a 2,4,5-trifluorophenyl group;

(8) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (3) or (4), wherein

R is a 2-fluorophenyl group, a 3-isopropylphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 2-ethoxy-5-fluorophenyl group, a 2,4,5-trifluorophenyl group or a 3,4,5-trifluorophenyl group;

(9) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (8), wherein

R^3 is a heterocyclic group capable of serving as a carboxylic acid equivalent or a carboxyl group;

(10) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (8), wherein

R^3 is a 4-carboxyoxazol-2-yl group, a 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl group, a 5-hydroxy-2H-pyrazol-3-yl group, a 3-hydroxyisoxazol-5-yl group, a tetrazol-5-yl group or a carboxyl group;

(11) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (8), wherein

R^3 is a carboxyl group;

(12) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (11), wherein

X is an oxygen atom or a methylene group;

(13) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (11), wherein

X is an oxygen atom;

(14) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein

the general formula (I) is the general formula (II) or (III), wherein R is a phenyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, and a C_1-C_6 halogenated alkoxy group or a C_3-C_6 cycloalkyl group; R^3 is a heterocyclic group capable of serving as a carboxylic acid equivalent or a carboxyl group; and X is an oxygen atom or a methylene group;

(15) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein

the general formula (I) is the general formula (II) or (III), wherein R is a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 4-trifluoromethylphenyl group, a 3-

trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group, a 2,4,5-trifluorophenyl group, a 3,4,5-trifluorophenyl group or a cyclopentyl group; R^3 is a 4-carboxyoxazol-2-yl group, a 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl group, a 5-hydroxy-2H-pyrazol-3-yl group, a 3-hydroxyisoxazol-5-yl group, a tetrazol-5-yl group or a carboxyl group; and X is an oxygen atom;

(16) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein

the general formula (I) is the general formula (II) or (III), wherein R is a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group or a 2,4,5-trifluorophenyl group; R^3 is a carboxyl group; and X is an oxygen atom;

(17) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein

the general formula (I) is the general formula (II), wherein R is a phenyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, and a C_1-C_6 halogenated alkoxy group or a C_3-C_6 cycloalkyl group; R^3 is a heterocyclic group capable of serving as a carboxylic acid equivalent or a

carboxyl group; and X is an oxygen atom or a methylene group;

(18) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein

the general formula (I) is the general formula (II), wherein R is a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 4-trifluoromethylphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group, a 2,4,5-trifluorophenyl group, a 3,4,5-trifluorophenyl group or a cyclopentyl group; R^3 is a 4-carboxyoxazol-2-yl group, a 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl group, a 5-hydroxy-2H-pyrazol-3-yl group, a 3-hydroxyisoxazol-5-yl group, a tetrazol-5-yl group or a carboxyl group; and X is an oxygen atom;

(19) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein

the general formula (I) is the general formula (II), wherein R is a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group or a 2,4,5-trifluorophenyl group; R^3 is a carboxyl group; and X is an oxygen atom;

(20) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound represented by the general formula (I) is

trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-c-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester,

6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester,

[4-(2-{6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-2-oxoethyl)-cyclohexyl]-acetic acid,

trans-6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

43

trans-6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-(3-m-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-ethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-(3-cyclopentyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester,

6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester or

6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-c-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester;

(21) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound represented by the general formula (I) is

trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-(3-m-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester or
trans-6-[3-(3-ethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester;

(22) The compound according to (1), wherein the compound represented by the general formula (I) is
trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-(3-m-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester or

trans-6-[3-(3-ethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester;

(23) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound represented by the general formula (I) is
trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-isopropoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(2-ethoxy-5-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-c-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester or
6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester;

(24) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound represented by the general formula (I) is
trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2-ethoxy-5-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-c-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester or
6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester;

(25) The compound according to (1), wherein the compound represented by the general formula (I) is
trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2-ethoxy-5-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-c-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester or
6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester;

(26) An acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase inhibitor comprising as an active ingredient thereof a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (25);

(27) A feeding suppressant and/or an anorectic comprising as an active ingredient thereof a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (25);

(28) A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient thereof a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (25);

(29) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition has an acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase inhibitory effect;

(30) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition has a feeding suppressant effect and/or an anorectic effect;

(31) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of a disease which is treated and/or prevented by an acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase inhibitory effect;

(32) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of a disease caused by increased acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase activity;

(33) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of a disease whose symptoms are treated, improved, alleviated and/or prevented by inhibiting acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase such that triglyceride synthesis is

inhibited, resulting in suppressed absorption of triglyceride;

(34) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of a disease whose symptoms are treated, improved, alleviated and/or prevented by inhibiting acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase such that triglyceride synthesis is inhibited;

(35) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of adiposity, obesity, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, ischemic heart disease, or bulimia;

(36) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of adiposity or obesity;

(37) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition is intended

for the treatment and/or prevention of hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, hypertension, cerebrovascular disorder, coronary artery disease, fatty liver, respiratory abnormality, lower back pain, knee osteoarthritis, gout, or cholelithiasis caused by obesity;

(38) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, diabetes, arteriosclerosis, or hypertension caused by obesity;

(39) The pharmaceutical composition according to (28), wherein the pharmaceutical composition is intended for the suppression of fat absorption from the small intestine;

(40) Use of a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (25) for producing a pharmaceutical composition;

(41) The use according to (40), wherein the pharmaceutical composition is a composition intended for

the inhibition of acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase;

(42) The use according to (40), wherein the pharmaceutical composition is a composition intended for the suppression of feeding and/or appetite;

(43) The use according to (40), wherein the pharmaceutical composition is a composition intended for the treatment and/or prevention of adiposity, obesity, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, ischemic heart disease, or bulimia;

(44) The use according to (40), wherein the pharmaceutical composition is a composition intended for the treatment and/or prevention of adiposity or obesity;

(45) The use according to (40), wherein the pharmaceutical composition is a composition intended for the treatment and/or prevention of hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic

macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, hypertension, cerebrovascular disorder, coronary artery disease, fatty liver, respiratory abnormality, lower back pain, knee osteoarthritis, gout, or cholelithiasis caused by obesity;

(46) The use according to (40), wherein the pharmaceutical composition is a composition intended for the treatment and/or prevention of hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, diabetes, arteriosclerosis, or hypertension caused by obesity;

(47) The use according to (40), wherein the pharmaceutical composition is a composition intended for the suppression of fat absorption from the small intestine;

(48) A method for inhibiting acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (25) to a warm-blooded animal;

(49) A method for suppressing feeding and/or appetite, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (25) to a warm-blooded animal;

(50) A method for treating and/or preventing a disease, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (25) to a warm-blooded animal;

(51) The method according to (50), wherein the disease is adiposity, obesity, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, ischemic heart disease, or bulimia;

(52) The method according to (50), wherein the disease is adiposity or obesity;

(53) The method according to (50), wherein the disease is hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, hypertension, cerebrovascular disorder,

coronary artery disease, fatty liver, respiratory abnormality, lower back pain, knee osteoarthritis, gout, or cholelithiasis caused by obesity;

(54) The method according to (50), wherein the disease is hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, diabetes, arteriosclerosis, or hypertension caused by obesity;

(55) A method for suppressing fat absorption from the small intestine, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (25) to a warm-blooded animal; and

(56) The method according to any one of (48) to (55), wherein the warm-blooded animal is a human.

In the present invention, a "halogen atom" refers to a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom. The halogen atom is preferably a fluorine atom or a chlorine atom, and more preferably a fluorine atom.

In the present invention, a "C_1-C_6 alkyl group" refers to a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s). Examples thereof include a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group, an s-butyl group, a t-butyl group, a pentyl group, an isopentyl group, a 2-methylbutyl group, a neopentyl group, a 1-ethylpropyl group, a hexyl group, an isohexyl group, a 4-methylpentyl group, a 3-methylpentyl group, a 2-methylpentyl group, a

1-methylpentyl group, a 3,3-dimethylbutyl group, a 2,2-dimethylbutyl group, a 1,1-dimethylbutyl group and a 1,2-dimethylbutyl group. The C_1-C_6 alkyl group is preferably a linear or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atom(s) (C_1-C_4 alkyl group), more preferably a methyl group or an ethyl group (C_1-C_2 alkyl group), and even more preferably a methyl group for R^2 and R^7.

In the present invention, a "C_1-C_6 halogenated alkyl group" refers to a group in which 1 to 5 of the same or different above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group". Examples thereof include a trifluoromethyl group, a trichloromethyl group, a difluoromethyl group, a dichloromethyl group, a dibromomethyl group, a fluoromethyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, a 2,2,2-trichloroethyl group, a 2-bromoethyl group, a 2-chloroethyl group and a 2-fluoroethyl group. The C_1-C_6 halogenated alkyl group is preferably a group in which 1 to 5 of the same or different above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" (C_1-C_4 halogenated alkyl group), more preferably a group in which 1 to 5 of the same or different above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_2 alkyl group" (C_1-C_2 halogenated alkyl group), and even more preferably a trifluoromethyl group.

In the present invention, a "C_1-C_6 alkoxy group" refers to a group in which the above-mentioned "C_1-C_6

alkyl group" is bonded to an oxygen atom, and is a linear or branched alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s). Examples thereof include a methoxy group, an ethoxy group, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy group, an isobutoxy group, an s-butoxy group, a t-butoxy group, a pentoxy group, a 2-methylbutoxy group, a 3-ethylpropoxy group, a hexyloxy group and 2,3-dimethylbutoxy group. The C_1-C_6 alkoxy group is preferably a linear or branched alkoxy group having 1 to 4 carbon atom(s) (C_1-C_4 alkoxy group), and more preferably a methoxy group or an ethoxy group (C_1-C_2 alkoxy group).

In the present invention, a "C_1-C_6 halogenated alkoxy group" refers to a group in which 1 to 5 of the same or different above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_6 alkoxy group". Examples thereof include a trifluoromethoxy group, a trichloromethoxy group, a difluoromethoxy group, a dichloromethoxy group, a dibromomethoxy group, a fluoromethoxy group, a 2,2,2-trifluoroethoxy group, a 2,2,2-trichloroethoxy group, a 2-fluoroethoxy group and a pentafluoroethoxy group. The C_1-C_6 halogenated alkoxy group is preferably a group in which 1 to 5 of the same or different above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_4 alkoxy group" (C_1-C_4 halogenated alkoxy group), more preferably a group in which 1 to 5 of the same or different above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_2

alkoxy group" (C_1-C_2 halogenated alkoxy group), and even more preferably a trifluoromethoxy group.

In the present invention, a "(C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group" refers to a group in which one above-mentioned "C_1-C_6 alkoxy group" is bonded to the above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group". Examples thereof include a methoxymethyl group, an ethoxymethyl group, a propoxymethyl group, an isopropoxymethyl group, a butoxymethyl group, an s-butoxymethyl group, a t-butoxymethyl group, a 2-methoxyethyl group and a 3-isopropoxypropyl group. The (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group is preferably a group in which one above-mentioned "C_1-C_4 alkoxy group" is bonded to the above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" ((C_1-C_4 alkoxy)-(C_1-C_4 alkyl) group), more preferably a group in which one above-mentioned "C_1-C_2 alkoxy group" is bonded to the above-mentioned "C_1-C_2 alkyl group" ((C_1-C_2 alkoxy)-(C_1-C_2 alkyl) group), and even more preferably a methoxymethyl group.

In the present invention, a "C_1-C_6 alkylthio group" refers to a group in which one above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to a sulfur atom, and is a linear or branched alkylthio group having 1 to 6 carbon atom(s). Examples thereof include a methylthio group, an ethylthio group, a propylthio group, an isopropylthio group, a butylthio group, an isobutylthio group, an s-butylthio group, a pentylthio group, a 1-ethylpropylthio group and a hexylthio group. The C_1-C_6 alkylthio group is

preferably a linear or branched alkylthio group having 1 to 4 carbon atom(s) (C_1-C_4 alkylthio group), more preferably a methylthio group or an ethylthio group (C_1-C_2 alkylthio group), and even more preferably a methylthio group.

In the present invention, a "C_1-C_6 alkylsulfinyl group" refers to a group in which one above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to a sulfinyl group, and is a linear or branched alkylsulfinyl group having 1 to 6 carbon atom(s). Examples thereof include a methylsulfinyl group, an ethylsulfinyl group, a propylsulfinyl group, an isopropylsulfinyl group, a butylsulfinyl group, a pentylsulfinyl group and a hexylsulfinyl group. The C_1-C_6 alkylsulfinyl group is preferably a linear or branched alkylsulfinyl group having 1 to 4 carbon atom(s) (C_1-C_4 alkylsulfinyl group), more preferably a methylsulfinyl group or an ethylsulfinyl group (C_1-C_2 alkylsulfinyl group), and even more preferably a methylsulfinyl group.

In the present invention, a "C_2-C_7 alkylcarbonyl group" refers to a group in which one above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to a carbonyl group. Examples thereof include an acetyl group, a propionyl group, a butyryl group, an isobutyryl group, a pentanoyl group, a pivaloyl group and a valeryl group. The C_2-C_7 alkylcarbonyl group is preferably a group in which one above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" is bonded to a

carbonyl group (C_2-C_5 alkylcarbonyl group), more preferably an acetyl group or a propionyl group (C_2-C_3 alkylcarbonyl group), and even more preferably an acetyl group.

In the present invention, a "C_2-C_7 alkoxycarbonyl group" refers to a group in which one above-mentioned "C_1-C_6 alkoxy group" is bonded to a carbonyl group. Examples thereof include a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, a propoxycarbonyl group, an isopropoxycarbonyl group, a butoxycarbonyl group, an isobutoxycarbonyl group, an s-butoxycarbonyl group and a t-butoxycarbonyl group. The C_2-C_7 alkoxycarbonyl group is preferably a group in which one above-mentioned "C_1-C_4 alkoxy group" is bonded to a carbonyl group (C_2-C_5 alkoxycarbonyl group), more preferably a methoxycarbonyl group or an ethoxycarbonyl group (C_2-C_3 alkoxycarbonyl group), and even more preferably a methoxycarbonyl group.

In the present invention, a "mono-C_2-C_7 alkylcarbonylamino group" refers to a group in which a carbonyl group to which is bonded one above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to an amino group. Examples thereof include an acetamide group, an ethylcarbonylamino group, a propylcarbonylamino group, an isopropylcarbonylamino group, a butylcarbonylamino group and an isobutylcarbonylamino group. The mono-C_2-C_7 alkylcarbonylamino group is preferably a group in which a carbonyl group to which is bonded one above-mentioned

"C_1-C_4 alkyl group" is bonded to an amino group (mono-C_2-C_5 alkylcarbonylamino group), more preferably an acetamide group or an ethylcarbonylamino group (mono-C_2-C_3 alkylcarbonylamino group), and even more preferably an acetamide group.

In the present invention, a "mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group" refers to a group in which a sulfonyl group to which is bonded one above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to an amino group. Examples thereof include a methylsulfonylamino group, an ethylsulfonylamino group, a propylsulfonylamino group, an isopropylsulfonylamino group, a butylsulfonylamino group, a t-butylsulfonylamino group and a 2-ethylbutylsulfonylamino group. The mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group is preferably a group in which a sulfonyl group to which is bonded one above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" is bonded to an amino group (mono-C_1-C_4 alkylsulfonylamino group), more preferably a methylsulfonylamino group or an ethylsulfonylamino group (mono-C_1-C_2 alkylsulfonylamino group), and even more preferably a methylsulfonylamino group.

In the present invention, a "mono-C_1-C_6 alkylamino group" refers to a group in which one above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to an amino group. Examples thereof include a methylamino group, an ethylamino group, a propylamino group, an isopropylamino group, a butylamino group, an isobutylamino group, an s-

butylamino group, a t-butylamino group, a pentylamino group, an isopentylamino group, a 2-methylbutylamino group, a neopentylamino group, a 1-ethylpropylamino group, a hexylamino group and an isohexylamino group. The mono-C_1-C_6 alkylamino group is preferably a group in which one above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" is bonded to an amino group (mono-C_1-C_4 alkylamino group), more preferably a methylamino group or an ethylamino group (mono-C_1-C_2 alkylamino group), and even more preferably a methylamino group.

In the present invention, a "di-(C_1-C_6 alkyl)amino group" refers to a group in which two of the same or different above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to an amino group. Examples thereof a dimethylamino group, a diethylamino group, a dipropylamino group, a diisopropylamino group, a dibutylamino group, a diisobutylamino group, a dipentylamino group, a diisopentylamino group, a dineopentylamino group, a dihexylamino group, an N-ethyl-N-methylamino group, an N-methyl-N-propylamino group, an N-isopropyl-N-methylamino group, an N-butyl-N-methylamino group, an N-isobutyl-N-methylamino group, an N-methyl-N-pentylamino group, an N-isopentyl-N-methylamino group, an N-ethyl-N-propylamino group, an N-ethyl-N-isopropylamino group, an N-butyl-N-ethylamino group and an N-ethyl-N-isopentylamino group. The di-(C_1-C_6 alkyl)amino group is preferably a group in which two of the same or different above-mentioned "C_1-C_4

alkyl group" is bonded to an amino group (di-(C_1-C_4 alkyl)amino group), more preferably a dimethylamino group, a diethylamino group or an N-ethyl-N-methylamino group (di-(C_1-C_2 alkyl)amino group), and even more preferably a dimethylamino group.

In the present invention, a "C_3-C_6 cycloalkyl group" refers to a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group or a cyclohexyl group and is preferably a cyclopentyl group for R or a cyclopropyl group for the other moieties.

In the present invention, a "phenylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A" refers to a group in which an amino group to which is bonded a phenyl group (that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A) is bonded to a carbonyl group, and is preferably a phenylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, and a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, more preferably a phenylaminocarbonyl group, a 2-fluorophenylaminocarbonyl group, a 3-fluorophenylaminocarbonyl group, a 3-methylphenylaminocarbonyl group, a 3-ethylphenylaminocarbonyl group, a 3-methoxyphenylaminocarbonyl group, a 3-

ethoxyphenylaminocarbonyl group, a 4-trifluoromethylphenylaminocarbonyl group, a 3-trifluoromethoxyphenylaminocarbonyl group, a 3,4-difluorophenylaminocarbonyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenylaminocarbonyl group, a 2,4,5-trifluorophenylaminocarbonyl group or a 3,4,5-trifluorophenylaminocarbonyl group, and even more preferably a phenylaminocarbonyl group, a 2-fluorophenylaminocarbonyl group, a 3-fluorophenylaminocarbonyl group, a 3-methylphenylaminocarbonyl group, a 3-ethylphenylaminocarbonyl group, a 3-methoxyphenylaminocarbonyl group, a 3-ethoxyphenylaminocarbonyl group, a 3-trifluoromethoxyphenylaminocarbonyl group, a 3,4-difluorophenylaminocarbonyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenylaminocarbonyl group or a 2,4,5-trifluorophenylaminocarbonyl group.

In the present invention, a "phenyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A" is preferably a phenyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, and a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, more preferably a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-

ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 4-trifluoromethylphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group, a 2,4,5-trifluorophenyl group or a 3,4,5-trifluorophenyl group, and even more preferably a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group or a 2,4,5-trifluorophenyl group.

In the present invention, a "heteroaryl" refers to a 4- to 7-membered heteroaryl group that contains 1 to 3 sulfur atom(s), oxygen atom(s) and/or nitrogen atom(s), and may further contain 1 or 2 nitrogen atom(s), and in which the sulfur atom(s) may be bonded to 2 oxygen atoms. Examples thereof include a furyl group, a thienyl group, a pyrrolyl group, an azepinyl group, a pyrazolyl group, an imidazolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, a 1,3,4-oxadiazolyl group, a 1,3,4-thiadiazolyl group, a triazolyl group, a tetrazolyl group, a thiadiazolyl group, a pyranyl group, a pyridyl group, a pyridazinyl group, a pyrimidinyl group and a pyrazinyl group. The heteroaryl may be condensed with another aromatic cyclic group such as benzene ring. Examples of such heteroaryl include a benzothienyl group, a benzothiazolyl group, a

benzoxazolyl group, a quinolyl group and an indolyl group. The heteroaryl is preferably a pyrazolyl group, an isoxazolyl group, a thiazolyl group, a pyridyl group or a pyrazinyl group, and more preferably a 5-pyrazolyl group, a 3-isoxazolyl group, a 2-thiazolyl group, a 2-pyridyl group, a 3-pyridyl group, a 4-pyridyl group or a 2-pyrazinyl group.

In the present invention, a "heteroarylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A" refers to a group in which an amino group to which is bonded above-mentioned "heteroaryl group" (that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A) is bonded to a carbonyl group, and is preferably a pyrazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridyl or pyrazinyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, and a C_1-C_6 alkoxy group, more preferably a 5-pyrazolyl, 3-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl or 2-pyrazinyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a chlorine atom, a methyl group, and a methoxy group.

In the present invention, a "benzoxazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A" is

preferably a benzoxazol-2-yl group or a 6-chloro-benzoxazol-2-yl group.

In the present invention, a "benzothiazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A" is preferably a benzothiazol-2-yl group.

In the present invention, a "(C_1-C_6 alkyl that may be monosubstituted with a C_3-C_6 cycloalkyl group)aminocarbonyl group" refers to a group in which an amino group to which is bonded above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" (that may be monosubstituted with above-mentioned "C_3-C_6 cycloalkyl group") is bonded to a carbonyl group, and is preferably a cyclohexylmethylaminocarbonyl group.

In the present invention, a "(C_3-C_6 cycloalkyl)aminocarbonyl group" is a cyclopropylaminocarbonyl group, a cyclobutylaminocarbonyl group, a cyclopentylaminocarbonyl group or a cyclohexylaminocarbonyl group, preferably a cyclopentylaminocarbonyl group or a cyclohexylaminocarbonyl group, and more preferably a cyclopentylaminocarbonyl group.

In the present invention, a "heterocyclic group" refers to a 4- to 7-membered heterocyclic group that contains 1 to 3 sulfur atom(s), oxygen atom(s) and/or nitrogen atom(s), and may further contain 1 or 2 nitrogen atom(s), and in which the sulfur atom(s) may be bonded to

2 oxygen atoms. Examples thereof include: "aromatic heterocyclic group" such as a furyl group, a thienyl group, a pyrrolyl group, an azepinyl group, a pyrazolyl group, an imidazolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, a 1,3,4-oxadiazolyl group, a 1,3,4-thiadiazolyl group, a triazolyl group, a tetrazolyl group, a thiadiazolyl group, a pyranyl group, a pyridyl group, a pyridazinyl group, a pyrimidinyl group and a pyrazinyl group; and "partially or completely reduced saturated heterocyclic group" such as a tetrahydropyranyl group, a tetrahydrothienyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyrrolidinyl group, a pyrrolinyl group, an imidazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, a piperidinyl group, a piperazinyl group, an oxazolinyl group, an oxazolidinyl group, an isoxazolidinyl group, a thiazolinyl group, a thiazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, a dioxolanyl group, a dioxanyl group and a 5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine group. The heterocyclic group may be condensed with another cyclic group such as benzene ring ("condensed heterobicyclic group"). Examples of such a condensed heterobicyclic group include a benzothienyl group, a benzothiazolyl group, a benzoxazolyl group, an isobenzofuranyl group, a 1,3-dihydroisobenzofuranyl group, a quinolyl group, a 1,3-benzodioxolanyl group, a 1,4-benzodioxanyl group, an indolyl group, an isoindolyl group and an indolinyl group.

The heterocyclic group is preferably an oxazole group, a 4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazole group, a pyrazole group, an isoxazole group or a tetrazole group, and more preferably an oxazol-2-yl group, a 4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl group, a 2H-pyrazol-3-yl group, an isoxazol-5-yl group or a tetrazol-5-yl group.

In the present invention, a "carboxylic acid (carboxyl group) equivalent" refers to hydroxamic acid (R-CO-NH-OH), acylcyanamide (R-CO-NH-CN) or acylsulfonamide (R-CO-NH-SO_2-R'); planar heterocycles (e.g., tetrazole); or non-planar acidic groups containing sulfur or phosphorus. They exhibit *in vivo* chemical, biological, physical, and physiochemical properties and behaviors similar to those of carboxylic acid and have acidity equivalent to that of carboxylic acid. For example, functional groups or heterocycles, such as hydroxamic acid, acylcyanamide, tetrazole, mercaptazole, sulfinylazole, sulfonylazole, isoxazole, isothiazole, hydroxythiadiazole, hydroxy-γ-pyrone, phosphinic acid, phosphonic acid, phosphonamide, sulfonic acid, sulphonamide, and acylsulphonamide have been reported in the document (The Practice of Medicinal Chemistry (First Part), p. 248, TECHNOMICS, INC., First Edition). Other such carboxylic acid equivalents are described in, for example, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 4053-4056; and Lipinski, C. A. and Chenard, B. L. Pestic. Sci. 1990, 290, 227-240.

In the present invention, examples of a "heterocyclic group capable of serving as a carboxylic acid equivalent" include a 4-carboxyoxazol-2-yl group, a 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl group, a 5-hydroxy-2H-pyrazol-3-yl group, a 3-hydroxyisoxazol-5-yl group and a tetrazol-5-yl group.

In the present invention, a "heterocyclic group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A" refers to the above-mentioned "heterocyclic group" that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, and is preferably a heterocyclic group capable of serving as a carboxylic acid equivalent, and more preferably a 4-carboxyoxazol-2-yl group, a 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl group, a 5-hydroxy-2H-pyrazol-3-yl group, a 3-hydroxyisoxazol-5-yl group or a tetrazol-5-yl group for R^3 or more preferably a tetrazol-5-yl group for R^5.

In the present invention, a "group represented by the formula $-C(=O)-O-R^4$" is preferably a carboxyl group.

In the present invention, a "group represented by the formula $-C(=O)-N(R^5)R^6$" is preferably a 1-carboxy-1-methyl-1-ethylcarbamoyl group.

In the present invention, a "C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B" refers to the above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" that may be substituted

with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B, and is preferably a methyl group or a 2,3-dihydropropyl group for R^4 or preferably a methyl group, a carboxymethyl group, a 1-carboxy-1-ethyl group or a 1-carboxy-1-methyl-1-ethyl group for R^5 and R^6.

In the present invention, a "C_3-C_6 cycloalkyl group that may be monosubstituted with a carboxyl group" refers to the above-mentioned "C_3-C_6 cycloalkyl group" that may be monosubstituted with a carboxyl group, and is preferably a 1-carboxycyclopropyl group.

In the present invention, a "4- to 6-membered saturated ring" in the sentence "when both R^5 and R^6 are a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B, their carbon atoms may bind to each other to form a 4- to 6-membered saturated ring" refers to a 4- to 6-membered saturated ring formed through the bond between carbon atoms of the C_1-C_6 alkyl group represented by R^5 and the C_1-C_6 alkyl group represented by R^6, together with the nitrogen atom respectively bound by R^5 and R^6. The 4- to 6-membered saturated ring is preferably a pyrrolidine group.

In the present invention, a "methylene group monosubstituted with a C_1-C_6 alkyl group" refers to a methylene group monosubstituted with the "C_1-C_6 alkyl group" exemplified above and is preferably a methylmethylene group.

In the present invention, the "group represented by the formula $-N(R^7)-$" is preferably a group represented by the formula $-N(CH_3)-$.

In the present invention, the general formula (I) is preferably the general formula (II) or (III), more preferably the general formula (II).

In the present invention, R^1 is preferably a phenylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, and a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, or a (C_3-C_6 cycloalkyl)aminocarbonyl group, more preferably a phenylaminocarbonyl group, a 2-fluorophenylaminocarbonyl group, a 3-fluorophenylaminocarbonyl group, a 3-methylphenylaminocarbonyl group, a 3-ethylphenylaminocarbonyl group, a 3-methoxyphenylaminocarbonyl group, a 3-ethoxyphenylaminocarbonyl group, a 4-trifluoromethylphenylaminocarbonyl group, a 3-trifluoromethoxyphenylaminocarbonyl group, a 3,4-difluorophenylaminocarbonyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenylaminocarbonyl group, a 2,4,5-trifluorophenylaminocarbonyl group, a 3,4,5-trifluorophenylaminocarbonyl group or a cyclopentylaminocarbonyl group, and even more preferably a phenylaminocarbonyl group, a 2-

fluorophenylaminocarbonyl group, a 3-fluorophenylaminocarbonyl group, a 3-methylphenylaminocarbonyl group, a 3-ethylphenylaminocarbonyl group, a 3-methoxyphenylaminocarbonyl group, a 3-ethoxyphenylaminocarbonyl group, a 3-trifluoromethoxyphenylaminocarbonyl group, a 3,4-difluorophenylaminocarbonyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenylaminocarbonyl group or a 2,4,5-trifluorophenylaminocarbonyl group.

In the present invention, R is preferably a phenyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, and a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, or a C_3-C_6 cycloalkyl group, more preferably a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 4-trifluoromethylphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group, a 2,4,5-trifluorophenyl group, a 3,4,5-trifluorophenyl group or a cyclopentyl group, and even more preferably a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a

3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group or a 2,4,5-trifluorophenyl group.

In the present invention, R^2 is preferably a methyl group.

In the present invention, R^3 is preferably a heterocyclic group capable of serving as a carboxylic acid equivalent or a carboxyl group, more preferably a 4-carboxyoxazol-2-yl group, a 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl group, a 5-hydroxy-2H-pyrazol-3-yl group, a 3-hydroxyisoxazol-5-yl group, a tetrazol-5-yl group or a carboxyl group, and even more preferably a carboxyl group.

In the present invention, R^4 is preferably a hydrogen atom.

In the present invention, R^5 is preferably a methyl group.

In the present invention, R^6 is preferably a hydrogen atom.

In the present invention, R^7 is preferably a methyl group.

In the present invention, X is preferably an oxygen atom or a methylene group, and more preferably an oxygen atom.

In the present invention, L is preferably a methylene group.

In the present invention, ... is preferably a single bond.

In the present invention, m is preferably 2.

In the present invention, n is preferably 0 or 1, and more preferably 0.

In the present invention, when n is 1, R^2 preferably binds to the carbon atom adjacent to the carbon atom bound with X.

The compound or pharmacologically acceptable salt thereof represented by the general formula (I) of the present invention has all isomers (such as a keto-enol isomer, a diastereomer, an optical isomer, a rotamer, etc.).

The compound or pharmacologically acceptable salt thereof represented by the general formula (I) of the present invention has various isomers because asymmetric carbon atom(s) exist in the molecule. These isomers and mixtures of these isomers of the present invention are all represented by a single formula, specifically, the general formula (I). Accordingly, the present invention includes all of these isomers and mixtures of these isomers in arbitrary ratios.

The aforementioned stereoisomers can be obtained by synthesizing the compound of the present invention using a stereospecific raw material compound or using an asymmetric synthesis or asymmetric induction technique or by isolating the synthesized compound of the present invention by a common optical resolution or separation method if desired.

78

A "pharmacologically acceptable salt thereof" refers to a salt that is free of prominent toxicity and which can be used as a pharmaceutical. The compound represented by the general formula (I) of the present invention can be converted to a salt by reacting with an acid in the case the compound has a basic group such as an amino group, or by reacting with a base in the case of having an acidic group such as a carboxyl group.

Examples of salts based on a basic group include salts of hydrohalic acids such as hydrofluorides, hydrochlorides, hydrobromides or hydroiodides, salts of inorganic acids such as nitrates, perchlorates, sulfates or phosphates; C_1-C_6 alkylsulfonates such as methanesulfonates, trifluoromethanesulfonates or ethanesulfonates, arylsulfonates such as benzenesulfonates or p-toluenesulfonates; salts of organic acids such as acetates, malates, fumarates, succinates, citrates, ascorbates, tartrates, oxalates or maleates; and, salts of amino acids such as salts of glycine, lysine, arginine, ornithine, glutamic acid and aspartic acid.

On the other hand, examples of salts based on acidic groups include metal salts such as alkali metal salts such as sodium salts, potassium salts or lithium salts, alkaline earth metal salts such as calcium salts or magnesium salts, metal salts such as aluminum salts or iron salts; amine salts such as inorganic salts such as

ammonium salts, or organic salts such as salts of t-octylamine, dibenzylamine, morpholine, glucosamine, phenylglycine alkyl esters, ethylenediamine, N-methylglucamine, guanidine, diethylamine, triethylamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, procaine, diethanolamine, N-benzylphenethylamine, piperazine, tetramethylammonium or tris(hydroxymethyl)aminomethane; and, salts of amino acids such as salts of glycine, lysine, arginine, ornithine, glutamic acid and aspartic acid.

The compound or pharmacologically acceptable salt thereof represented by the general formula (I) of the present invention may become a hydrate by incorporating water molecule(s) by being left in the atmosphere or by recrystallizing, and such hydrates are also included in the salts of the present invention.

The compound or pharmacologically acceptable salt thereof represented by the general formula (I) of the present invention may become a solvate by absorbing another type of solvent, and such solvates are also included in the salts of the present invention.

Advantages of the Invention

A compound of the present invention represented by the general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof has an excellent DGAT inhibitory effect and feeding suppressant effect and is thus useful as a

pharmaceutical agent intended for the prevention and/or treatment of a disease selected from the group consisting of adiposity, obesity, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, ischemic heart disease, and bulimia, or a disease selected from the group consisting of hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, hypertension, cerebrovascular disorder, coronary artery disease, fatty liver, respiratory abnormality, lower back pain, knee osteoarthritis, gout, and cholelithiasis caused by obesity, in warm-blooded animals (preferably, mammals including humans). Moreover, the novel compound represented by the general formula (I) or the pharmacologically acceptable salt thereof provided by the

present invention has an excellent DGAT inhibitory effect and is thus useful as an active ingredient for a pharmaceutical agent intended for the prevention and/or treatment of any of the above diseases in warm-blooded animals (preferably, mammals including humans). Preferably, the compound of the present invention represented by the general formula (I) or the pharmacologically acceptable salt thereof can be used as a pharmaceutical agent intended for the treatment of any of the diseases described above.

Best Mode for Carrying Out the Invention

The compound represented by the general formula (I) of the present invention can be produced according to Processes A to C described below.

Solvents used in the reactions in each step of Processes A to C are not particularly limited as long as they do not inhibit the reaction and dissolve starting materials to some extent. For example, the solvents are selected from the solvent group consisting of: hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether, ligroin or cyclohexane; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidinone or hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether;

alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, 2-butanol, 2-methyl-1-propanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerin, octanol, cyclohexanol or methyl cellosolve; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide; sulfones such as sulfolane; nitriles such as acetonitrile, propionitrile, butyronitrile or isobutyronitrile; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate or diethyl carbonate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, 4-methyl-2-pentanone, methyl isobutyl ketone, isophorone or cyclohexanone; nitro compounds such as nitroethane or nitrobenzene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene, dichlorobenzene, chloroform or carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene or xylene; carboxylic acids such as acetic acid, formic acid, propionic acid, butyric acid or trifluoroacetic acid; amines such as N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 2,6-lutidine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) or piperidine; water; and, mixed solvents thereof.

Examples of bases used in the reactions in each step of Processes A to C include inorganic bases such as alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, lithium carbonate or cesium carbonate; alkali metal hydrogencarbonates such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; alkali metal acetates such as sodium acetate, potassium acetate, lithium acetate or cesium acetate; alkali metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride; alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide or lithium hydroxide; and, alkali metal fluorides such as sodium fluoride or potassium fluoride; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium t-butoxide or lithium methoxide; alkali metal trialkyl siloxides such as sodium trimethyl siloxide, potassium trimethyl siloxide or lithium trimethyl siloxide; alkali metal mercaptans such as sodium thiomethoxide or sodium thioethoxide; organic bases such as N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 2,6-lutidine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine,

quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU); organometallic bases such as n-butyl lithium, lithium diisopropylamide or lithium bis(trimethylsilyl)amide; and, amino acids such as proline.

Examples of condensing agents used in the reactions in each step of Processes A to C include O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (T3P), dicyclohexylcarbodiimide (DCCD), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI), isobutyl chloroformate (IBCF), 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole (CDI), diethyl cyanophosphonate (DEPC), diphenylphosphoryl azide (DPPA), N-hydroxysuccinimide, 1-hydroxybenzotriazole, N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarboximide, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), triphenylphosphine, and dipyridyl disulfide.

Examples of reducing agents used in the reactions in each step of Processes A to C include alkali metal borohydrides such as sodium borohydride, lithium borohydride, sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride; borane complexes such as borane-tetrahydrofuran complexes or borane-dimethyl sulfide complexes; aluminum hydride compounds such as

diisobutylaluminum hydride, lithium aluminum hydride or lithium ethoxyaluminum hydride; hydride reagents of organic aluminum hydride-based reducing agents such as sodium hydrogen telluride, diisobutylaluminum hydride or sodium bis(methoxyethoxy)aluminum hydride; and alkali metals such as sodium or lithium.

Examples of palladium catalysts used in the reactions in each step of Processes A to C include divalent or zerovalent palladium catalysts such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), palladium-active carbon, palladium (II) acetate, palladium (II) trifluoroacetate, palladium black, palladium (II) bromide, palladium (II) chloride, palladium (II) iodide, palladium (II) cyanide, palladium (II) nitrate, palladium (II) oxide, palladium (II) sulfate, dichlorobis(acetonitrile)palladium (II), dichlorobis(benzonitrile)palladium (II), dichloro(1,5-cyclooctadiene)palladium (II), palladium (II) acetylacetonate, palladium (II) sulfide, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) dichloride, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), tetrakis(acetonitrile)palladium (II) tetrafluoroborate, and arylpalladium chloride dimers.

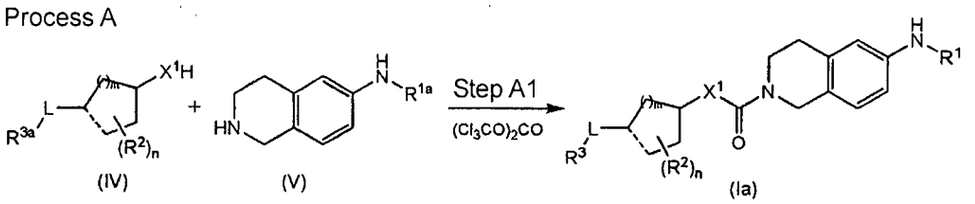
In the reactions in each step of Processes A to C, the reaction temperature varies depending on solvents, starting materials, reagents, etc., and the reaction time

varies depending on solvents, starting materials, reagents, reaction temperatures, etc.

In the reactions in each step of Processes A to C, each desired compound is collected from the reaction mixture according to conventional methods after completion of the reaction. The desired compound is obtained as follows, for example. The reaction mixture is appropriately neutralized and insoluble matter, if present, is removed by filtration. Then, water and an immiscible organic solvent such as ethyl acetate are added, and the organic layer containing the desired compound is separated. The organic layer is washed with water or the like and then dried over anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium bicarbonate or the like and filtered. Then, the solvent is evaporated. The resulting desired compound may be isolated and purified if necessary by appropriately combining usual methods, for example, methods suitably used for isolation and purification of organic compounds such as recrystallization and reprecipitation and eluting with an appropriate eluent by application of chromatography. The desired compound insoluble in a solvent may be purified by washing the resulting solid crude product with a solvent. The desired compound in each step may also be used as is for the next reaction without purification.

Process A is a process of producing a compound represented by the general formula (Ia) wherein X is an oxygen atom, a group represented by the formula -NH-, or a group represented by the formula $-N(R^7)-$.

Process A



In the present invention, R^1, R^2, R^3, L, m, and n are as defined above; X^1 represents an oxygen atom, a group represented by the formula -NH-, or a group represented by the formula $-N(R^7)-$ (wherein R^7 is as defined above); and R^{1a} and R^{3a} represent the groups of R^1 and R^3 in which an amino group, hydroxy group and/or carboxyl group contained as a substituent in groups R^1 and R^3 is an optionally protected amino group, hydroxy group and/or carboxyl group, or represent the same groups as defined for groups R^1 and R^3.

Step A1

This step is a step of producing the compound represented by the general formula (Ia) and consists of (i) to (ii).

(i) This step is performed by reacting a compound represented by the general formula (IV) with triphosgene in the presence of a base in a solvent.

The compound represented by the general formula (IV) wherein X^1 is an oxygen atom, used in this step, is a

compound known in the art or is easily produced according to a method known in the art or a method similar thereto using a compound known in the art as a starting material.

The compound represented by the general formula (IV) wherein X^1 is a group represented by the formula -NH- or a group represented by the formula $-N(R^7)-$, used in this step, is a compound known in the art (e.g., J. Med. Chem., 2000, 43, 1878) or is easily produced according to a method known in the art (e.g., J. Med. Chem., 2000, 43, 1878) or a method similar thereto using a compound known in the art as a starting material.

The solvent used in this step is preferably a halogenated hydrocarbon, more preferably dichloromethane.

The base used in this step is preferably an organic base, more preferably pyridine for X^1 = an oxygen atom or more preferably triethylamine for X^1 = a group represented by the formula -NH- or a group represented by the formula $-N(R^7)-$.

The reaction temperature in this step is usually -20°C to 40°C, preferably 0°C to 25°C.

The reaction time in this step is usually 0.1 hours to 24 hours, preferably 0.5 hours to 2 hours.

(ii) This step is performed by reacting the compound obtained in step (i) with a compound represented by the general formula (V) in the presence of a base in a solvent and then, if desired, removing the protective

group(s) for the amino, hydroxy, and/or carboxyl groups in R^{1a} and R^{3a}.

The compound represented by the general formula (V), used in this step, is a compound known in the art (e.g., WO2006/4200, Japanese Patent Laid-Open Nos. 2006-45209 and 2007-131584, and US2007/0249620) or is easily produced according to a method known in the art (e.g., WO2006/4200, Japanese Patent Laid-Open Nos. 2006-45209 and 2007-131584, and US2007/0249620) or a method similar thereto using a compound known in the art as a starting material.

The solvent used in this step is preferably a halogenated hydrocarbon, more preferably dichloromethane.

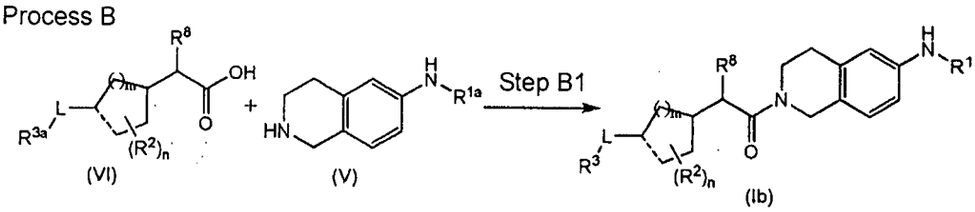
The base used in this step is preferably an organic base, more preferably triethylamine.

The reaction temperature in this step is usually -20°C to 100°C, preferably 20°C to 30°C.

The reaction time in this step is usually 0.1 hours to 96 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Process B is a process of producing a compound represented by the general formula (Ib) wherein X is a methylene group or a methylene group monosubstituted with a C_1-C_6 alkyl group.

Process B



In the present invention, R^1, R^2, R^3, L, m, n, R^{1a}, and R^{3a} are as defined above; and R^8 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl group.

Step B1

This step is a step of producing the compound represented by the general formula (Ib).

This step is performed by reacting a compound represented by the general formula (VI) with the compound represented by the general formula (V) and a condensing agent in the presence of a base in a solvent and then, if desired, removing the protective group(s) for the amino, hydroxy, and/or carboxyl groups in R^{1a} and R^{3a}.

The compound represented by the general formula (VI), used in this step, is a compound known in the art (e.g., US2001/9912) or is easily produced according to a method known in the art (e.g., US2001/9912) or a method similar thereto using a compound known in the art as a starting material.

The solvent used in this step is preferably an amide, more preferably N,N-dimethylacetamide.

The base used in this step is preferably an organic base, more preferably triethylamine.

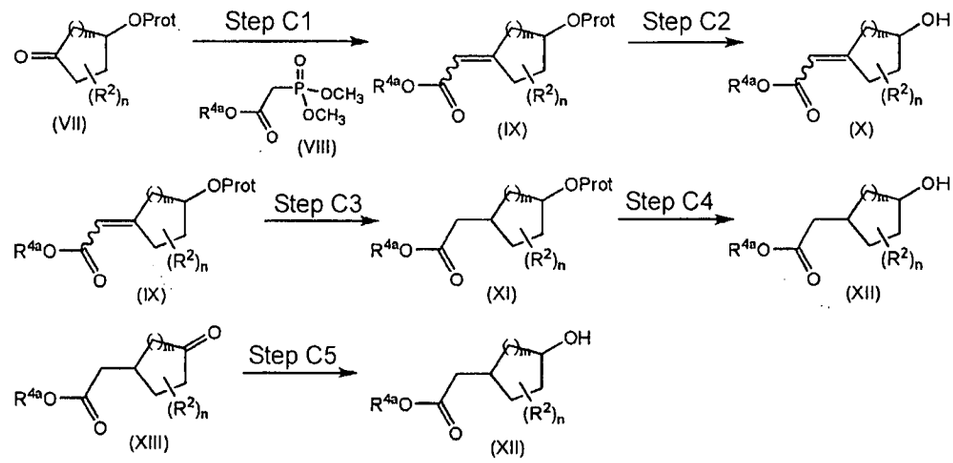
The condensing agent used in this step is preferably T3P or BOP.

The reaction temperature in this step is usually -20°C to 180°C, preferably 0°C to 60°C.

The reaction time in this step is usually 0.1 hours to 96 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Process C is a process of producing a compound represented by the general formula (IV) used in step A1 of Process A and represented by the general formula (X) or (XII) wherein R^{3a} is a group represented by the formula -C(=O)-O-R^{4a}; X^1 is an oxygen atom; and L is a group represented by the formula -CH= or a methylene group.

Process C



In the present invention, R^2, m, and n are as defined above; R^{4a} represents a group in which an amino group, hydroxy group and/or carboxyl group contained as a

substituent in group R^4 is an optionally protected amino group, hydroxy group and/or carboxyl group, or represents the same groups as defined for groups R^4; Prot represents a protective group for the hydroxy group.

Step C1

This step is a step of producing a compound represented by the general formula (IX).

This step is performed by reacting a compound represented by the general formula (VII) with a compound represented by the general formula (VIII) in the presence of a base in a solvent.

The compound represented by the general formula (VII) and the compound represented by the general formula (VIII), used in this step, are respectively a compound known in the art or are easily produced according to a method known in the art or a method similar thereto using a compound known in the art as a starting material.

The solvent used in this step is preferably an amide, more preferably N,N-dimethylformamide.

The base used in this step is preferably an alkali metal hydride, more preferably sodium hydride.

The reaction temperature in this step is usually -20°C to 100°C, preferably 0°C to 60°C.

The reaction time in this step is usually 0.1 hours to 96 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Step C2

This step is a step of producing the compound represented by the general formula (X).

This step is performed by removing the protective group for the hydroxy group in the compound represented by the general formula (IX).

Step C3

This step is a step of producing a compound represented by the general formula (XI).

This step is performed by hydrogenating the compound represented by the general formula (IX) in the presence of a palladium catalyst in a solvent in a hydrogen atmosphere.

The solvent used in this step is preferably an alcohol, more preferably ethanol.

The palladium catalyst used in this step is preferably palladium-active carbon.

The reaction temperature in this step is usually 0°C to 100°C, preferably 20°C to 80°C.

The reaction time in this step is usually 0.5 hours to 96 hours, preferably 2 hours to 48 hours.

Step C4

This step is a step of producing the compound represented by the general formula (XII).

This step is performed by removing the protective group for the hydroxy group in the compound represented by the general formula (XI).

Step C5

This step is a step of producing the compound represented by the general formula (XII).

This step is performed by reacting a compound represented by the general formula (XIII) with a reducing agent in a solvent.

The compound represented by the general formula (XIII), used in this step, is a compound known in the art (e.g., J. Med. Chem., 2006, 49, 2496) or is easily produced according to a method known in the art (e.g., J. Med. Chem., 2006, 49, 2496) or a method similar thereto using a compound known in the art as a starting material.

The solvent used in this step is preferably an alcohol, more preferably methanol.

The reducing agent used in this step is preferably an alkali metal borohydride, more preferably sodium borohydride.

The reaction temperature in this step is usually -78°C to 100°C, preferably 0°C to 30°C.

The reaction time in this step is usually 0.1 hours to 96 hours, preferably 0.5 hours to 24 hours.

In the description above, the protective group for the "amino group which may be protected", the "hydroxy group which may be protected", and the "carboxyl group which may be protected" in the definitions of R^{1a}, R^{3a}, and R^{4a} refers to a protective group that can be cleaved by a chemical method such as hydrogenolysis, hydrolysis,

electrolysis, or photolysis, and represents a protective group generally used in organic synthetic chemistry (see e.g., T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

In the description above, the "protective group" for the "hydroxy group which may be protected" in the definitions of R^{1a}, R^{3a}, and R^{4a} is not particularly limited as long as it is a protective group for hydroxy groups used in the field of organic synthetic chemistry. Examples thereof include: a formyl group; "alkylcarbonyl groups" such as the "C_2-C_7 alkylcarbonyl group" exemplified above, halogenated alkylcarbonyl groups (e.g., chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl, and trifluoroacetyl), alkoxyalkylcarbonyl groups (e.g., methoxyacetyl), and unsaturated alkylcarbonyl groups (e.g., acryloyl, propioloyl, methacryloyl, crotonoyl, isocrotonoyl, and (E)-2-methyl-2-butenoyl); "arylcarbonyl groups" such as arylcarbonyl groups (e.g., benzoyl, α-naphthoyl, and β-naphthoyl), halogenated arylcarbonyl groups (e.g., 2-bromobenzoyl and 4-chlorobenzoyl), C_1-C_6 alkylated arylcarbonyl groups (e.g., 2,4,6-trimethylbenzoyl and 4-toluoyl), C_1-C_6 alkoxylated arylcarbonyl groups (e.g., 4-anisoyl), nitrated arylcarbonyl groups (e.g., 4-nitrobenzoyl and 2-nitrobenzoyl), C_2-C_7 alkoxycarbonylated arylcarbonyl groups (e.g., 2-(methoxycarbonyl)benzoyl), and arylated arylcarbonyl groups (e.g., 4-phenylbenzoyl);

"alkoxycarbonyl groups" such as the "C_2-C_7 alkoxycarbonyl group" exemplified above and C_2-C_7 alkoxycarbonyl groups substituted by halogen or a tri-(C_1-C_6 alkyl)silyl group (e.g., 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl and 2-trimethylsilylethoxycarbonyl); "tetrahydropyranyl or tetrahydrothiopyranyl groups" such as tetrahydropyran-2-yl, 3-bromotetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl, and 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl; "tetrahydrofuranyl or tetrahydrothiofuranyl groups" such as tetrahydrofuran-2-yl and tetrahydrothiofuran-2-yl; "silyl groups" such as tri-(C_1-C_6 alkyl)silyl groups (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyldi-t-butylsilyl, and triisopropylsilyl) and (C_1-C_6 alkyl)diarylsilyl or di-(C_1-C_6 alkyl)arylsilyl groups (e.g., diphenylmethylsilyl, diphenylbutylsilyl, diphenylisopropylsilyl, and phenyldiisopropylsilyl); "alkoxymethyl groups" such as (C_1-C_6 alkoxy)methyl groups (e.g., methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl, and t-butoxymethyl), (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkoxy)methyl groups (e.g., 2-methoxyethoxymethyl), and (C_1-C_6 halogenated alkoxy)methyl (e.g., 2,2,2-trichloroethoxymethyl and bis(2-chloroethoxy)methyl); "substituted ethyl groups" such as (C_1-C_6 alkoxy)ethyl groups (e.g., 1-ethoxyethyl and 1-(isopropoxy)ethyl) and

halogenated ethyl groups (e.g., 2,2,2-trichloroethyl); "aralkyl groups" such as C_1-C_6 alkyl groups substituted by 1 to 3 aryl groups (e.g., benzyl, α-naphthylmethyl, β-naphthylmethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, α-naphthyldiphenylmethyl, and 9-anthrylmethyl) and C_1-C_6 alkyl groups substituted by 1 to 3 aryl groups having an aryl ring substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, nitro, halogen, or a cyano group (e.g., 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyphenyldiphenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl, and 4-cyanobenzyl); "alkenyloxycarbonyl groups" such as vinyloxycarbonyl and allyloxycarbonyl; and "aralkyloxycarbonyl groups" whose aryl ring may be substituted by 1 or 2 C_1-C_6 alkoxy or nitro groups, such as benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl, and 4-nitrobenzyloxycarbonyl. The protective group is preferably an alkylcarbonyl group, a silyl group, or an aralkyl group.

In the description above, the "protective group" for the "carboxyl group which may be protected" in the definitions of R^{1a}, R^{3a}, and R^{4a} is not particularly limited as long as it is a protective group for carboxyl groups used in the field of organic synthetic chemistry. Examples thereof include: the "C_1-C_6 alkyl group" exemplified above; "C_2-C_6 alkenyl groups" such as ethenyl,

1-propenyl, 2-propenyl, and 1-methyl-2-propenyl; "C_2-C_6 alkynyl groups" such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, and 1-methyl-2-propynyl; the "C_1-C_6 halogenated alkyl group" exemplified above; C_1-C_6 hydroxyalkyl groups such as hydroxymethyl and 2-hydroxyethyl; (C_2-C_7 alkylcarbonyl)-(C_1-C_6 alkyl groups) such as acetylmethyl; the "aralkyl groups" exemplified above; and the "silyl groups" exemplified above. The protective group is preferably a C_1-C_6 alkyl group or an aralkyl group.

In the description above, the "protective group" for the "amino group which may be protected" in the definitions of R^{1a}, R^{3a}, and R^{4a} is not particularly limited as long as it is a protective group for amino groups used in the field of organic synthetic chemistry. Examples thereof include: those similar to the "alkylcarbonyl groups", the "arylcarbonyl groups", the "alkoxycarbonyl groups", the "silyl groups", the "aralkyl groups", the "alkenyloxycarbonyl groups", and the "aralkyloxycarbonyl groups" exemplified as the "protective group for hydroxy groups"; and "substituted methylene groups that form a Schiff's base" such as N,N-dimethylaminomethylene, benzylidene, 4-methoxybenzylidene, 4-nitrobenzylidene, salicylidene, 5-chlorosalicylidene, diphenylmethylene, and (5-chloro-2-hydroxyphenyl)phenylmethylene. The protective group is preferably an alkylcarbonyl group, an arylcarbonyl group,

or an alkoxycarbonyl group, more preferably an alkoxycarbonyl group.

The steps requiring protection/deprotection are performed according to known methods (for example, the methods described in Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 1999, A Wiley-Interscience Publication, etc.).

The compound or pharmacologically acceptable salt thereof of the present invention can be administered in various forms. Examples of the route of administration include oral administration using tablets, capsules, granules, emulsions, pills, powders, syrups (solutions), and the like and parenteral administration using injections (intravenous, intramuscular, subcutaneous, or intraperitoneal administration), drip infusions, suppositories (rectal administration), and the like. These various formulations can be prepared as drug products according to usual methods using aids usually used in the field of drug formulation such as excipients, binders, disintegrants, lubricants, flavoring agents, dissolving aids, suspending agents, and coating agents in addition to the active ingredient.

In the use as a tablet, examples of carriers that can be used include excipients such as lactose, sucrose, sodium chloride, glucose, urea, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, and silicic acid; binders such as water, ethanol, propanol, simple syrup, glucose

solution, starch solution, gelatin solution, carboxymethylcellulose, shellac, methylcellulose, potassium phosphate, and polyvinylpyrrolidone; disintegrants such as dry starch, sodium alginate, agar powder, laminaran powder, sodium hydrogencarbonate, calcium carbonate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, sodium lauryl sulfate, stearic monoglyceride, starch, and lactose; disintegration inhibitors such as sucrose, stearin, cocoa butter, and hydrogenated oil; absorption enhancers such as quaternary ammonium salts and sodium lauryl sulfate; humectants such as glycerine and starch; adsorbents such as starch, lactose, kaolin, bentonite, and colloidal silicic acid; lubricants such as purified talc, stearate, fluoboric acid powder, and polyethylene glycol, and so forth. Furthermore, tablets coated in usual ways such as, for example, sugar-coated tablets, gelatin-coated tablets, enteric-coated tablets, film-coated tablets, double-layer tablets, and multilayered tablets can be prepared as required.

In the use as a pill, examples of carriers that can be used include excipients such as glucose, lactose, cocoa butter, starch, hydrogenated vegetable oil, kaolin, and talc; binders such as powdered gum arabic, powdered tragacanth, gelatin, and ethanol; disintegrants such as laminaran agar, and so forth.

In the use as a suppository, a wide range of carriers known in this field can be used, and examples

thereof include polyethylene glycol, cocoa butter, higher alcohols, higher alcohol esters, gelatin, semisynthetic glycerides, and so forth.

In the use as an injection, the formulations can be prepared as solutions, emulsions, or suspensions. Preferably, these solutions, emulsions, and suspensions are sterilized and are isotonic with blood. Solutions for producing these solutions, emulsions, and suspensions are not particularly limited so long as they can be used as diluents for medical use, and examples thereof include water, ethanol, propylene glycol, ethoxylated isostearyl alcohol, polyoxylated isostearyl alcohol, polyoxy ethylene sorbitan fatty acid esters, and so forth. In this case, a sufficient amount of sodium chloride, glucose, or glycerine may be added to the formulation to prepare an isotonic solution, and usual dissolving aids, buffers, soothing agents, and the like may also be added.

Furthermore, coloring agents, preservatives, perfumes, flavoring agents, sweeteners, and the like can be added to the above-mentioned formulation, if necessary. Furthermore, other drugs can also be added.

The amount of active ingredient compound contained in the above-mentioned formulations is not particularly limited, but is usually 0.5 to 70% by weight of the total composition, preferably 1 to 30% by weight.

The dose varies depending on symptoms, age, and the like of the patient (a warm-blooded animal, in particular,

a human). In the case of oral administration, the recommended adult daily dosage is from 0.1 mg as the lower limit (preferably 1 mg, more preferably 10 mg) to 2000 mg as the upper limit (preferably 100 mg), which is divided into 1 to 6 doses depending on symptoms.

Examples

Hereinafter, the present invention will be described more specifically with reference to Examples and Test Examples. However, the scope of the present invention is not intended to be limited to these.

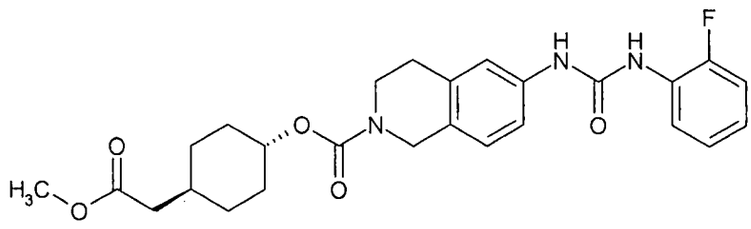
In these Examples, elution in column chromatography was performed under observation by TLC (Thin Layer Chromatography). In the TLC observation, silica gel $60F_{254}$ manufactured by Merck was adopted as the TLC plate; solvents used as eluting solvents in column chromatography were adopted as developing solvents; and a UV detector was adopted as the detection method. Silica gel SK-85 (230-400 mesh) also manufactured by Merck or Chromatorex NH (200-350 mesh, FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) was used as silica gel for columns. In addition to usual column chromatography, Biotage automatic chromatography apparatus (SP-1) was appropriately used. The solvents described in each Example were used as eluting solvents at the prescribed ratio (or this ratio was changed appropriately according to need). Abbreviations used in Examples mean the following:

mg: milligram, g: gram, mL: milliliter, MHz: megahertz.

In Examples below, nuclear magnetic resonance (hereinafter, referred to as ^{1}H NMR) spectra were indicated in δ values (ppm) in terms of chemical shift values with tetramethylsilane as standards. Splitting patterns were represented by s for singlet, d for doublet, t for triplet, and q for quartet.

Mass spectrometry (hereinafter, referred to as MS) was conducted by the FAB (Fast Atom Bombardment), EI (Electron Ionization), or ESI (Electron Spray Ionization) method.

(Example 1) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethyl-cyclohexyl ester



(1a) (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidene)-acetic acid methyl ester

To a DMF (50 mL) solution of trimethyl phosphonoacetate (26 mL), sodium hydride (purity: 55% or higher, 7.03 g) was added in small portions at 0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 minutes. A DMF (50 mL) solution of 1,4-

cyclohexanedione monoethylene ketal (25.2 g) was added thereto in small portions at room temperature. This suspension was stirred for 19 hours and diluted with a saturated aqueous solution of ammonium chloride, followed by two extractions with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate=5:1) to obtain the title compound (29.7 g, 87%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (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 $(M)^+$.

(1b) (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-acetic acid methyl ester

An ethanol (50 mL) suspension of (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidene)-acetic acid methyl ester (6.57 g) obtained in Example (1a) and palladium carbon (10% by weight) was hydrogen-reduced at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate=5:1) to obtain the title compound (4.99 g, 75%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (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);

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

(1c) (4-oxo-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester

A 1 N aqueous hydrochloric acid solution (50 mL)/acetone (200 ml) mixture of (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-acetic acid methyl ester (4.99 g) obtained in Example (1b) was stirred at room temperature for 15 hours. The organic solvent was removed using an evaporator. The remaining aqueous solution was subjected to two extractions with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated to obtain the title compound (4.30 g, quantitative yield) as a colorless oil. ^{1}H NMR (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) trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester and cis-4-(hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester

To a methanol (50 mL) solution of (4-oxo-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (4.18 g) obtained in Example (1c), sodium borohydride (1.86 g) was added in small portions at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1 hour and diluted with a 10% aqueous ammonium chloride solution (100 mL). The organic solvent was removed using an evaporator. The remaining aqueous solution was subjected to two extractions with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then

concentrated to obtain trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (2.56 g, 60%) as a colorless oil and cis-4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (0.517 g, 12%) as a colorless oil.

Trans Form; ^{1}H NMR (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).

Cis Form; ^{1}H NMR (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) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethyl-cyclohexyl ester

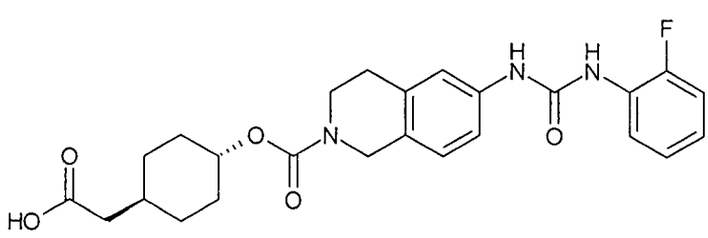
To a dichloromethane (10 mL) solution of triphosgene (569 mg), a dichloromethane (10 mL) solution of trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (850 mg) obtained in Example (1d) and pyridine (0.39 mL) was gradually added dropwise at 0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature, then stirred for 3.5 hours, and then concentrated. The residue was vigorously stirred in diisopropyl ether and filtered. The filtrate was concentrated to obtain chloroformate as a colorless oil. A dichloromethane solution (10 mL) of this oil was added at room temperature to a dichloromethane (10 mL) solution of 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1)

(1.03 g) and triethylamine (1.3 mL). After 1 hour, the reaction mixture was concentrated and purified by column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate) to obtain the title compound (1.55 g, quantitative yield) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.01 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, ddd, J = 11.6, 11.6 and 4.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 and 1.6 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 8.0 and 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 $(M + H)^+$.

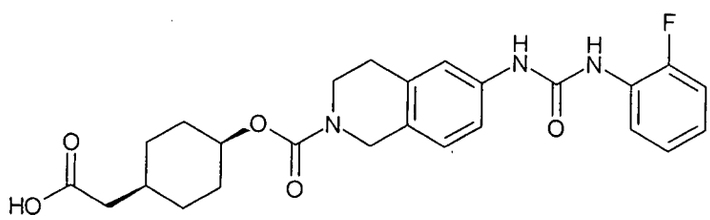
(Example 2) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



To a 1,4-dioxane (20 mL) solution of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethyl-cyclohexyl ester (1.48 g) obtained in Example 1, tetrabutylammonium

hydroxide (1.0 mol/L aqueous solution, 4.0 mL) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 22 hours and concentrated. The residue was acidified with a 1N aqueous hydrochloric acid solution (30 mL), then diluted with ethyl acetate, and vigorously stirred until complete dissolution. The separated organic layer was washed with saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (dichloromethane/methanol). The obtained solid was recrystallized (isopropyl alcohol) to obtain the title compound (1.04 g, 72%) as a white solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 7.8 and 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 $(M + H)^+$.

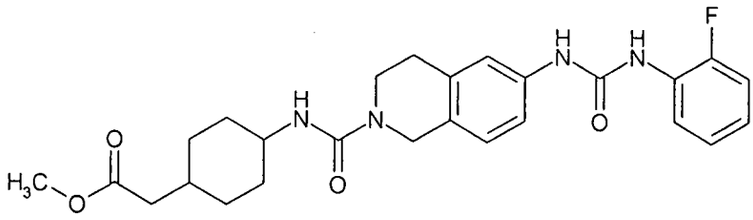
(Example 3) cis-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



109

Methyl ester (143 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from cis-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (62 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (83 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (86 mg, 71%) as a white solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.0 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 9.0 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 4) [4-({6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl}-amino)-cyclohexyl]-acetic acid methyl ester



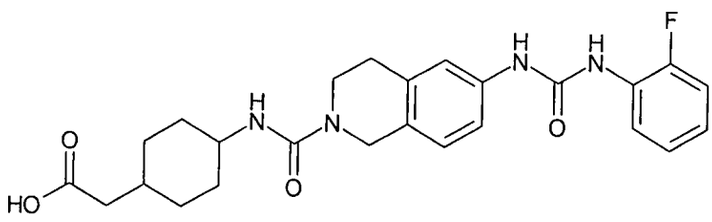
The title compound (84 mg, 54%) was obtained in the same way as in Example (1e) from (4-amino-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (J. Med. Chem. 2000, 9, 1878)

(82 mg) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (103 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 8.99 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.4 and 8.4 Hz), 7.33-7.18 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J = 7.8 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 5) [4-({6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl}-amino)-cyclohexyl]-acetic acid

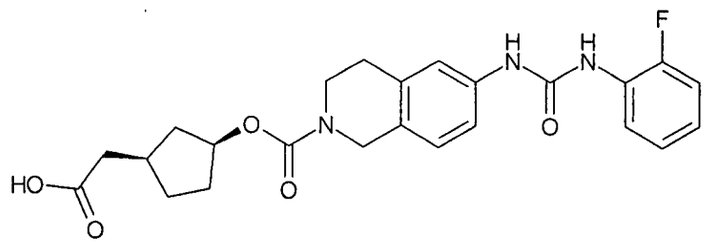


[4-({6-[3-(2-Fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl}-amino)-cyclohexyl]-acetic acid methyl ester (74 mg) obtained in Example 4 was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (20 mg, 28%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

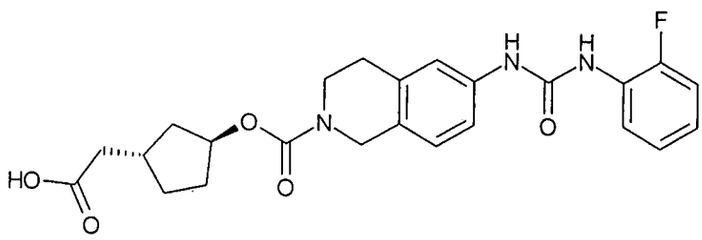
(Example 6) cis-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 3-carboxymethyl-cyclopentyl ester



Methyl ester (469 mg, 90%) was obtained in the same way as in Example (1e) from cis-(3-hydroxy-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester (Helvetica Chimica Acta 1992, 75, 1944) (221 mg) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (321 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (455 mg, quantitative yield) as a yellow solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 4.2 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 and 1.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 and 1.2 Hz), 7.14 (1H, dd,

J = 8.6 and 8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.03-6.98 (1H, m), 4.99 (1H, t, J = 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 $(M + H)^+$.

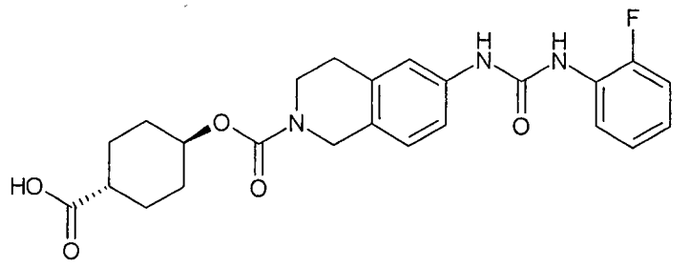
(Example 7) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 3-carboxymethyl-cyclopentyl ester



Methyl ester (583 mg, 96%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(3-hydroxy-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester (Helvetica Chimica Acta 1992, 75, 1944) (280 mg) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (418 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (357 mg, 63%) as an off-white solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 4.1 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.0 and 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), 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 $(M + H)^+$.

(Example 8) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxy-cyclohexyl ester

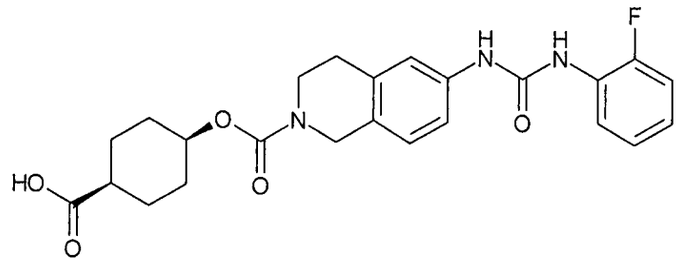


Methyl ester (76 mg, 16%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-4-carbomethoxycyclohexanol (J. Org. Chem. 1962, 27, 4141.) (221 mg) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (321 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (36 mg, 49%) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 4.1 Hz), 7.33 (1H, brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 and 1.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.3 and 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 (4H, m);
MS (ESI) m/z: 456 $(M + H)^+$.

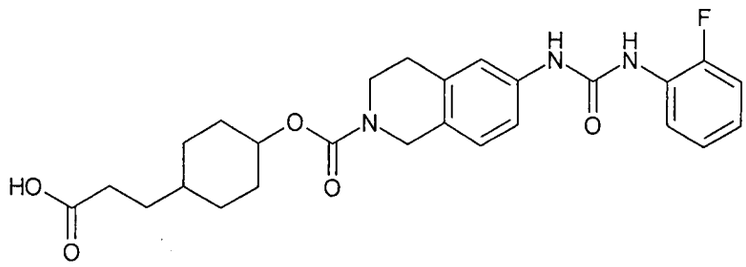
(Example 9) cis-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxy-cyclohexyl ester



Methyl ester (469 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from cis-4-carbomethoxycyclohexanol (J. Org. Chem. 1962, 27, 4141.) (249 mg) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (321 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (156 mg, 34%) as a light brown solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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);
MS (ESI) m/z: 456 $(M + H)^+$.

115

(Example 10) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl ester



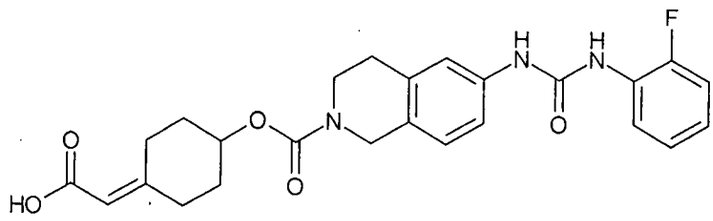
Methyl ester (429 mg, 66%) was obtained in the same way as in Example (1e) from 3-(4-hydroxycyclohexyl)propionic acid methyl ester (Tetrahedron 1966, 22, 861.) (360 mg) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (418 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (65 mg, 16%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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 and 8.8 Hz), 1.95-1.72 (3H, m), 1.53-1.42 (4H, m), 1.32-1.20 (3H, m);

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

116

(Example 11) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethylene-cyclohexyl ester



(11a) (4-oxo-cyclohexylidene)-acetic acid methyl ester

(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidene)-acetic acid methyl ester (594 mg) obtained in Example (1a) was deprotected in the same way as in Example (1b) to obtain the title compound (395 mg, 84%).

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

(11b) (4-hydroxy-cyclohexylidene)-acetic acid methyl ester

The title compound (335 mg, 84%) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1d) from (4-oxo-cyclohexylidene)-acetic acid methyl ester (395 mg) obtained in Example (11a).

^{1}H NMR (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).

117

(11c) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethylene-cyclohexyl ester

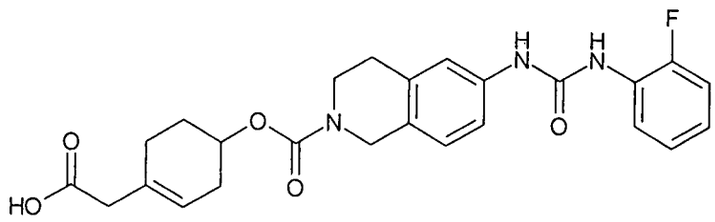
Methyl ester (258 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from (4-hydroxy-cyclohexylidene)-acetic acid methyl ester (119 mg) obtained in Example (11b) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (161 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (80 mg, 34%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 4.2 Hz), 7.33 (1H, brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 and 1.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 6.3 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 12) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohex-3-enyl-ester

118



(12a) (4-oxo-cyclohex-1-enyl)-acetic acid methyl ester

(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-8-yl)-acetic acid methyl ester (2.21 g) obtained as a by-product in Example (1a) was deprotected in the same way as in Example (1b) to obtain the title compound (996 mg, 57%).

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

(12b) (4-hydroxy-cyclohex-1-enyl)-acetic acid methyl ester

The title compound (677 mg, 67%) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1d) from (4-oxo-cyclohex-1-enyl)-acetic acid methyl ester (996 mg) obtained in Example (12a).

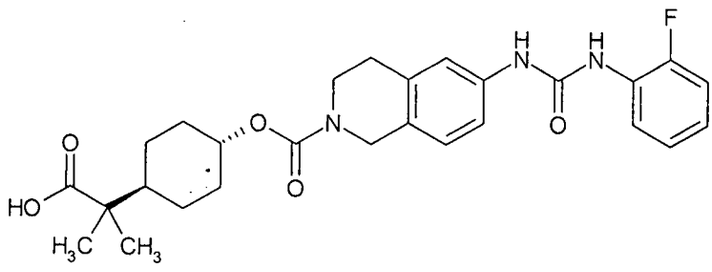
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.47 (1H, s), 3.99-3.95 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.99 (2H, s), 2.40 (1H, d, J = 18.4 Hz), 2.17-2.16 (2H, m), 2.09-2.03 (2H, m), 2.09-2.03 (1H, m), 2.09-2.03 (1H, m).

(12c) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohex-3-enyl-ester

Methyl ester (256 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from (4-

hydroxy-cyclohex-1-enyl)-acetic acid methyl ester (119 mg) obtained in Example (12b) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (161 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (191 mg, 77%) as an off-white solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 4.1 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.25 (1H, dd, J = 8.0 and 1.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 and 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), 2.39-2.32 (1H, m), 2.14-2.04 (2H, m), 1.83-1.70 (2H, m);
MS (ESI) m/z: 468 $(M + H)^+$.

(Example 13) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(carboxy-1-methyl-ethyl-)-cyclohexyl ester



(13a) (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

To a tetrahydrofuran (10 mL) solution of (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-acetic acid methyl ester (1.40 g) obtained in Example (1b), LDA (1.8 mol/L heptane/tetrahydrofuran/ethylbenzene, 11 mL) was added at 0°C. After 30 minutes, iodomethane (4.1 mL) was added to the reaction mixture. The formed suspension was warmed to room temperature over 2 hours or longer, then stirred for 18 hours, and diluted with water, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with a 10% aqueous citric acid solution and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate=4:1). The obtained oil compound was repeatedly subjected to these steps to obtain the title compound (666 mg, 42%) as a light brown oil.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(13b) 2-methyl-2-(4-oxo-cyclohexyl)-propionic acid methyl ester

The title compound (544 mg, 100%) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1c) from (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester (666 mg) obtained in Example (13a).

^{1}H NMR (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 $(M)^+$.

(13c) 2-(4-hydroxy-cyclohexyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

The title compound (398 mg, 73%) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1d) from 2-methyl-2-(4-oxo-cyclohexyl)-propionic acid methyl ester obtained in Example (13b).

^{1}H NMR (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) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(carboxy-1-methyl-ethyl-)-cyclohexyl ester

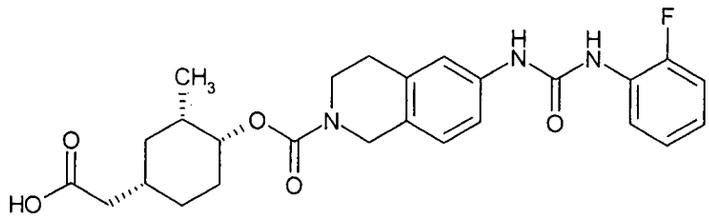
Methyl ester (123 mg, 96%) was obtained in the same way as in Example (1e) from 2-(4-hydroxy-cyclohexyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester (74 mg) obtained in Example (13c) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (80 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (29 mg, 24%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.09 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.2 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 14) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid c-4-carboxymethyl-c-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester



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

To a tetrahydrofuran (100 mL) solution of 7-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]-decan-8-one (Tetrahedron Asymmetry 2001, 12, 1683) (9.50 g), K-Selectride (1.0 mol/L tetrahydrofuran solution, 65 mL) was gradually added at -78°C. After 1 hour, the reaction mixture was warmed to 0°C, and a 1 N aqueous sodium hydroxide solution (120 mL) and 30% aqueous hydrogen peroxide (100 mL) were gradually added thereto. The purified aqueous mixture was stirred overnight, followed by two extractions with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by chromatography

123

(hexane/ethyl acetate=4:1→2:1→1:1) to obtain the title compound (8.18 g, 85%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (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).

(14b) cis-4-hydroxy-3-methyl-cyclohexanone

A 1 N hydrochloric acid (250 mL)/acetone (250 mL) mixed solution of cis-7-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]-decan-8-ol (19.9 g) obtained in Example (14a) was stirred at room temperature for 16 hours. The organic solvent was removed under reduced pressure. The remaining aqueous mixture was subjected to 6 extractions with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was dried under reduced pressure to obtain the title compound (14.4 g, 97%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (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 and 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-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-cyclohexanone

To a dimethylformamide (100 mL) solution of cis-4-hydroxy-3-methyl-cyclohexanone (14.4 g) obtained in Example (14b) and imidazole (15.3 g), tert-butyldimethylsilyl chloride (25.3 g) was added at room

temperature. The reaction mixture was stirred for 27 hours, diluted with ethyl acetate, washed with water (twice) and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate=1:0→40:1→20:1→10:1) to obtain the title compound (21.6 g, 80%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (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 and 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) cis-{4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-cyclohex-ylidene}-acetic acid methyl ester

The title compound (23.0 g, 87%) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1a) from cis-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-cyclohexanone (21.6 g) obtained in Example (14c).

^{1}H NMR (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 $(M + Na)^+$, m/z: 299 $(M + H)^+$.

(14e) {4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-cyclohex-ylidene}-1-acetic acid methyl ester (cis relative configuration at C3 vs. C4 and mixture of cis/trans relative configuration at C1 vs. C3 or C1 vs. C4).

The title compound (21.4 g, 92%) was obtained as an oil (diastereomeric mixture) in the same way as in Example (1b) from cis-{4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-cyclohex-ylidene}-acetic acid methyl ester (23.0 g) obtained in Example (14d).

^{1}H NMR (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 $(M + Na)^+$, m/z: 301 $(M + H)^+$.

(14f) (c-4-hydroxy-c-3-methyl-cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl ester

To a tetrahydrofuran (100 mL) solution of {4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methyl-cyclohex-ylidene}-1-acetic acid methyl ester (21.4 g) obtained in Example (14e), a hydrogen fluoride/pyridine complex (20 mL) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 19 hours and diluted with water, followed by two extractions with ethyl acetate. The organic layer was washed twice with saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate=2:1→1:1) to obtain the title compound (8.57 g, 65%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.83-3.78 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.22 (2H, dd, J = 7.0 and 2.4 Hz), 1.90-

1.79 (2H, m), 1.65-1.25 (6H, m), 1.10 (1H, dd, J = 25.0 and 12.5 Hz), 0.96 (3H, d, J = 7.0 Hz).

(14g) (t-4-hydroxy-t-3-methyl-cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl ester

The title compound was obtained as a colorless oil as a by-product (1.24 g, 9%) in the synthesis of Example (14f).

^{1}H NMR (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) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-c-carboxymethyl-2-c-methyl-1-r-cyclohexyl ester

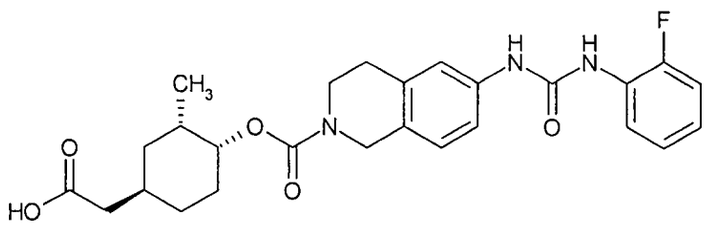
Methyl ester (120 mg, 86%) was obtained in the same way as in Example (1e) from (4-c-hydroxy-3-c-methyl-cyclohexyl)-1-r-acetic acid methyl ester (73 mg) obtained in Example (14f) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (90 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (53 mg, 53%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 15) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-c-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester

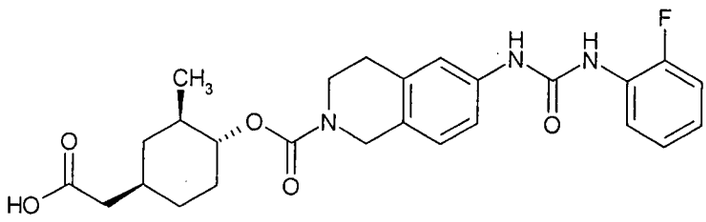


Methyl ester (1.49 g, 80%) was obtained in the same way as in Example (1e) from (t-4-hydroxy-t-3-methyl-cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl ester (841 mg) obtained in Example (14g) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (1.21 g). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (780 mg, 54%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 16) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester



(16a) (t-4-hydroxy-t-3-methyl-cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl ester

To a dichloromethane (100 mL) solution of (c-4-hydroxy-c-3-methyl-cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl ester (8.57 g) obtained in Example (14f), Dess-Martin reagent (23.4 g) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 20 hours, then diluted with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, and then filtered. The filtrate was subjected to extraction with dichloromethane. The organic layer was washed twice with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was dried under reduced pressure to obtain ketone (7.55 g). This ketone (7.55 g) was reduced in the same way as in Example (1d) to obtain the title compound (3.10 g, 36%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (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 and 12.5 Hz).

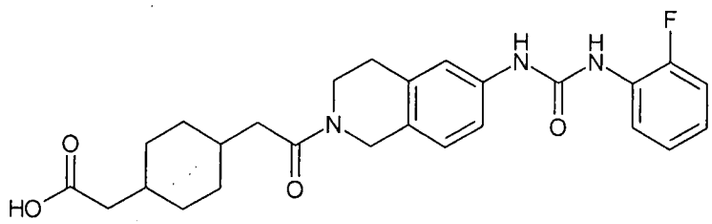
(16b) 6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester

Methyl ester (1.95 g) was obtained in the same way as in Example (1e) from (t-4-hydroxy-t-3-methyl-cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl ester (842 mg) obtained in Example (16a) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (1.22 g). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (1.33 g, 73%, two steps) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 17) [4-(2-{6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-2-oxoethyl)-cyclohexyl]-acetic acid

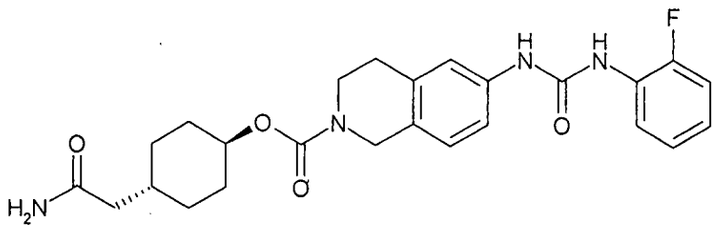


A dimethylformamide (5 mL) solution of (4-methoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-acetic acid (US2001/9912 A1) (378 mg), 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (82 mg), T3P (1.3 mL), and triethylamine (0.62 mL) was stirred for 24 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (dichloromethane/ethyl acetate) to obtain methyl ester (533 mg, 74%). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (456 mg, 88%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 9.04-9.04 (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);
MS (ESI) m/z: 468 $(M + H)^+$.

(Example 18) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carbamoylmethyl-cyclohexyl ester

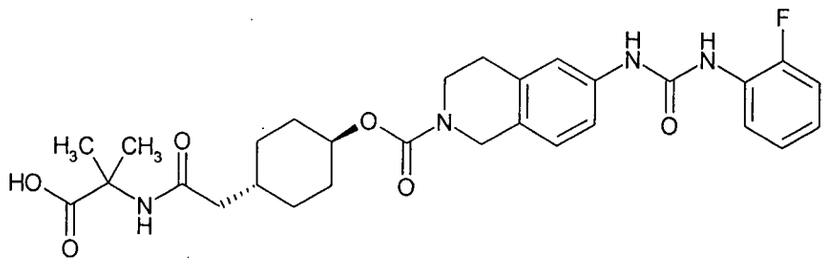


A DMF (15 mL) solution of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (527 mg) obtained in Example 2, HOBt (166 mg), EDCI (236 mg), and ammonia water (0.5 mL) was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and saturated brine, then dried, and concentrated. The residue was purified by chromatography (NH silica gel, dichloromethane/methanol=30:1→5:1) to obtain a solid. This solid was recrystallized (isopropanol) to obtain the title compound (89 mg, 17%) as a white solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.03 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, dt, J = 11.7 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 19) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[(1-carboxy-1-methyl-1-ethylcarbamoyl)-methyl]-cyclohexyl ester



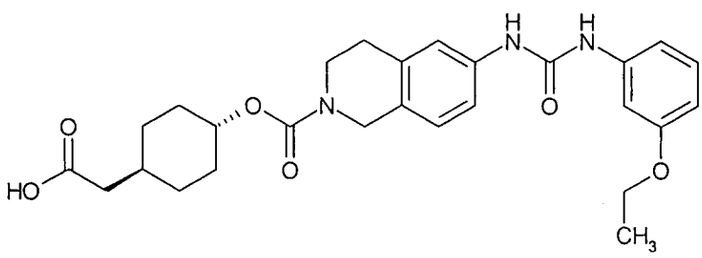
Methyl ester (58 mg, 19%) was obtained in the same way as in Example 18 from trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (246 mg) obtained in Example 2 and 2-amino-2-methyl-propionic acid methyl ester hydrochloride (89 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (18 mg, 32%) as a white solid.

^{1}H NMR (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

and 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 $(M + H)^+$.

(Example 20) trans-6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



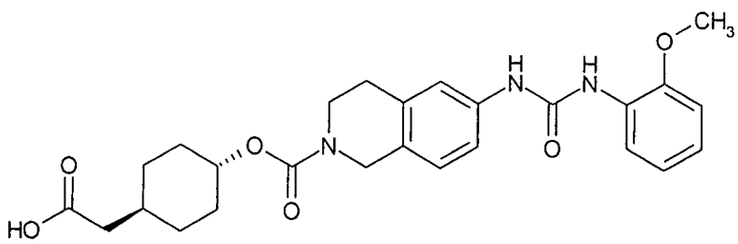
Methyl ester (142 mg, 89%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (81 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-ethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (109 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (81 mg, 59%) as a white solid.

^{1}H NMR (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,

134

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), 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 $(M + H)^+$.

(Example 21) trans-6-[3-(2-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

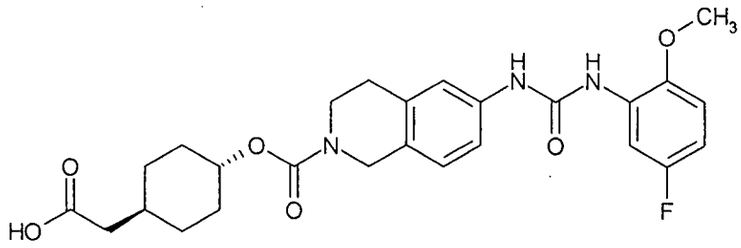


Methyl ester (193 mg, 93%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (101 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (140 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (91 mg, 49%) as a white solid.
^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 22) trans-6-[3-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(22a) 6-[3-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A tetrahydrofuran (20 mL) solution of 5-fluoro-2-methoxybenzoic acid (1.00 g), DPPA (1.25 mL), and triethylamine (1.6 mL) was heated to reflux for 1 hour. A tetrahydrofuran (10 mL) solution of 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1.00 g) was added to the reaction solution. The reaction mixture was further heated to reflux for 5.5 hours, then cooled to room temperature, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (dichloromethane/ethyl acetate=20:1→4:1) to obtain the title compound (1.51 g, 90%) as a white solid.

^{1}H NMR (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) 1-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

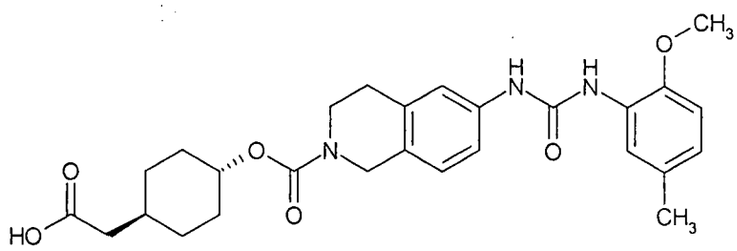
A suspension of 6-[3-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.20 g) obtained in Example (22a) and 4 N hydrochloric acid (1,4-dioxane solution, 10 mL) was stirred at room temperature for 15 hours and diluted with diisopropyl ether. The precipitate was collected by filtration and dried to obtain the title compound (1.20 g, 94%) as a light beige solid.
MS (ESI) m/z: 316 $(M + H)^+$.

(22c) trans-6-[3-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (134 mg, 91%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (74 mg) obtained in Example (1d) and 1-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (101 mg) obtained in Example (22b). This methyl ester (129 mg) was hydrolyzed

in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (61 mg, 53%) as an off-white solid.
^{1}H NMR (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 and 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 and 5.5 Hz), 6.75 (1H, ddd, J = 8.6, 8.6 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 23) trans-6-[3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

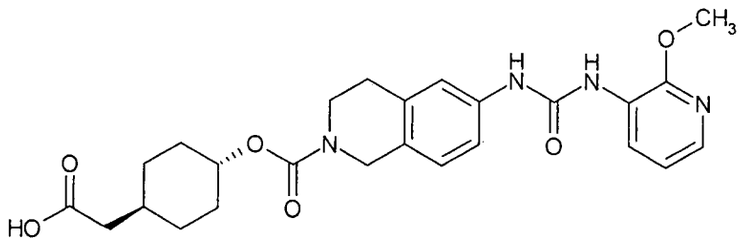


Methyl ester (103 mg, 81%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (65 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (88 mg). This methyl ester (92 mg) was hydrolyzed in the

same way as in Example 2 to obtain the title compound (38 mg, 43%) as an off-white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 24) trans-6-[3-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(24a) 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To a dichloromethane (10 mL) solution of 4-nitrophenyl chloroformate (812 mg), a dichloromethane (10 mL) solution of 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1.00 g) and pyridine (0.33 mL) was gradually added at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour and at room temperature for 2

hours and then concentrated. The residue was vigorously stirred in a mixed solution of diisopropyl ether and water (diisopropyl ether/water). The precipitate was collected by filtration and dried under reduced pressure to obtain the title compound (1.46 g, 88%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (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).

(24b) 6-[3-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A mixture of 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.46 g) obtained in Example (24a), 3-amino-2-methoxypyridine (441 mg), and acetonitrile (20 mL) was heated to reflux for 5 hours and concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate, then washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (twice) and brine, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (dichloromethane/ethyl acetate) to obtain the title compound (770 mg, 55%) as an off-white foam.

^{1}H NMR (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 and 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) 1-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea dihydrochloride

The title compound (720 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (755 mg) obtained in Example (24b).

MS (ESI) m/z: 299 $(M + H)^+$.

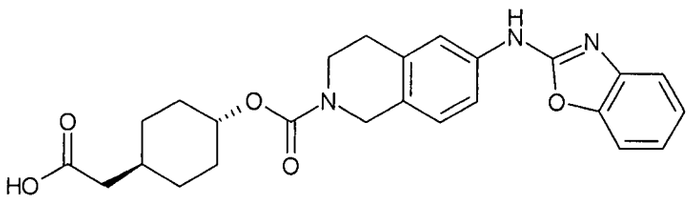
(24d) trans-6-[3-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (115 mg, 72%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (84 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea dihydrochloride (119 mg) obtained in Example (24c). This methyl ester (110 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (54 mg, 50%) as a white solid.

^1H NMR (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), 7.25-7.19 (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 $(M + H)^+$.

(Example 25) trans-6-(benzoxazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(25a) benzoxazol-2-yl-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amine hydrochloride

A 1-butanol (10 mL) solution of 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1.00 g) and 2-chlorobenzoxazole (0.50 mL) was heated to reflux for 11 hours, then cooled to room temperature, and then diluted with ethyl acetate. The precipitate was collected by filtration, then washed with ethyl acetate, and dried under reduced pressure to obtain the title compound (791 mg, 65%) as a beige solid.

MS (ESI) m/z: 266 $(M + H)^+$.

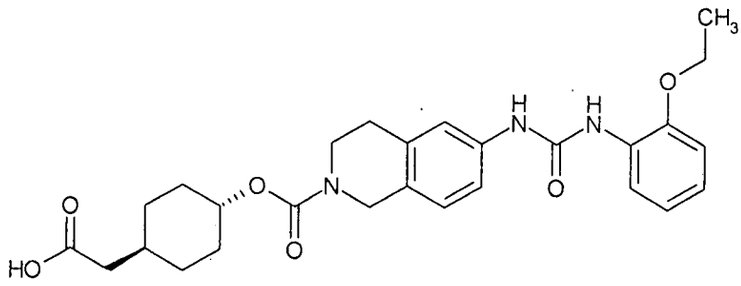
(25b) trans-6-(benzoxazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (103 mg, 72%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (74 mg) obtained in Example (1d) and benzoxazol-2-yl-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-

yl)-amine hydrochloride (93 mg) obtained in Example (25a). This methyl ester (100 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (46 mg, 45%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 26) trans-6-[3-(2-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(26a) 6-[3-(2-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A tetrahydrofuran (10 mL) solution of 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (981 mg) and 2-ethoxyphenyl isocyanate (0.9 mL) was stirred at room temperature for 4 hours and then concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane:ethyl

acetate=5:1→1:1 and then methylene chloride:ethyl acetate=1:0→1:1) to obtain the title compound (1.62 g, quantitative yield) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.14 (1H, dd, J = 7.7 and 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 and 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) 1-(2-ethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.37 g, quantitative yield) was obtained as a yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(2-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.63 g) obtained in Example (26a).

^{1}H NMR (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 and 1.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.2 and 2.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.2 and 1.5 Hz), 6.93 (1H, dt, J = 10.8 and 3.9 Hz), 6.88 (1H, dt, J = 10.7 and 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).

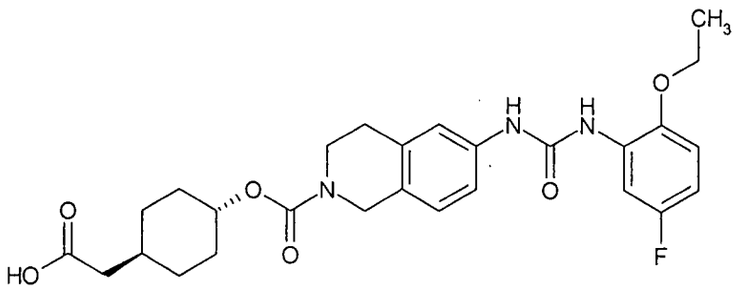
(26c) trans-6-[3-(2-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (477 mg, 94%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (241 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2-ethoxy-phenyl)-3-(1,2;3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (347 mg) obtained in Example (26b). This methyl ester (477 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (362 mg, 78%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.35 (1H, s), 8.12 (1H, dd, J = 7.8 and 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 and 1.5 Hz), 6.92 (1H, dt, J = 10.8 and 3.8 Hz), 6.87 (1H, dt, J = 10.7 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 27) trans-6-[3-(2-ethoxy-5-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(27a) 6-[3-(2-ethoxy-5-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.56 g, 91%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (996 mg) and 2-ethoxy-5-fluorobenzoic acid (WO2006004200 A1) (736 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.06 (1H, dd, J = 10.9 and 3.2 Hz), 7.39 (1H, brs), 7.19 (1H, brs), 7.15 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J = 9.0 and 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).

(27b) 1-(2-ethoxy-5-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.33 g, 99%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(2-ethoxy-5-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.56 g) obtained in Example (27a).

^{1}H NMR (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 and 3.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.4 and 2.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 9.0 and 5.1 Hz), 6.73 (1H, dt, J = 12.5 and 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).

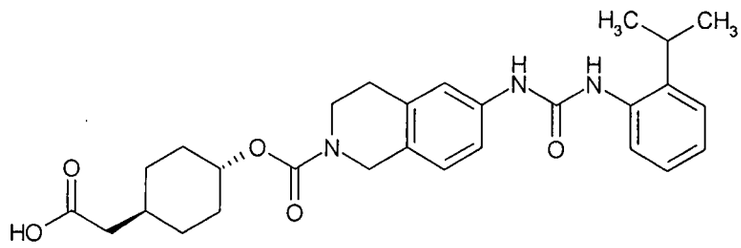
(27c) trans-6-[3-(2-ethoxy-5-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (532 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (241 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2-ethoxy-5-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (365 mg) obtained in Example (27b). This methyl ester (532 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (439 mg, 85%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 and 5.4 Hz), 6.72 (1H, dt, J = 12.4 and 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), 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 $(M + H)^+$.

(Example 28) trans-6-[3-(2-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(28a) 6-[3-(2-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To a dichloromethane (10 mL) solution of triphosgene (474 mg), a dichloromethane (10 mL) solution of 2-isopropylaniline (540 mg) and triethylamine (1.2 mL) was gradually added at room temperature. After 2 hours, a dichloromethane (10 mL) solution of 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg) and triethylamine (1.2 mL) was added thereto. The reaction mixture was stirred for 30 minutes and concentrated. The residue was purified by chromatography (dichloromethane/ethyl acetate) to obtain the title compound (1.32 g, 81%) as an off-white solid.
^{1}H NMR (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).

(28b) 1-(2-isopropyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.12 g, quantitative yield) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(2-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.32 g) obtained in Example (28a).

^{1}H NMR (400 MHz, , DMSO-d6): δ (ppm) = 9.12-9.06 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 and 2.1 Hz), 7.18-7.17 (1H, m), 7.15-7.12 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J = 7.8 and 1.5 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 8.2 and 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).

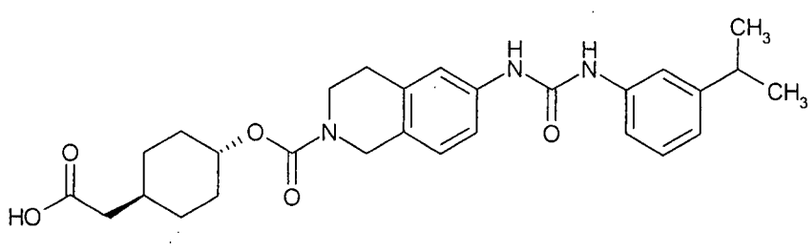
(28c) trans-6-[3-(2-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (498 mg, 98%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (241 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2-isopropyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (345 mg) obtained in Example (28b). This methyl ester (498 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (352 mg, 73%) as an off-white solid.

1619

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.95 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 7.8 and 1.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 7.8 and 1.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 (1H, dt, J = 10.7 and 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), 1.12-1.01 (2H, m);
MS (ESI) m/z: 494 $(M + H)^+$.

(Example 29) trans-6-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(29a) 6-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.48 g, 90%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 3-isopropylaniline (540 mg) and 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(3-isopropyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.25 g, quantitative yield) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.48 g) obtained in Example (29a).

^{1}H NMR (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 and 2.1 Hz), 7.26-7.23 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.8 and 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).

(29c) trans-6-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

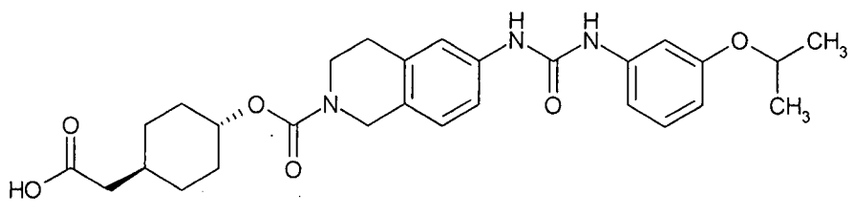
Methyl ester (537 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (241 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-isopropyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (345 mg) obtained in Example (29b). This methyl ester (537 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2

to obtain the title compound (459 mg, 93%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 30) trans-6-[3-(3-isopropoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(30a) 6-[3-(3-isopropoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.70 g, quantitative yield) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (28a) from 3-isopropoxyaniline (605 mg) and 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg).

^{1}H NMR (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 and 1.6 Hz), 6.78 (1H, brs), 6.65 (1H, dd, J = 8.4 and 2.2 Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 4.52 (2H, s), 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) 1-(3-isopropoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.45 g, quantitative yield) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-isopropoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.70 g) obtained in Example (30a).

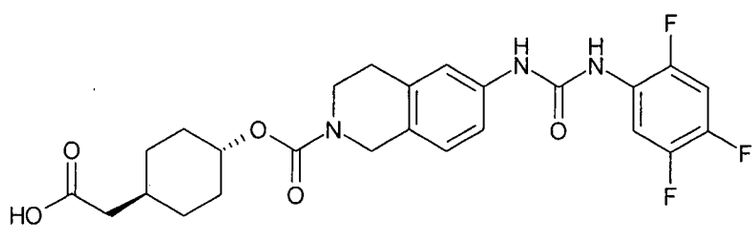
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.38 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 8.0 and 1.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.31-7.27 (2H, m), 7.16-7.11 (2H, m), 7.07 (1H, dt, J = 10.3 and 3.8 Hz), 4.19 (2H, s), 3.38-3.32 (2H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.19 (6H, d, J = 6.6 Hz).

(30c) trans-6-[3-(3-isopropoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (493 mg, 94%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (241 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-isopropoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (361 mg) obtained in Example (30b). This methyl ester (493 mg) was hydrolyzed

in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (424 mg, 89%) as a pale yellow solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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), 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 $(M + H)^+$.

(Example 31) trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(31a) 6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.67 g, 99%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg) and 2,4,5-trifluoro-phenyl isocyanate (0.58 mL).

^{1}H NMR (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) 1-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.37 g, 96%) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.67 g) obtained in Example (31a).

^{1}H NMR (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 and 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) trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

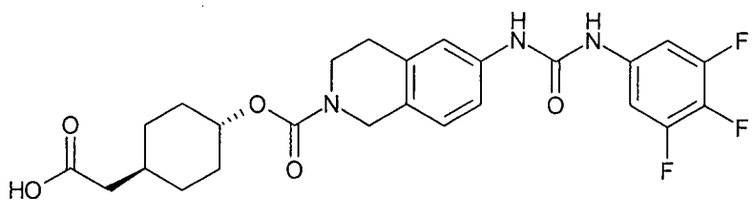
Methyl ester (773 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (536 mg) obtained in Example (31b). This methyl ester (773 mg) was hydrolyzed in the same way as

in Example 2 to obtain the title compound (653 mg, 87%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 32) trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(32a) 6-[3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.64 g, 97%) was obtained as a yellowish-white solid in the same way as in Example (28a) from 3,4,5-trifluoroaniline (1.22 mL) and 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.38 g, 99%) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.64 g) obtained in Example (32a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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).

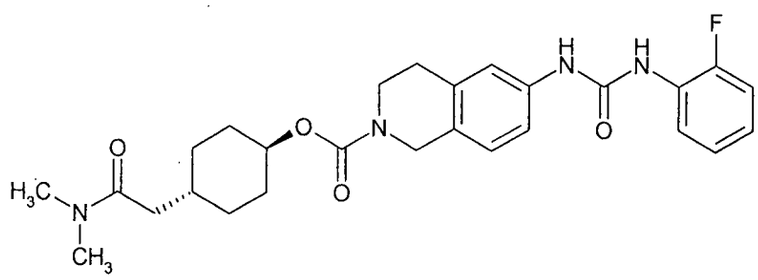
(32c) trans-6-[3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (779 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (536 mg) obtained in Example (32b). This methyl ester (779 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (678 mg, 89%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

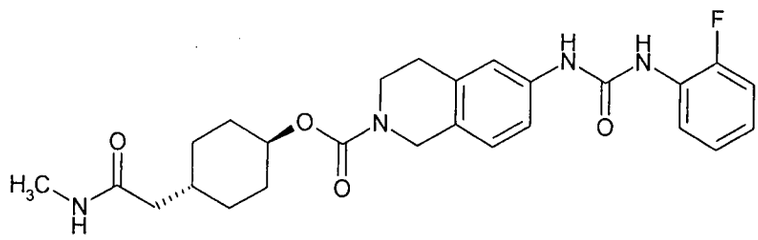
(Example 33) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-dimethylcarbamoylmethyl-cyclohexyl ester



The title compound (100 mg, 35%) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example 18 from trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (268 mg) obtained in Example 2 and dimethylamine hydrochloride (51 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 and 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);

MS (ESI) m/z: 497 $(M + H)^+$.

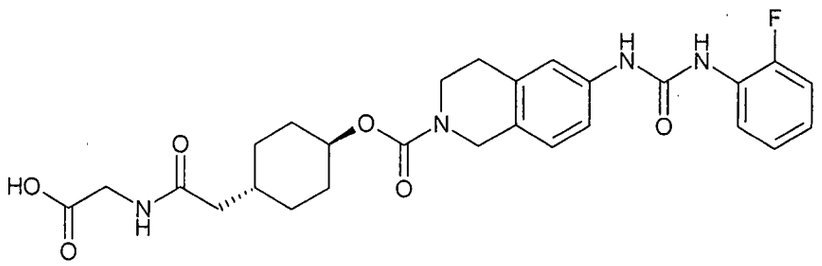
(Example 34) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methylcarbamoylmethyl-cyclohexyl ester



The title compound (119 mg, 37%) was obtained as a light brown solid in the same way as in Example 18 from trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (317 mg) obtained in Example 2 and methylamine hydrochloride (50 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.02 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.4 and 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); MS (ESI) m/z: 483 $(M + H)^+$.

(Example 35) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[(carboxymethyl-carbamoyl)-methyl]-cyclohexyl ester

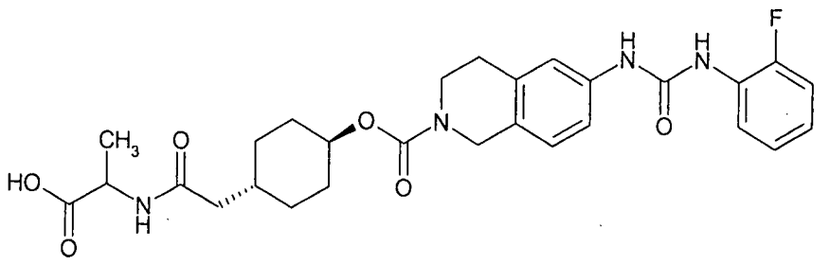


Methyl ester (128 mg, 20%) was obtained in the same way as in Example 18 from trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (551 mg) obtained in Example 2 and glycine methyl ester hydrochloride (162 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (51 mg, 41%) as a beige solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.12 (1H, s), 8.64 (1H, brs), 8.14 (1H, dd, J = 8.4 and 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 (1H, m), 1.37-1.25 (2H, m), 1.06-1.01 (2H, m);

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

(Example 36) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[(1-carboxy-ethylcarbamoyl)-methyl]-cyclohexyl ester

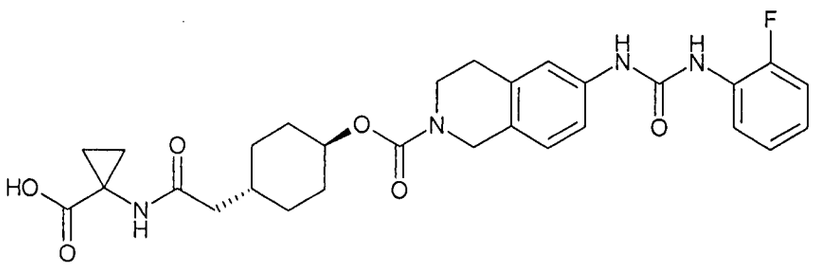


Methyl ester (51 mg, 16%) was obtained in the same way as in Example 18 from trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (275 mg) obtained in Example 2 and alanine methyl ester hydrochloride (racemate, 90 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (25 mg, 50%) as an off-white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.74 (1H, s), 9.23 (1H, brs), 8.14 (1H, dd, J = 7.7 and 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), 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 $(M + H)^+$.

(Example 37) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[(1-carboxy-cyclopropylcarbamoyl)-methyl]-cyclohexyl ester

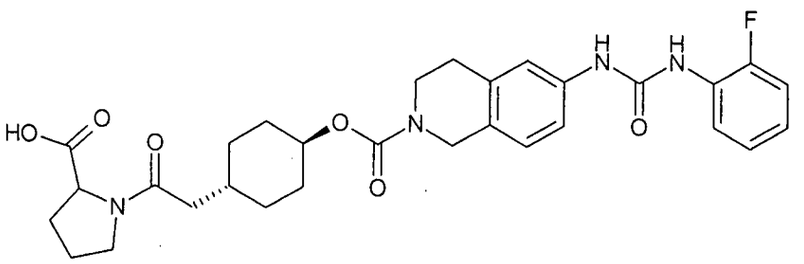


Methyl ester (98 mg, 35%) was obtained in the same way as in Example 18 from trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (235 mg) obtained in Example 2 and 1-amino-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester hydrochloride (76 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (16 mg, 17%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.11 (1H, brs), 8.63 (1H, brs), 8.30 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J = 7.7 and 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), 1.94-1.89 (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 $(M + H)^+$.

(Example 38) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[2-(2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-cyclohexyl ester

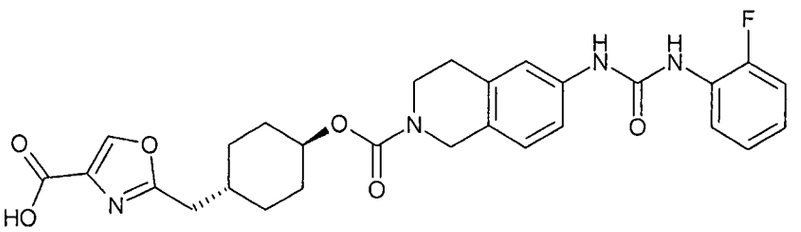


Methyl ester (233 mg, 80%) was obtained in the same way as in Example 18 from trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (235 mg) obtained in Example 2 and proline methyl ester hydrochloride (racemate, 83 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (209 mg, 92%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.4 (1H, brs), 9.04 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.4 and 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 and 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 (2H, m), 1.12-1.00 (2H, m);

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

(Example 39) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(4-carboxy-oxazol-2-ylmethyl)-cyclohexyl ester



(39a) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[(2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-methyl]-cyclohexyl ester

The title compound (199 mg, 23%) was obtained as a white solid in the same way as in Example 18 from trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (268 mg) obtained in Example 2 and serine methyl ester hydrochloride (racemate, 51 mg).

^{1}H NMR (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 and 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);

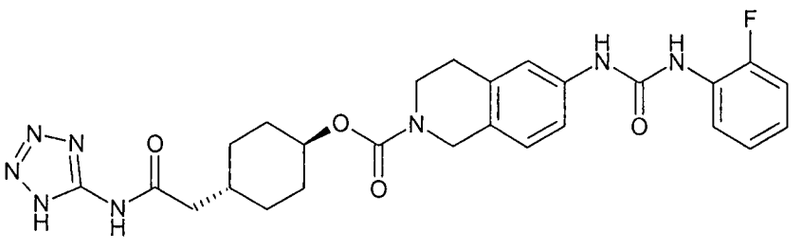
MS (ESI) m/z: 571 $(M + H)^+$.

(39b) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(4-carboxy-oxazol-2-ylmethyl)-cyclohexyl ester

To a dichloromethane (8 mL) suspension of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[(2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-methyl]-cyclohexyl ester (199 mg) obtained in Example (39a), Deoxo-Fluor (0.071 mL) was added at -10°C. After 30 minutes, the reaction mixture was concentrated, diluted with ethyl acetate, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate) to obtain oxazoline (55 mg). To a dichloromethane (0.5 mL) mixture of this oxazoline (55 mg), DBU (0.017 mL) and bromotrichloromethane (0.011 mL) were added at 0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature, then stirred overnight, and then concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate, then washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and saturated brine, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate) to obtain oxazole (27 mg, 48%) as a white solid. This oxazole (27 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (22 mg, 84%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 40) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-methyl]-cyclohexyl ester



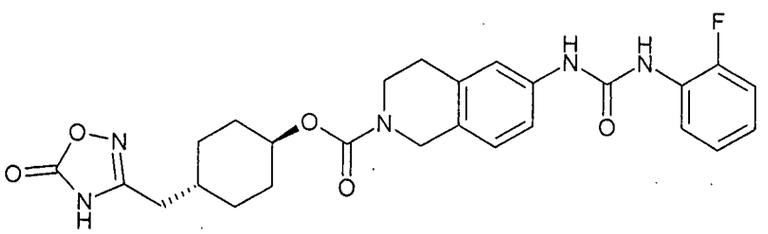
A DMF (4 mL) solution of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (188 mg) obtained in Example 2, 1H-tetrazol-5-ylamine (54 mg), BOP reagent (212 mg), and diisopropylethylamine (0.10 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with 1 N hydrochloric acid, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was concentrated and vigorously stirred in water/isopropyl ether. The obtained solid was heated to reflux in

methanol and collected by filtration. The title compound (99 mg, 46%) was obtained as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 41) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-cyclohexyl ester



(41a) trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetonitrile

The title compound (1.69 g, 53%) was obtained as a clear colorless oil in the same way as in Example (1d) from (4-oxo-cyclohexyl)-acetonitrile (Tetrahedron 1995, 51, 10259.) (3.15 g).

^{1}H NMR (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 and 3.9

Hz); 1.90 (2H, dd, J = 13.1 and 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) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-cyanomethyl-cyclohexyl ester

The title compound (563 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetonitrile (WO2006004200 A1) (243 mg) obtained in Example (41a) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (403 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.05 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.2 and 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (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).

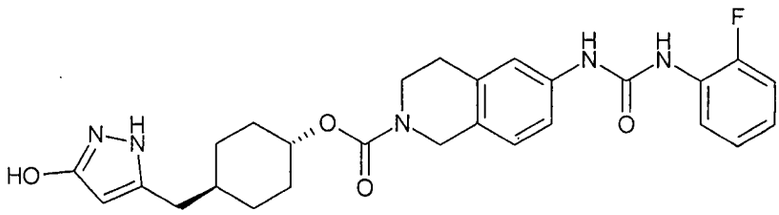
(41c) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-cyclohexyl ester

To an ethanol solution of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-cyanomethyl-cyclohexyl ester (563 mg) obtained in Example (41b), hydroxylamine (50% aqueous solution, 0.5 mL) was added. The reaction mixture was heated to reflux overnight and then concentrated. The residue was diluted

with ethyl acetate, washed with water and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (Chromatorex NH, dichloromethane/methanol) to obtain a white solid (500 mg, 83%). To a tetrahydrofuran (10 mL) solution of this white solid (500 mg), pyridine (0.096 mL) and 2-ethylcyclohexyl chloroformate (0.20 mL) were added at 0°C. After 2 hours, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate) to obtain white solid (391 mg, 59%). A mixture of this white solid (391 mg) and o-xylene (6 mL) was heated to reflux for 1 hour and concentrated. The residue was vigorously stirred in hexane/isopropyl ether (1:1) and collected by filtration. The title compound (55 mg, 17%) was obtained as an orange solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 8.4 Hz), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 and 1.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 42) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(5-hydroxy-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-cyclohexyl ester



(42a) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(3-ethoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-cyclohexyl ester

To a dichloromethane (10 mL) suspension of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (939 mg) obtained in Example 2, Meldrum's acid (317 mg), dimethylaminopyridine (293 mg), and WSC (460 mg) were added at 0°C. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with 1 N hydrochloric acid and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. A mixture of the residue and ethanol (10 mL) was heated to reflux for 4 hours and concentrated. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate) to obtain the title compound (820 mg, 76%) as a yellowish-white solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.04 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.9 and 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 $(M + H)^+$.

(42b) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(5-hydroxy-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-cyclohexyl ester

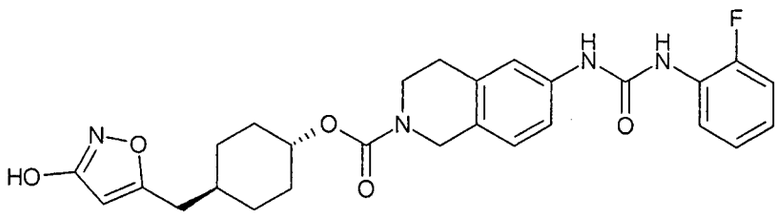
To a mixture of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(3-ethoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-cyclohexyl ester (189 mg) obtained in Example (42a) and ethanol (5 mL), hydrazine monohydrate (0.022 mL) was added at 0°C. During the reaction, hydrazine monohydrate was further added thereto, and the mixture was stirred until the reaction substrate was consumed. The reaction mixture was concentrated and purified by column chromatography (dichloromethane/methanol) to obtain a white solid. This white solid was vigorously stirred in isopropyl ether and collected by filtration to obtain the title compound (90 mg, 51%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 43) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(3-hydroxy-isoxazol-5-ylmethyl)-cyclohexyl ester

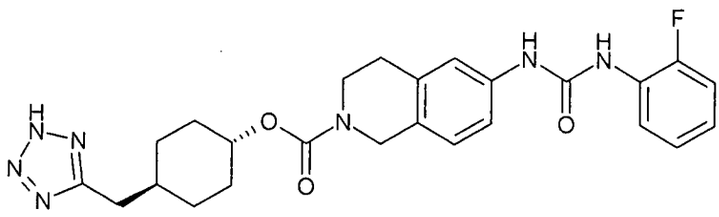


To a mixture of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(3-ethoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-cyclohexyl ester (127 mg) obtained in Example (42a) and ethanol (3 mL), hydroxylamine hydrochloride (164 mg) was added at room temperature in the same way as in Example (42b). The reaction mixture was heated at 80°C for 12 hours and concentrated. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate). The obtained solid was purified by PTLC (dichloromethane/ethyl acetate=1:1) to obtain the title compound (34 mg, 28%) as an orange solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 44) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(2H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclohexyl ester



(44a) trans-benzoic acid 4-cyanomethyl-cyclohexyl ester

To a mixture of p-toluenesulfonyl chloride (4.71 g), benzoic acid (2.52 g), N-methylimidazole (4.9 mL), and acetonitrile (50 mL), an acetonitrile (50 mL) solution of trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetonitrile (2.87 g) obtained in Example (41a) was added at 0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature, then stirred overnight, and then concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate, then washed with water and saturated brine, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (hexane/ethyl acetate) to obtain the title compound (4.42 g, 88%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.04 (2H, dd, J = 8.2 and 1.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.2 and 7.2 Hz), 7.45 (2H, dd, J = 7.6 and 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) trans-benzoic acid 4-(2H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclohexyl ester

A mixture of trans-benzoic acid 4-cyanomethyl-cyclohexyl ester (3.42 g) obtained in Example (44a), trimethylsilyl azide (3.7 mL), di-n-butyltin oxide (348 mg), and toluene (30 mL) was heated at 110°C for 48 hours. The progress of the reaction was stopped using methanol, and the reaction mixture was concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate, followed by extraction with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The aqueous layer was acidified (pH = 2) by the addition of 1 N hydrochloric acid, followed by extraction with ethyl acetate (×2). The organic layer was washed with saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated to obtain the title compound (2.57 g, 64%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.4 and 7.4 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 7.6 and 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 (2H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.33-1.23 (2H, m).

(44c) trans-benzoic acid 4-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-cyclohexyl ester

To an acetonitrile (20 mL) suspension of trans-benzoic acid 4-(2H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclohexyl ester (1.34 g) obtained in Example (44b), triethylamine (0.68 mL) and 4-methoxybenzyl chloride (0.70 mL) were added at room temperature. The reaction mixture was heated to reflux for 2 hours, cooled to room temperature, concentrated, then diluted with ethyl acetate, and filtered. The filtrate was washed with 1 N hydrochloric acid, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (hexane/ethyl acetate) to obtain the title compound (610 mg, 32%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.03 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 7.4 and 7.4 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 7.7 and 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), 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-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-cyclohexanol

To a methanol (10 mL) solution of trans-benzoic acid 4-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-cyclohexyl ester (610 mg) obtained in Example (44c), sodium methoxide (28% methanol solution, 0.29 mL) was added at room temperature. After 2 days, the reaction

mixture was concentrated. The residue was purified by column chromatography (hexane/ethyl acetate=5:1→1:1 and then dichloromethane/methanol=50:1) to obtain the title compound (396 mg, 87%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (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).

(44e) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-cyclohexyl ester

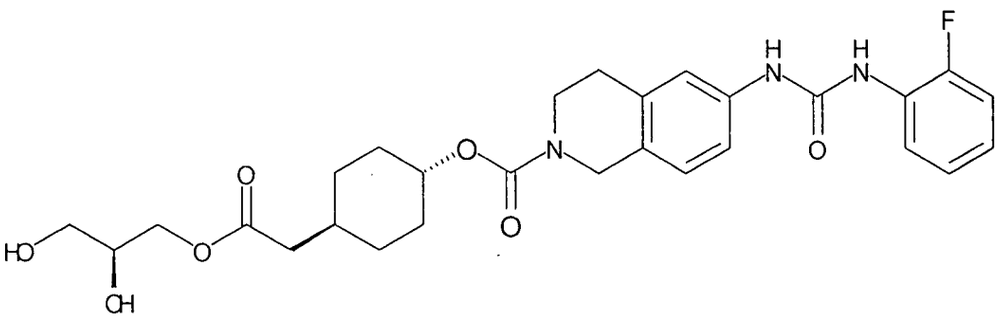
The title compound (613 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (1e) from trans-4-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-cyclohexanol (396 mg) of Example (44d) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (321 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.01 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 and 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) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(2H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclohexyl ester

An ethanol (6 mL) suspension of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-cyclohexyl ester (333 mg) obtained in Example (44e) and palladium carbon (55 mg) was stirred at room temperature for 3 days in a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate=5:1→1:1 and then dichloromethane/methanol=25:1→5:1) to obtain the title compound (22 mg, 8%) as an off-white solid.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.01 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 and 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 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 $(M + H)^+$.

(Example 45) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-((S)-2,3-dihydroxy-propoxycarbonylmethyl)-cyclohexyl ester



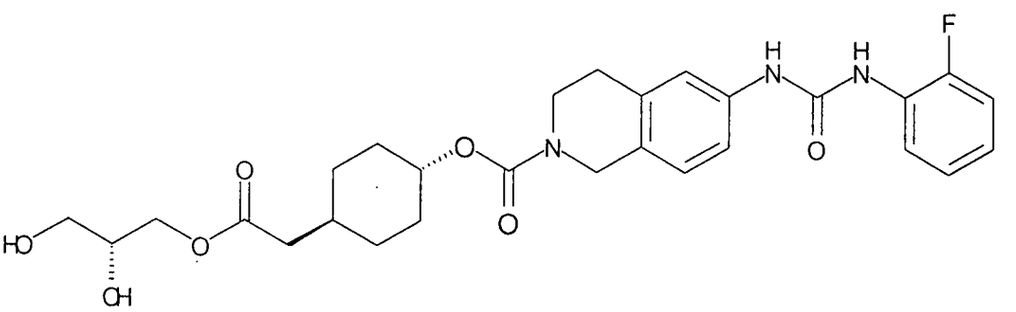
To a mixture of trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (378 mg) obtained in Example 2 and acetonitrile (10 mL), p-toluenesulfonyl chloride (184 mg) and N-methylimidazole (0.19 mL) were added at 0°C. After 30 minutes, (R)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol (0.099 mL) and acetonitrile (2 mL) were added thereto. The reaction mixture was stirred for 30 minutes and then concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate, washed with water and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane/methanol) to obtain ester (404 mg, 86%) as an orange oil. To a mixture of this ester (404 mg) and methanol (6 mL), 1 N hydrochloric acid (1.8 mL) was added. The reaction mixture was stirred overnight and concentrated. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane/methanol) to obtain a yellow solid. This yellow solid was vigorously stirred in isopropyl ether, then collected by filtration,

and then dried under reduced pressure to obtain the title compound (193 mg, 51%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.03 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.2 and 8.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 and 1.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 and 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 and 4.3 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 11.1 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 46) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-((R)-2,3-dihydroxy-propoxycarbonylmethyl)-cyclohexyl ester



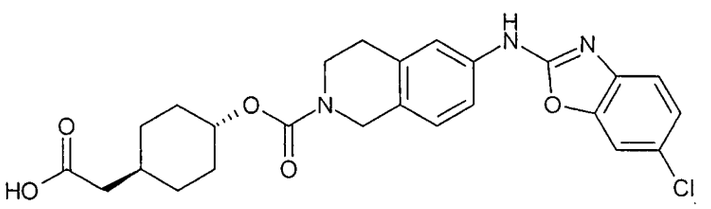
Ester (427 mg, 92%) was obtained as an orange oil in the same way as in (Example 45) from trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-

carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester (378 mg) obtained in Example 2 and (S)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol (0.099 mL). From this ester (427 mg), the title compound (138 mg, 35%) was obtained as a white solid in the same way as in (Example 45).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.05 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 8.4 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 47) trans-6-(6-chloro-benzoxazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(47a) (6-chloro-benzoxazol-2-yl)-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amine hydrochloride

The title compound (845 g, 62%) was obtained as a light brown solid in the same way as in Example (25a)

from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1.00 g) and 2,6-dichlorobenzoxazole (761 mg).

MS (ESI) m/z: 300 $(M + H)^+$.

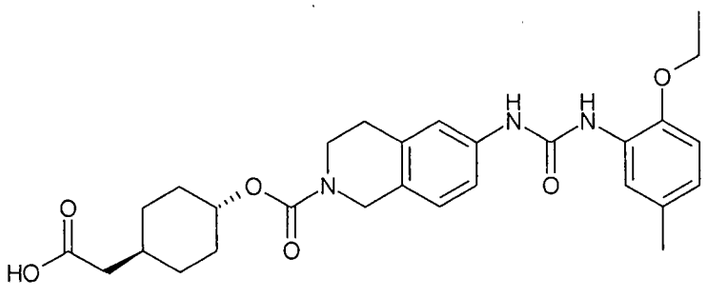
(47b) trans-6-(6-chloro-benzoxazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (104 mg, 74%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (74 mg) obtained in Example (1d) and (6-chloro-benzoxazol-2-yl)-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amine hydrochloride (103 mg) obtained in Example (47a). This methyl ester (79 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (43 mg, 56%) as a white solid.

^1H NMR (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), 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 $(M + H)^+$.

(Example 48) trans-6-[3-(2-ethoxy-5-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(48a) 6-[3-(2-ethoxy-5-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.70 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg) and 2-ethoxy-5-methyl-aniline (605 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 and 2.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 9.3 and 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).

(48b) 1-(2-ethoxy-5-methyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.45 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(2-ethoxy-5-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.70 g) obtained in Example (48a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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 and 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).

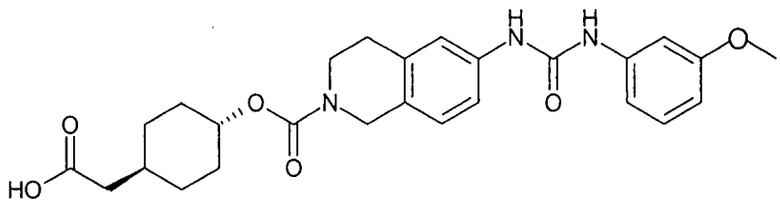
(48c) trans-6-[3-(2-ethoxy-5-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (731 mg, 94%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2-ethoxy-5-methyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (542 mg) obtained in Example (48b). This methyl ester (731 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (602 mg, 85%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (H, 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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 49) trans-6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(49a) 6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.59 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg) and 3-methoxy-phenyl isocyanate (0.63 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.29-7.20 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 6.8 and 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 and 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).

(49b) 1-(3-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.34 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-

1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.59 g) obtained in Example (49a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 2.1 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.2 and 2.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.2 and 8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.2 and 2.0 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.2 and 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).

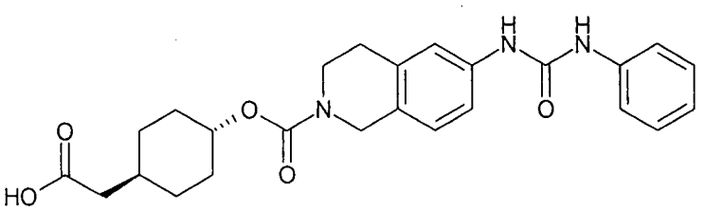
(49c) trans-6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (743 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (500 mg) obtained in Example (49b). This methyl ester (743 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (603 mg, 85%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 1.3 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 7.8 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 50) trans-6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(50a) 6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (261 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (220 mg) and phenyl isocyanate (0.12 mL).
^{1}H NMR (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) 1-phenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (215 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-

isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (261 mg) obtained in Example (50a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.4 and 7.4 Hz), 4.19 (2H, s), 3.37-3.31 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.5 Hz).

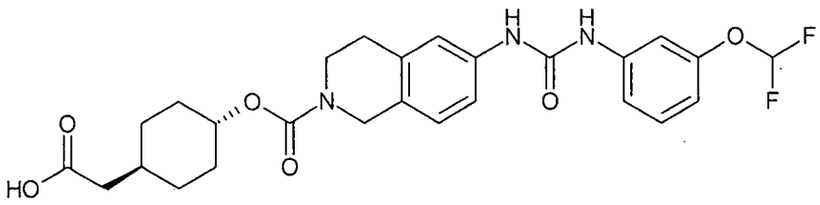
(50c) trans-6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (329 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (171 mg) obtained in Example (1d) and 1-phenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (215 mg) obtained in Example (50b). This methyl ester (329 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (281 mg, 88%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 51) trans-6-[3-(3-difluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(51a) 6-[3-(3-difluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.63 g, 94%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (992 mg) and 3-difluoromethoxy-aniline (0.49 mL).

^{1}H NMR (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 and 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 74.1 and 74.1 Hz), 4.50 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.76 (2H, s), 1.51 (9H, s).

(51b) 1-(3-difluoromethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.35 g, 98%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-difluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.63 g) obtained in Example (51a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.25 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.03 (1H, brs), 7.49 (1H, dd, J = 2.1 and 2.1

Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 74.1 and 74.1 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.2 and 8.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 and 2.4 Hz), 7.19-7.16 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.4 and 2.6 Hz), 4.20 (2H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.1 Hz).

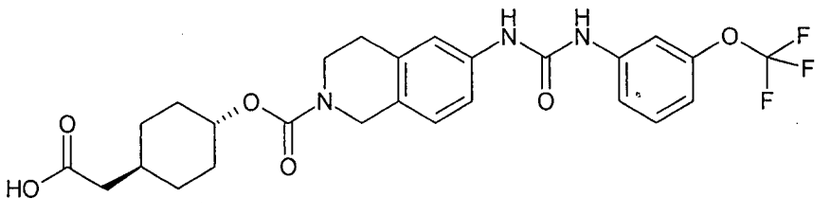
(51c) trans-6-[3-(3-difluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (797 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-difluoromethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (555 mg) obtained in Example (51b). This methyl ester (797 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (619 mg, 80%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 52) trans-6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(52a) 6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.72 g, 95%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (992 mg) and 3-trifluoromethoxy-aniline (0.53 mL).

^{1}H NMR (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).

(52b) 1-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.47 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.72 g) obtained in Example (52a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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

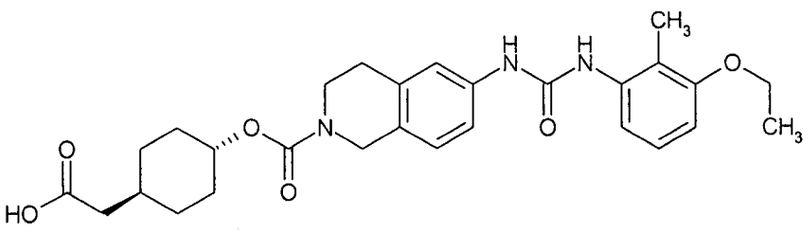
(1H, m), 4.20 (2H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz).

(52c) trans-6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (811 mg, 99%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (582 mg) obtained in Example (52b). This methyl ester (811 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (625 mg, 79%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 7.8 and 1.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 53) trans-6-[3-(3-ethoxy-2-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(53a) 6-[3-(3-ethoxy-2-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.26 g, 78%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (943 mg) and 3-ethoxy-2-methyl-aniline (EP1679308) (576 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.23-7.14 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.1 and 8.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 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) 1-(3-ethoxy-2-methyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.08 g, quantitative yield) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-ethoxy-2-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.26 g) obtained in Example (53a).

^{1}H NMR (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 and 2.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.1 and 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).

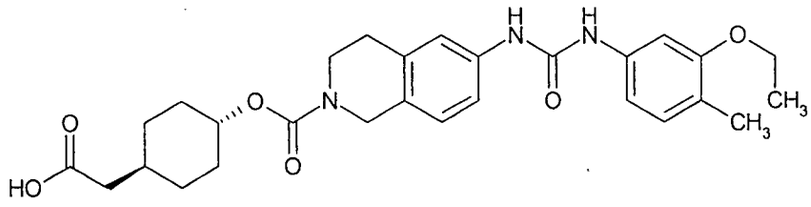
(53c) trans-6-[3-(3-ethoxy-2-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (785 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-ethoxy-2-methyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride obtained in Example (53b). This methyl ester (785 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (665 mg, 87%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 54) trans-6-[3-(3-ethoxy-4-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(54a) 6-[3-(3-ethoxy-4-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.55 g, 96%) was obtained as a pink solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (943 mg) and 3-ethoxy-4-methyl-aniline (Chemische Berichte 1906, 39, 3248.) (574 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(54b) 1-(3-ethoxy-4-methyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.28 g, 98%) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-ethoxy-4-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-

isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.55 g) obtained in Example (54a).

^{1}H NMR (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 and 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 and 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) trans-6-[3-(3-ethoxy-4-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

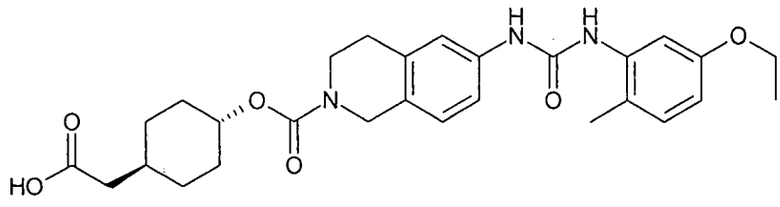
Methyl ester (785 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-ethoxy-4-methyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (543 mg) obtained in Example (54b). This methyl ester (785 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (635 mg, 83%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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,

195

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 $(M + H)^+$.

(Example 55) trans-6-[3-(5-ethoxy-2-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(55a) 6-[3-(5-ethoxy-2-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.60 g, 99%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (943 mg) and 5-ethoxy-2-methyl-aniline (Chemische Berichte 1959, 92, 674.) (581 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 and 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) 1-(5-ethoxy-2-methyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.36 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(5-ethoxy-2-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.60 g) obtained in Example (55a).

^{1}H NMR (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 and 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 and 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).

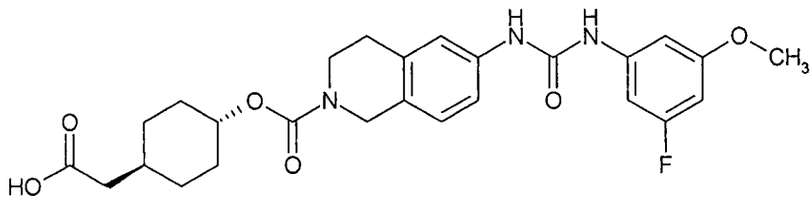
(55c) trans-6-[3-(5-ethoxy-2-methyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (732 mg, 93%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(5-ethoxy-2-methyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (543 mg) obtained in Example (55b). This methyl ester (732 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (579 mg, 81%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 56) trans-6-[3-(3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(56a) 6-[3-(3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (938 mg, 57%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg) and 3-fluoro-5-methoxy-benzoic acid (681 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (742 mg, 94%) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (938 mg) obtained in Example (56a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.38-3.34 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.4 Hz).

(56c) trans-6-[3-(3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

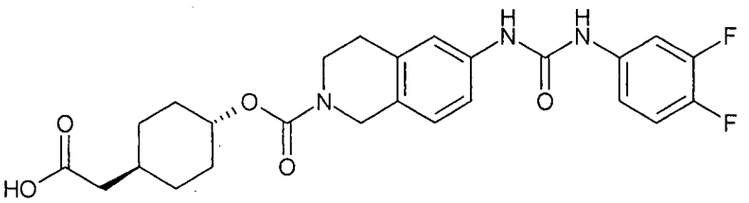
Methyl ester (770 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride obtained in Example (56b). This methyl ester (770 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (630 mg, 84%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 1.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, dt, J = 11.6 and 2.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.42 (1H, dt, J = 10.8 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 57) trans-6-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(57a) 6-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.49 g, 92%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg) and 3,4-difluoro-aniline (516 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(3,4-difluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.25 g, quantitative yield) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.49 g) obtained in Example (57a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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) trans-6-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

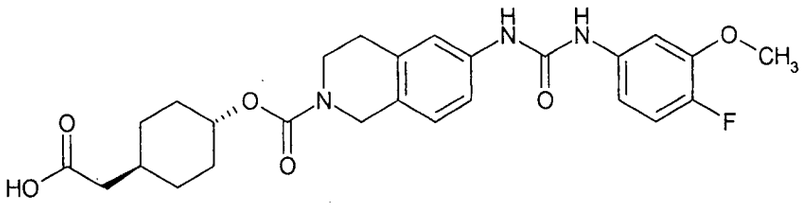
Methyl ester (752 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3,4-difluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (510 mg) obtained in Example (57b). This methyl ester (752 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (678 mg, 93%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 58) trans-6-[3-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(58a) 6-[3-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (614 mg, 48%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (760 mg) and 4-fluoro-3-methoxy-benzoic acid (521 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.31-6.82 (5H, m), 7.00 (1H, dd, J = 9.8 and 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).

(58b) 1-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (507 mg, 98%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-

isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (614 mg) obtained in Example (58a).

^{1}H NMR (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 and 2.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 and 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) trans-6-[3-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

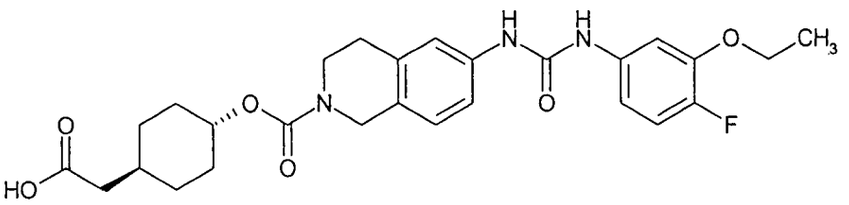
Methyl ester (616 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (289 mg) obtained in Example (1d) and 1-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (422 mg) obtained in Example (58b). This methyl ester (616 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (536 mg, 89%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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);

MS (ESI) m/z: 500 $(M + H)^+$.

(Example 59) trans-6-[3-(3-ethoxy-4-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(59a) 6-[3-(3-ethoxy-4-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (655 mg, 57%) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in Example (22a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (672 mg) and 3-ethoxy-4-fluoro-benzoic acid (J. Med. Chem. 2002, 45, 3112.) (499 mg).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(3-ethoxy-4-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (538 mg, 97%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-ethoxy-4-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (654 mg) obtained in Example (59a).

^{1}H NMR (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 and 2.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.3 and 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).

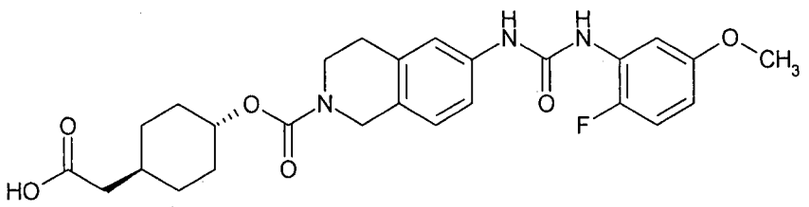
(59c) trans-6-[3-(3-ethoxy-4-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (633 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (289 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-ethoxy-4-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride obtained in Example (59b). This methyl ester (633 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (523 mg, 85%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 2.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.2 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 60) trans-6-[3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(60a) 6-[3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.27 g, 97%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (782 mg) and 2-fluoro-5-methoxy-aniline (EP950657) (445 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.83 (1H, dd, J = 6.7 and 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).

(60b) 1-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.08 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.27 g) obtained in Example (60a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 3.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.6 and 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).

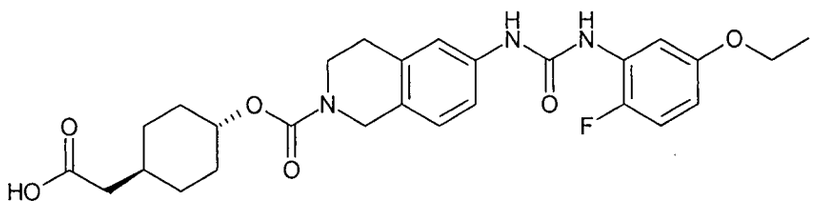
(60c) trans-6-[3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (616 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (289 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (422 mg) obtained in Example (60b). This methyl ester (616 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (507 mg, 85%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.09 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 7.0 and 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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 61) trans-6-[3-(5-ethoxy-2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(61a) 4-ethoxy-1-fluoro-2-nitro-benzene

To a DMF (10 mL) solution of 4-fluoro-3-nitro-phenol (628 mg), sodium hydride (purity: 55% or higher, 209 mg) was added in small portions at room temperature. After 30 minutes, ethyl iodide (0.38 mL) was added thereto at room temperature. After 2 hours, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (hexane/ethyl acetate) to obtain the title compound (685 mg, 93%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.52 (1H, dd, J = 5.9 and 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).

(61b) 5-ethoxy-2-fluoro-phenylamine

4-Ethoxy-1-fluoro-2-nitro-benzene (685 mg) obtained in Example (61a) was reduced in the same way as in Example (1b) to obtain the title compound (498 mg, 87%) as a brown oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.87 (1H, dd, J = 10.8 and 8.8 Hz), 6.33 (1H, dd, J = 7.7 and 3.0 Hz), 6.20 (1H, dt, J = 8.7 and 3.3 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.70 (2H, brs), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(61c) 6-[3-(5-ethoxy-2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.37 g, quantitative yield) was obtained as a slightly purple solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (795 mg) and 5-ethoxy-2-fluoro-aniline (497 mg) obtained in Example (61b).

^{1}H NMR (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) 1-(5-ethoxy-2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.17 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(5-ethoxy-2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.37 g) obtained in Example (61c).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 2.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.4 and 2.1 Hz), 7.15-7.10 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.8 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).

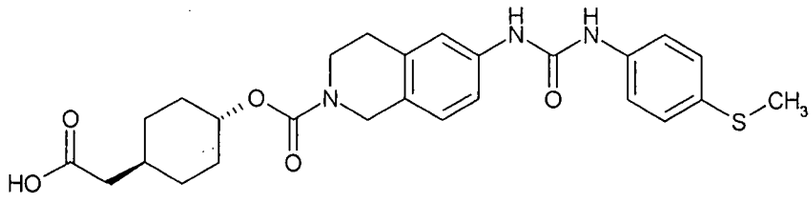
(61e) trans-6-[3-(5-ethoxy-2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (633 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (289 mg) obtained in Example (1d) and 1-(5-ethoxy-2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (438 mg) obtained in Example (61d). This methyl ester (633 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (507 mg, 82%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 6.8 and 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 and 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); MS (ESI) m/z: 514 $(M + H)^+$.

(Example 62) trans-6-[3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(62a) 6-[3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.63 g, 98%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (993 mg) and 4-methylsulfanyl isocyanate (0.67 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(4-methylsulfanyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.38 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.63 g) obtained in Example (62a).

^{1}H NMR (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 and 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).

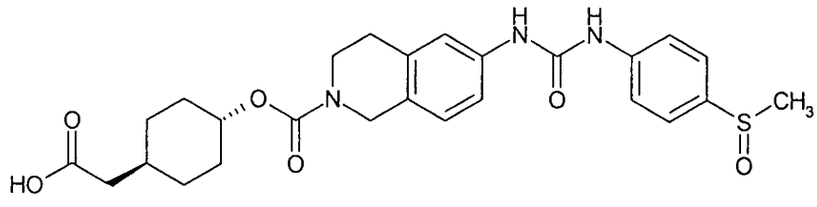
(62c) trans-6-[3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (2.01 g, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (947 mg) obtained in Example (1d) and 1-(4-methylsulfanyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride obtained in Example (62b). This methyl ester (789 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (456 mg, 60%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 63) trans-6-[3-(4-methanesulfinyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(63a) trans-6-[3-(4-methanesulfinyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

To a mixture of trans-6-[3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (1.85 g) obtained as an intermediate in Example (62c) and dichloromethane (20 mL), mCPBA (623 mg) was added at 0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature, diluted with dichloromethane, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and saturated brine, then dried over sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane/methanol=3:1 and then

dichloromethane/methanol=4:1) to obtain the title compound (1.37 g, 72%) as a white solid.

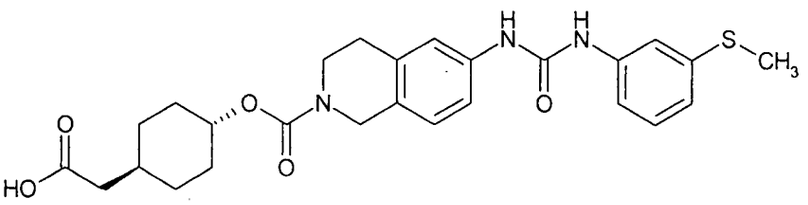
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.14 (1H, brs), 8.87 (1H, brs), 7.66 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (1H, brs), 7.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 3.58 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.71 (3H, s), 2.22 (2H, 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).

(63b) trans-6-[3-(4-methanesulfinyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-[3-(4-Methanesulfinyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (1.37 g) obtained in Example (63a) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (1.22 g, 92%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 64) trans-6-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(64a) 6-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.43 g, 87%) was obtained as a pink solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (983 mg) and 3-methylsulfanyl-phenyl isocyanate (0.66 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33-6.70 (5H, m), 7.31 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, J = 7.8 and 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) 1-(3-methylsulfanyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (566 mg, quantitative yield) was obtained as a gray solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (670 mg) obtained in Example (64a).

^{1}H NMR (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 and 2.0

Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 and 2.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.8 and 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).

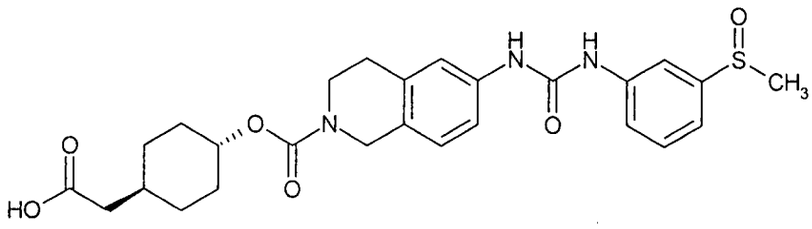
(64c) trans-6-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (818 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (390 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-methylsulfanyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (566 mg) obtained in Example (64b). This methyl ester (251 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (135 mg, 56%) as a cream-colored solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 65) trans-6-[3-(3-methanesulfinyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(65a) trans-6-[3-(3-methanesulfinyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

The title compound (559 mg, 77%) was obtained as a pale pink solid in the same way as in Example (64a) from trans-6-[3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (700 mg) obtained as an intermediate in Example (64c).

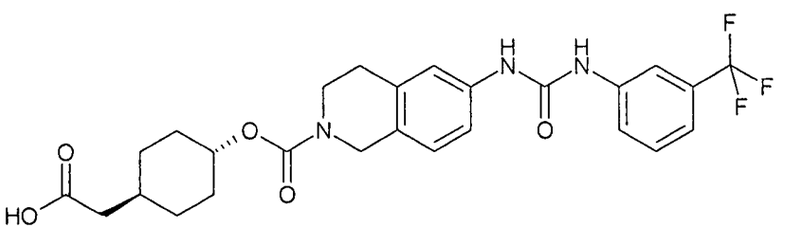
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.13 (1H, brs), 8.82 (1H, brs), 7.90 (1H, dd, J = 2.0 and 2.0 Hz), 7.52-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.59 (3H, s), 3.59-3.55 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.73 (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) trans-6-[3-(3-methanesulfinyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-[3-(3-Methanesulfinyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (559 mg) obtained in Example (65a) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (516 mg, 95%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 66) trans-6-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(66a) 6-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.31 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and 3-trifluoromethyl-phenyl isocyanate (0.50 mL).

^{1}H NMR (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 and 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).

(66b) 1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.12 g, quantitative yield) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.31 g) obtained in Example (66a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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 and 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).

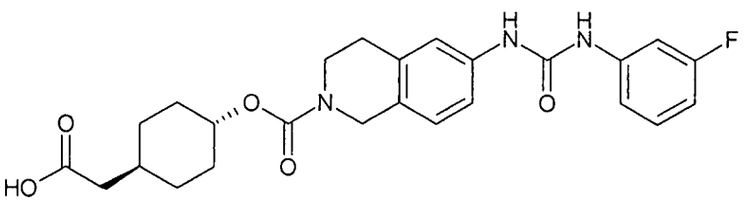
(66c) trans-6-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (640 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (289 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (446 mg) obtained in Example (66b). This methyl ester (640 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (530 mg, 85%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 67) trans-6-[3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(67a) 6-[3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.16 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and 3-fluoro-phenyl isocyanate (0.41 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 and 8.5 Hz), 4.50 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, brs), 1.51 (9H, s)

(67b) 1-(3-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (965 mg, quantitative yield) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.16 g) obtained in Example (67a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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).

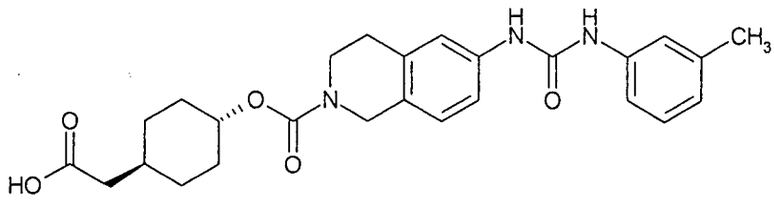
(67c) trans-6-[3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (580 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (289 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (386 mg) obtained in Example (67b). This methyl ester (580 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (500 mg, 89%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.50 (1H, dt, J = 11.8 and 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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 68) trans-6-(3-m-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(68a) 6-(3-m-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.13 g, 99%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and m-tolyl isocyanate (0.45 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.36-6.74 (6H, m), 7.18 (1H, dd, J = 7.7 and 7.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.4 Hz), 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) 1-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-3-m-tolyl-urea hydrochloride

The title compound (918 mg, 97%) was obtained as a pale pink solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-m-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.13 g) obtained in Example (68a).

^{1}H NMR (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 and 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).

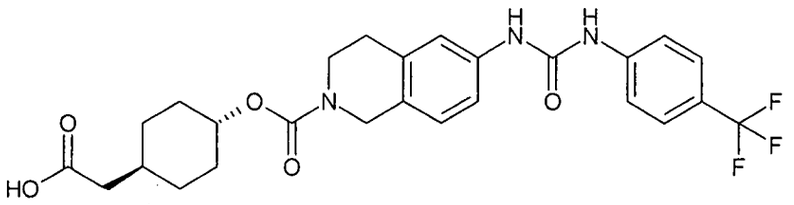
(68c) trans-6-(3-m-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (575 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (289 mg) obtained in Example (1d) and 1-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-3-m-tolyl-urea hydrochloride (381 mg) obtained in Example (68b). This methyl ester (575 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (499 mg, 89%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 69) trans-6-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(69a) 6-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.00 g, 77%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and 4-trifluoromethyl-phenyl isocyanate (0.51 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(69b) 1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (851 mg, 99%) was obtained as a yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.00 g) obtained in Example (69a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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).

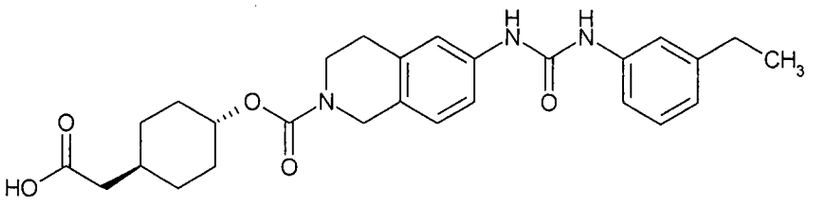
(69c) trans-6-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (800 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (362 mg) obtained in Example (1d) and 1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (558 mg) obtained in Example (69b). This methyl ester (800 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (651 mg, 84%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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);

MS (ESI) m/z: 520 $(M + H)^+$.

(Example 70) trans-6-[3-(3-ethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(70a) 6-[3-(3-ethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.19 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and 3-ethyl-phenyl isocyanate (0.51 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(70b) 1-(3-ethyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (977 mg, 98%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-ethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.19 g) obtained in Example (70a).

^{1}H NMR (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), 7.18 (1H, dd, J = 7.8 and 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.20

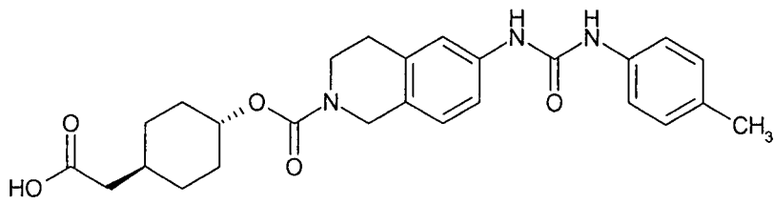
(2H, s), 3.39-3.35 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.57 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz).

(70c) trans-6-[3-(3-ethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (740 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (362 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-ethyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (498 mg) obtained in Example (70b). This methyl ester (740 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (677 mg, 94%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 = 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 $(M + H)^+$.

(Example 71) trans-6-(3-p-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(71a) 6-(3-p-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.14 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and p-tolyl isocyanate (0.45 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-3-p-tolyl-urea hydrochloride

The title compound (921 mg, 97%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-p-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester(1.14 g) obtained in Example (71a).

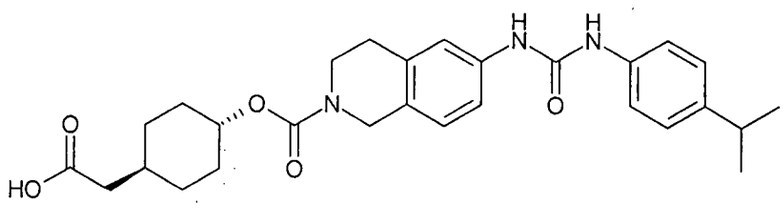
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.07 (1H, brs), 9.02 (1H, s), 8.92 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.5 and 2.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.18 (2H,

s), 3.37-3.31 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.24 (3H, s).

(71c) trans-6-(3-p-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (719 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (362 mg) obtained in Example (1d) and 1-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-3-p-tolyl-urea hydrochloride (477 mg) obtained in Example (71b). This methyl ester (719 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (635 mg, 91%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 72) trans-6-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(72a) 6-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.23 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and 4-isopropyl-phenyl isocyanate (0.58 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(72b) 1-(4-isopropyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.04 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.23 g) obtained in Example (72a).

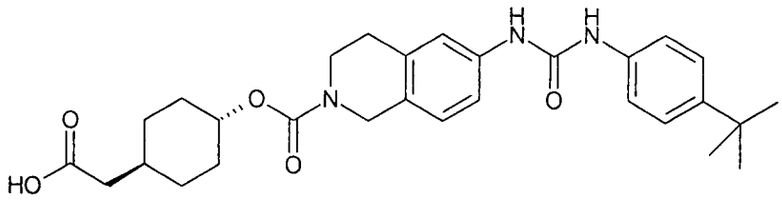
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.11 (1H, brs), 9.00 (1H, s), 8.91 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 and 2.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.19 (2H, s), 3.38-3.34 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.86-2.79 (1H, m), 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz).

(72c) trans-6-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (761 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (362 mg) obtained in Example (1d) and 1-(4-isopropyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (519 mg) obtained in Example (72b). This methyl ester (761 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (640 mg, 87%) as a white solid.

^{1}H NMR (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);
MS (ESI) m/z: 494 $(M + H)^+$.

(Example 73) trans-6-[3-(4-tert-butyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(73a) 6-[3-(4-tert-butyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (635 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (372 mg) and 4-tert-butyl-phenyl isocyanate (0.32 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(4-tert-butyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (539 mg, quantitative yield) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(4-tert-butyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (635 mg) obtained in Example (73a).

^{1}H NMR (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 and 2.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.19 (2H, brs), 3.39-3.36 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.26 (9H, s).

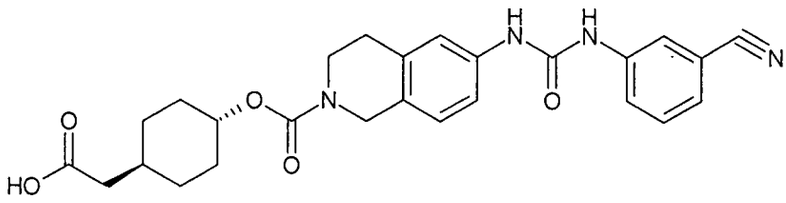
(73c) trans-6-[3-(4-tert-butyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (782 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (361 mg) obtained in Example (1d) and 1-(4-tert-butyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (539 mg) obtained in Example (73b). This methyl ester (782 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (653 mg, 86%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 74) trans-6-[3-(3-cyano-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(74a) 6-[3-(3-cyano-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (785 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (497 mg) and 3-cyano-phenyl isocyanate (346 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.75-6.50 (6H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.8 and 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).

(74b) 1-(3-cyano-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (657 mg, quantitative yield) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-cyano-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (785 mg) obtained in Example (74a).

^{1}H NMR (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 and 2.0 Hz), 7.66-7.63 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.0 and 8.0 Hz), 7.44-7.40 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 8.2 and 2.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.20 (2H, brs), 3.39-3.36 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.3 Hz).

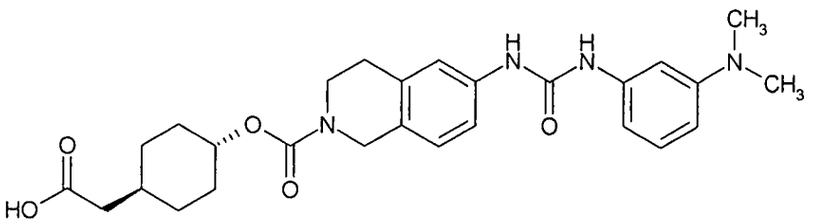
(74c) trans-6-[3-(3-cyano-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (498 mg, 81%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (301 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-cyano-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (411 mg) obtained in Example (74b). This methyl ester (498 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (393 mg, 81%) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 75) trans-6-[3-(3-dimethylamino-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(75a) 6-[3-(3-dimethylamino-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.23 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and 3-dimethylaminoaniline hydrochloride (627 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(3-dimethylamino-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.15 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-dimethylamino-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.23 g) obtained in Example (75a).

^{1}H NMR (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).

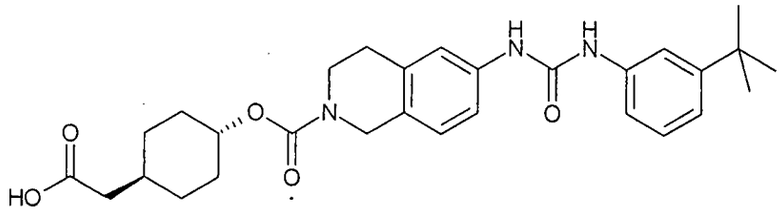
(75c) trans-6-[3-(3-dimethylamino-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (207 mg, 41%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (223 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-dimethylamino-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (383 mg) obtained in Example (75b). This methyl ester (207 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (136 mg, 68%) as a gray solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 76) trans-6-[3-(3-tert-butyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(76a) 6-[3-(3-tert-butyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.24 g, 98%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and 3-tert-butyl-aniline (448 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.36 (1H, dd, J = 1.9 and 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) 1-(3-tert-butyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (1.06 g, quantitative yield) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3-tert-butyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.24 g) obtained in Example (76a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.02 (1H, brs), 8.96 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 2.0 and 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 7.8 and 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).

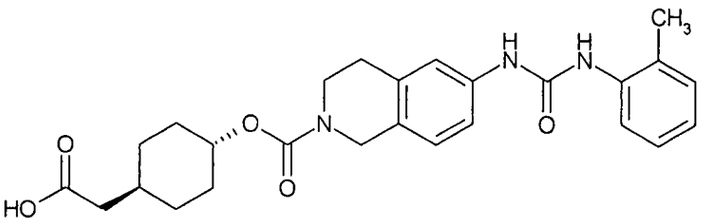
(76c) trans-6-[3-(3-tert-butyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (521 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (223 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3-tert-butyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (359 mg) obtained in Example (76b). This methyl ester (521 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (395 mg, 78%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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);

MS (ESI) m/z: 508 $(M + H)^+$.

(Example 77) trans-6-(3-o-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(77a) 6-(3-o-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.13 g, 99%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and o-tolyl isocyanate (0.45 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-3-o-tolyl-urea hydrochloride

The title compound (938 mg, quantitative yield) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-o-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.13 g) obtained in Example (77a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 2.0 Hz), 7.18-7.12 (3H, m), 6.95 (1H, dd, J = 7.2 and 7.2 Hz),

4.19 (2H, s), 3.38-3.31 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.26 (3H, s).

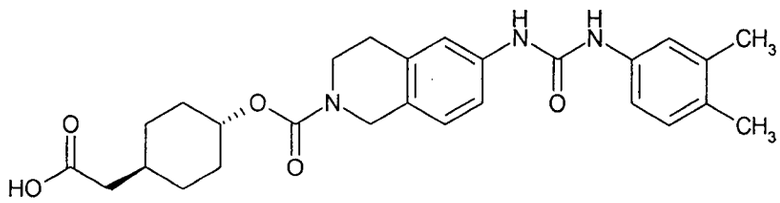
(77c) trans-6-(3-o-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (719 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (309 mg) obtained in Example (1d) and 1-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-3-o-tolyl-urea hydrochloride (476 mg) obtained in Example (77b). This methyl ester (719 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (638 mg, 91%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 78) trans-6-[3-(3,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(78a) 6-[3-(3,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.19 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and 3,4-dimethyl-phenyl isocyanate (0.50 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33-6.74 (5H, m), 7.12 (1H, brs), 7.08 (1H, dd, J = 6.5 and 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) 1-(3,4-dimethyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (993 mg, quantitative yield) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(3,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.19 g) obtained in Example (78a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 2.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.17

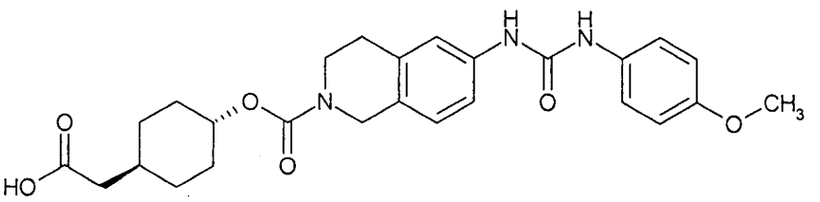
(1H, dd, J = 8.2 and 2.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.19 (2H, s), 3.37-3.31 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.18 (3H, s), 2.15 (3H, s).

(78c) trans-6-[3-(3,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (740 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (309 mg) obtained in Example (1d) and 1-(3,4-dimethyl-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (498 mg) obtained in Example (78b). This methyl ester (740 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (619 mg, 86%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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); MS (ESI) m/z: 480 $(M + H)^+$.

(Example 79) trans-6-[3-(4-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(79a) 6-[3-(4-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (747 mg, 94%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (497 mg) and 4-methoxy-phenyl isocyanate (0.31 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(4-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (621 mg, 99%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(4-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (747 mg) obtained in Example (79a).

^{1}H NMR (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

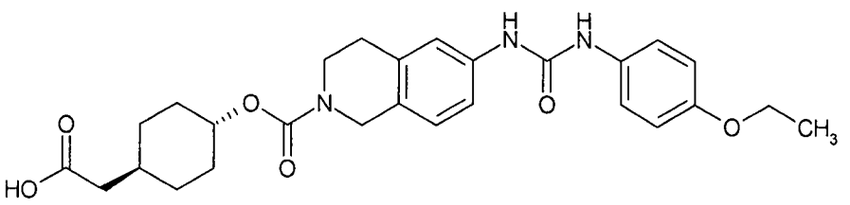
= 9.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.4 and 2.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.16 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.35-3.31 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 6.2 Hz).

(79c) trans-6-[3-(4-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (407 mg, 82%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (206 mg) obtained in Example (1d) and 1-(4-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (333 mg) obtained in Example (79b). This methyl ester (407 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (378 mg, 96%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 80) trans-6-[3-(4-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(80a) 6-[3-(4-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (798 mg, 97%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (497 mg) and 4-ethoxy-phenyl isocyanate (0.35 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(4-ethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (674 mg, quantitative yield) was obtained as an off-white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(4-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (798 mg) obtained in Example (80a).

^{1}H NMR (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 and 1.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.16 (2H,

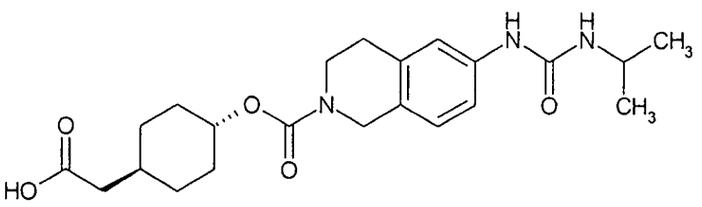
t, J = 4.1 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.41-3.31 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.28 (3H, t, J = 6.8 Hz).

(80c) trans-6-[3-(4-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (488 mg, 96%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (206 mg) obtained in Example (1d) and 1-(4-ethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (347 mg) obtained in Example (80b). This methyl ester (488 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (410 mg, 87%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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);
MS (ESI) m/z: 496 $(M + H)^+$.

(Example 81) trans-6-(3-isopropyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(81a) 6-(3-isopropyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (604 mg, 91%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (496 mg) and isopropyl isocyanate (0.17 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (488 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-isopropyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (604 mg) obtained in Example (81a).

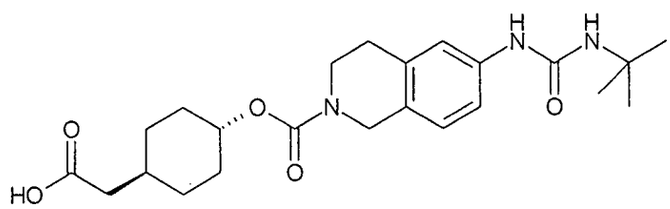
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.27 (1H, brs), 8.66 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4 and 2.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.77 (1H, brs), 4.15 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.76-3.70 (1H, m), 3.35-3.30 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.08 (6H, d, J = 6.7 Hz).

(81c) trans-6-(3-isopropyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (455 mg, 88%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (289 mg) obtained in Example (1d) and 1-isopropyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (324 mg) obtained in Example (81b). This methyl ester (455 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (383 mg, 87%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 82) trans-6-(3-tert-butyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(82a) 6-(3-tert-butyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (434 mg, 63%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (496 mg) and tert-butylamine (0.21 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(82b) 1-tert-butyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (354 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-tert-butyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (434 mg) obtained in Example (82a).

^{1}H NMR (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 and 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) trans-6-(3-tert-butyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

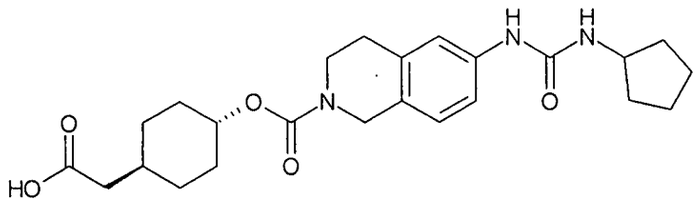
Methyl ester (557 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (301 mg)

obtained in Example (1d) and 1-tert-butyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (354 mg) obtained in Example (82b). This methyl ester (557 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (451 mg, 84%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 83) trans-6-(3-cyclopentyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(83a) 6-(3-cyclopentyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (601 mg, 84%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (496 mg) and aminocyclopentane (0.20 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(83b) 1-cyclopentyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (493 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-cyclopentyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (600 mg) obtained in Example (83a).

^{1}H NMR (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 and 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) trans-6-(3-cyclopentyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

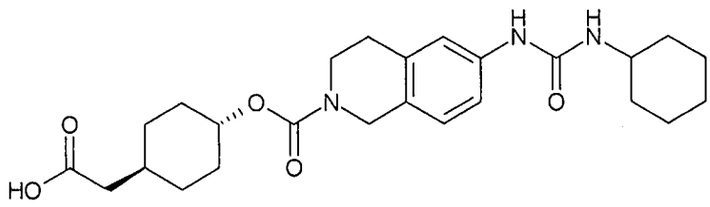
Methyl ester (553 mg, 97%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (301 mg) obtained in Example (1d) and 1-cyclopentyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (369 mg) obtained in Example (83b). This methyl ester (553 mg) was hydrolyzed in the

same way as in Example 2 to obtain the title compound (448 mg, 84%) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (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);

MS (ESI) m/z: 444 $(M + H)^+$.

(Example 84) trans-6-(3-cyclohexyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(84a) 6-(3-isopropyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (1.14 g, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (26a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (745 mg) and cyclohexyl isocyanate (0.46 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-cyclohexyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (929 mg, quantitative yield) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-cyclohexyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.12 g) obtained in Example (84a).

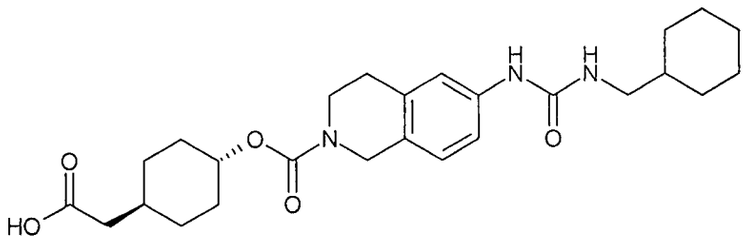
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.26 (1H, brs), 8.69 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4 and 2.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.12 (1H, brs), 4.14 (2H, s), 3.47-3.42 (2H, m), 3.35-3.30 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.79-1.76 (2H, m), 1.69-1.64 (2H, m), 1.54-1.51 (1H, m), 1.34-1.25 (2H, m), 1.22-1.11 (2H, m).

(84c) trans-6-(3-cyclohexyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (656 mg, 93%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (309 mg) obtained in Example (1d) and 1-cyclohexyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (464 mg) obtained in Example (84b). This methyl ester (656 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (553 mg, 87%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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);
MS (ESI) m/z: 458 $(M + H)^+$.

(Example 85) trans-6-(3-cyclohexylmethyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(85a) 6-(3-cyclohexylmethyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (774 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (28a) from 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (496 mg) and cyclohexylmethylamine (0.26 mL).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(85b) 1-cyclohexylmethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (540 g, 83%) was obtained as a pink solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-cyclohexylmethyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (774 mg) obtained in Example (85a).

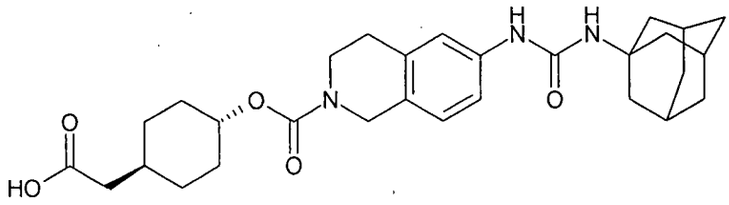
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.15 (1H, brs), 8.68 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.2 and 2.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.36 (1H, brs), 4.15-4.40 (1H, m), 4.12 (2H, s), 3.36-3.31 (2H, m), 2.92 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.69-1.61 (5H, m), 1.39-1.33 (1H, m), 1.23-1.10 (4H, m), 0.93-0.84 (2H, m).

(85c) trans-6-(3-cyclohexylmethyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (679 mg, 84%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (344 mg) obtained in Example (1d) and 1-cyclohexylmethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (539 mg) obtained in Example (85b). This methyl ester (679 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (634 mg, 96%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 86) trans-6-(3-adamantan-1-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(86a) 6-(3-adamantan-1-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (780 mg, 92%) was obtained as a white solid in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (827 mg) obtained in Example (24a) and 1-aminoadamantane (303 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 2.00 (4H, brs), 1.68 (5H, brs), 1.58 (2H, brs), 1.49 (2H, s).

(86b) 1-adamantan-1-yl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (663 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-(3-adamantan-1-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (780 mg) obtained in Example (86a).

^{1}H NMR (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 and 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 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).

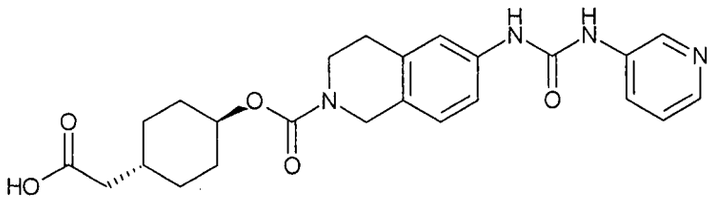
(86c) trans-6-(3-adamantan-1-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (895 mg, 93%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (378 mg) obtained in Example (1d) and 1-adamantan-1-yl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (663 mg) obtained in Example (86b). This methyl ester (895 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (841 mg, 97%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 87) trans-6-(3-pyridin-3-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(87a) 6-(3-pyridin-3-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (448 mg, quantitative yield) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (500 mg) obtained in Example (24a) and 3-aminopyridine (150 mg).

^{1}H NMR (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) trans-6-(3-pyridin-3-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

Amine was obtained in the same way as in Example (22b) from 6-(3-pyridin-3-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (450 mg) obtained in Example (87a). From this amine (250 mg) and trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (200 mg) obtained in Example (1d), the title compound (277 mg, 73%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (1e).

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

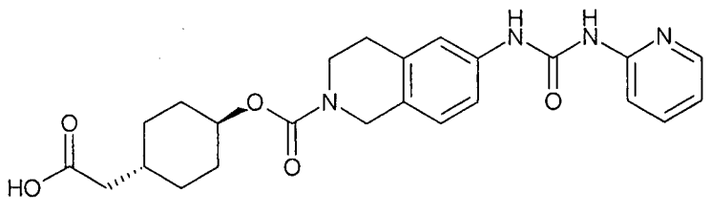
(87c) trans-6-(3-pyridin-3-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-(3-Pyridin-3-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (280 mg) obtained in (Example (87b) was hydrolyzed in the same way as in

Example 2 to obtain the title compound (186 mg, 67%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 (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 $(M + H)^+$.

(Example 88) trans-6-(3-pyridin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(88a) 6-(3-pyridin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (395 mg, 89%) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (500 mg) obtained in Example (24a) and 2-aminopyridine (150 mg).

^{1}H NMR (DMSO-d6, 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) trans-6-(3-pyridin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

Amine (408 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (22b) from 6-(3-pyridin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (400 mg) obtained in Example (88a). From this amine (280 mg) and trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (200 mg) obtained in Example (1d), the title compound (168 mg, 39%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (1e).

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

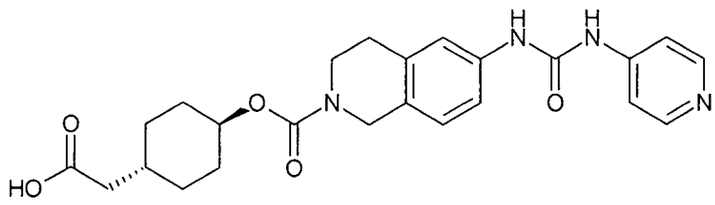
(88c) trans-6-(3-pyridin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (170 mg) obtained in Example (88b) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (121 mg, 74%) as a white solid.

^1H NMR (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 (2 H, m);

MS (FAB) m/z: 453 $(M + H)^+$.

(Example 89) trans-6-(3-pyridin-4-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(89a) 6-(3-pyridin-4-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (380 mg, 85%) was obtained as a pale yellow solid in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (500 mg) obtained in Example (24a) and 4-aminopyridine (150 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d6, 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) trans-6-(3-pyridin-4-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

Amine (324 mg, 95%) was obtained in the same way as in Example (22b) from 6-(3-pyridin-4-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (380 mg) obtained in Example (89a). From this amine (350 mg) and trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (180 mg) obtained in Example (1d), the

title compound (346 mg, 72%) was obtained in the same way as in Example (1e).

^{1}H NMR (DMSO-d6, 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 $(M + H)^+$.

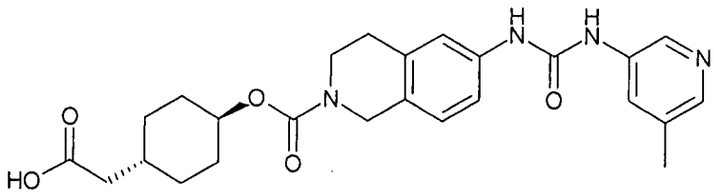
(89c) trans-6-(3-pyridin-4-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-(3-Pyridin-4-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (350 mg) obtained in Example (89b) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (323 mg, 96%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 90) trans-6-[3-(5-methyl-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(90a) 6-[3-(5-methyl-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (446 mg, 96%) was obtained in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (500 mg) obtained in Example (24a) and 5-methyl-pyridin-3-ylamine (130 mg).

^{1}H NMR (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) trans-6-[3-(5-methyl-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

Amine (386 mg, 93%) was obtained in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(5-methyl-pyridin-3-yl)-

ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (450 mg) obtained in Example (90a). From this amine (420 mg) and trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (200 mg) obtained in Example (1d), the title compound (406 mg, 72%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (1e).

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

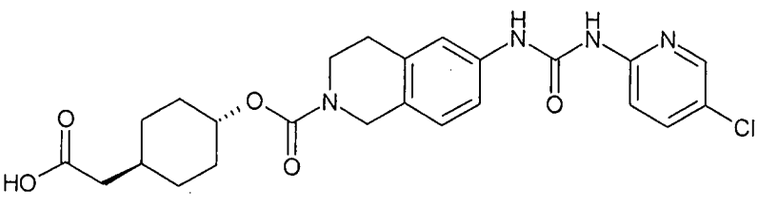
(90c) trans-6-[3-(5-methyl-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-[3-(5-Methyl-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (410 mg) obtained in Example (90b) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (342 mg, 87%) as a white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d6, 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 $(M + H)^+$.

(Example 91) trans-6-[3-(5-chloro-pyridin-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(91a) 6-[3-(5-chloro-pyridin-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (350 mg, 90%) was obtained in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (400 mg) obtained in Example (24a) and 2-amino-3-chloropyridine (124 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 (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) 1-(5-chloro-pyridin-2-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (325 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(5-chloro-pyridin-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (350 mg) obtained in Example (91a).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.20-9.08 (1H, m), 8.46 (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) trans-6-[3-(5-chloro-pyridin-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

The title compound (336 mg, 70%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (1e) from 1-(5-chloro-pyridin-2-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (325 mg) obtained in Example (91b) and trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (231 mg) obtained in Example (1d).

^{1}H NMR (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), 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).

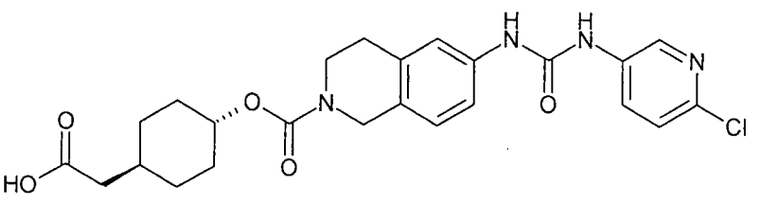
(91d) trans-6-[3-(5-chloro-pyridin-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-[3-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (371 mg) obtained in Example (91c) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (38 mg, 10%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + Na)^+$.

(Example 92) trans-6-[3-(6-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(92a) 6-[3-(6-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (430 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (400 mg) obtained in Example (24a) and 6-chloro-pyridin-3-ylamine (124 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(92b) 1-(6-chloro-pyridin-3-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (287 mg, 87%) was obtained in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(6-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (400 mg) obtained in Example (92a). ^{1}H NMR (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) trans-6-[3-(6-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

The title compound (239 mg, 56%) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1e) from 1-(6-chloro-pyridin-3-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-

isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (287 mg) obtained in Example (92b) and trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (172 mg) obtained in Example (1d).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

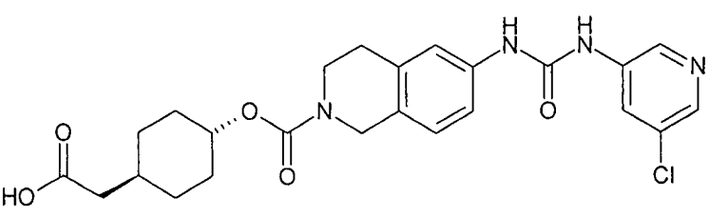
(92d) trans-6-[3-(6-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-[3-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (371 mg) obtained in Example (92c) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (141 mg, 38%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + Na)^+$.

(Example 93) trans-6-[3-(5-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(93a) 6-[3-(5-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (183 mg, 47%) was obtained in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (400 mg) obtained in Example (24a) and 5-chloro-pyridin-3-ylamine (124 mg). ^{1}H NMR (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).

(93b) trans-6-[3-(5-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

Amine (167 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(5-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (183 mg) obtained in Example (93a). From this amine (167 mg) and trans-(4-

hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (121 mg) obtained in Example (1d), the title compound (220 mg, 88%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (1e).

^{1}H NMR (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).

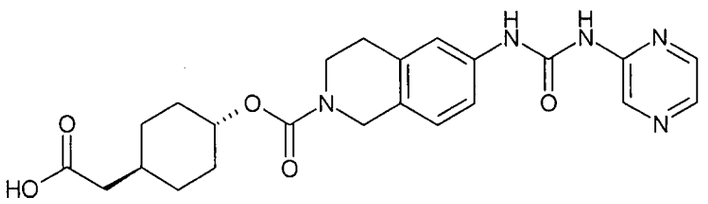
(93c) trans-6-[3-(5-chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-[3-(5-Chloro-pyridin-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (167 mg) obtained in Example (93b) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (220 mg, 88%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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);

MS (FAB) m/z: 525 $(M + K)^+$.

(Example 94) trans-6-(3-pyrazin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(94a) 6-(3-pyrazin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (125 mg, 35%) was obtained as a white solid in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (400 mg) obtained in Example (24a) and pyrazin-2-ylamine (92 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(94b) 1-pyrazin-2-yl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (95 mg, 99%) was obtained in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(5-chloro-pyridin-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (125 mg) obtained in Example (94a). ^{1}H NMR (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), 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) trans-6-(3-pyrazin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester

The title compound (131 mg, 90%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (1e) from 1-pyrazin-2-yl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (95 mg) obtained in Example (94b) and trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (75 mg) obtained in Example (1d).

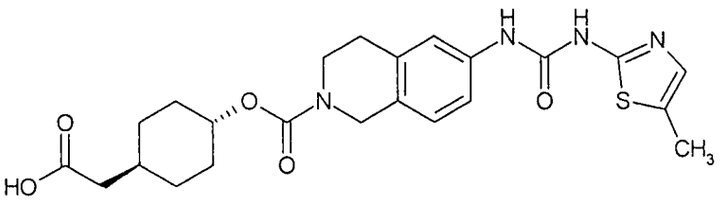
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 10.99 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = 12.9 Hz), 7.28-7.47 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.64-4.50 (4H, m), 3.65 (3H, s), 3.58-3.45 (1H, m), 2.83 (1H, s), 2.25-2.15 (2H, m), 2.07-1.91 (2H, m), 1.83-1.70 (3H, m), 1.44-1.21 (2H, m), 1.16-0.97 (2H, m).

(94d) trans-6-(3-pyrazin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-(3-Pyrazin-2-yl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethylcyclohexyl ester (131 mg) obtained in Example (94c) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (120 mg, 25%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 95) trans-6-[3-(5-methyl-thiazol-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(95a) 6-[3-(5-methyl-thiazol-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (561 mg, 96%) was obtained as an off-white solid in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (620 mg) obtained in Example (24a) and 5-methyl-thiazol-2-ylamine (171 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) 1-(5-methyl-thiazol-2-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (468 mg, quantitative yield) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(5-methyl-thiazol-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (561 mg) obtained in Example (95a).

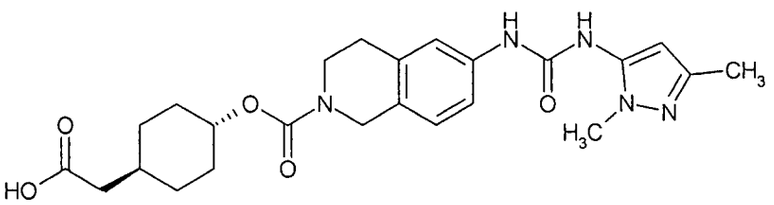
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.74 (1H, s), 9.30 (1H, brs), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.5 and 2.1 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.1 Hz), 5.23 (1H, brs), 4.20 (2H, t, J = 4.1 Hz), 3.38-3.33 (2H, m), 3.00 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.32 (3H, s).

(95c) trans-6-[3-(5-methyl-thiazol-2-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

Methyl ester (564 mg, 81%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (344 mg) obtained in Example (1d) and 1-(5-methyl-thiazol-2-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (468 mg) obtained in Example (95b). This methyl ester (564 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (249 mg, 46%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 96) trans-6-[3-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(96a) 6-[3-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (413 mg, 71%) was obtained as a white solid in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (620 mg) obtained in Example (24a) and 2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylamine (166 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 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) 1-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (343 mg, quantitative yield) was obtained as a yellow solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (412 mg) obtained in Example (96a).

^{1}H NMR (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 and 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) trans-6-[3-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

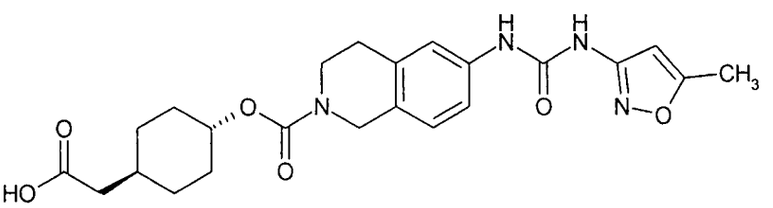
Methyl ester (514 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (256 mg) obtained in Example (1d) and 1-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (342 mg) obtained in Example (96b). This methyl ester (514 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2

to obtain the title compound (360 mg, 72%) as a pale pink solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

(Example 97) trans-6-[3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(97a) 6-[3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound (143 mg, 26%) was obtained as a white solid in the same way as in (Example 24b) from 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (620 mg) obtained in Example (24a) and 5-methyl-isoxazol-3-ylamine (147 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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)

(97b) 1-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride

The title compound (110 mg, 93%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-[3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (143 mg) obtained in Example (97a).

^{1}H NMR (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) trans-6-[3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

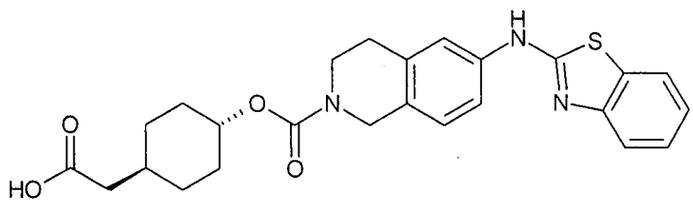
Methyl ester (167 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (86 mg) obtained in Example (1d) and 1-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (110 mg) obtained in Example (97b). This methyl ester (167 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2

to obtain the title compound (143 mg, 88%) as an off-white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 98) trans-6-(benzothiazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester



(98a) 6-(benzothiazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A toluene solution of 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (248 mg), 2-chlorobenzothiazole (186 mg), palladium acetate (22 mg), cesium carbonate (651 mg), and Xanphos (58 mg) was stirred at 120°C for 1 hour under microwave irradiation. The reaction solution was purified by column chromatography to obtain the title compound (381 mg, quantitative yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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) benzothiazol-2-yl-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amine hydrochloride

The title compound (124 mg, 66%) was obtained as a white solid in the same way as in Example (22b) from 6-(benzothiazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (270 mg) obtained in Example (98a).

^{1}H NMR (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) trans-6-(benzothiazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethyl-cyclohexyl ester

The title compound (168 mg, 80%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (74 mg) obtained in Example (1d) and benzothiazol-2-yl-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amine hydrochloride (124 mg) obtained in Example (98b).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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),

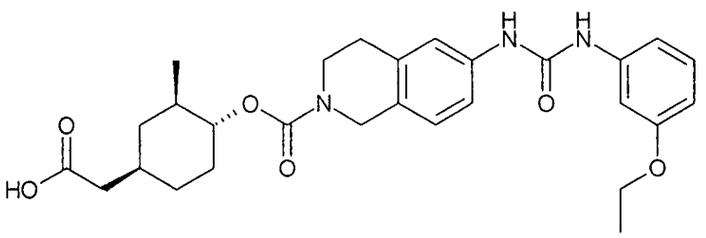
4.66-4.52 (3H, m), 3.65 (3H, s), 3.57-3.50 (2H, m), 2.81 (2H, s), 2.23-2.16 (2H, m), 2.06-1.92 (2H, m), 1.82-1.69 (3H, m), 1.44-1.22 (2H, m), 1.16-0.99 (2H, m).

(98d) trans-6-(benzothiazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester

trans-6-(Benzothiazol-2-ylamino)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-methoxycarbonylmethyl-cyclohexyl ester (168 mg) obtained in Example (98c) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (8 mg, 5%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 7.80-7.76 (1H, m), 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).

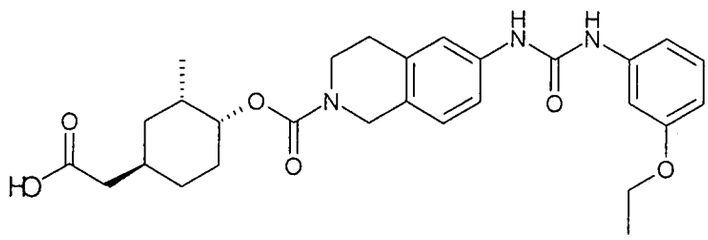
(Example 99) 6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester



Methyl ester (174 mg) was obtained in the same way as in Example (1e) from (t-4-hydroxy-t-3-methyl-

cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl ester (94 mg) obtained in Example (16a) and 1-(3-ethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (94 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (117 g, 85%, two steps) as a white solid. ^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

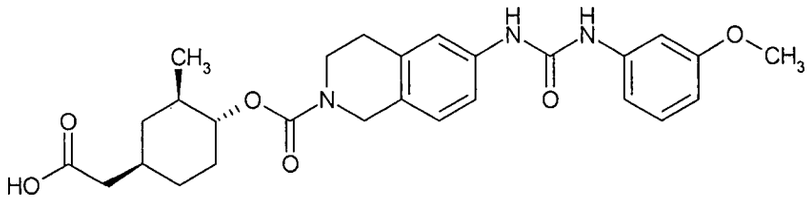
(Example 100) 6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-c-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester



Methyl ester (155 mg, quantitative yield) was obtained in the same way as in Example (1e) from (t-4-hydroxy-t-3-methyl-cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl

ester (83 mg) obtained in Example (14g) and 1-(3-ethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (119 mg). This methyl ester was hydrolyzed in the same way as in Example 2. MS (ESI) m/z: 510 $(M + H)^+$.

(Example 101) 6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-t-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester

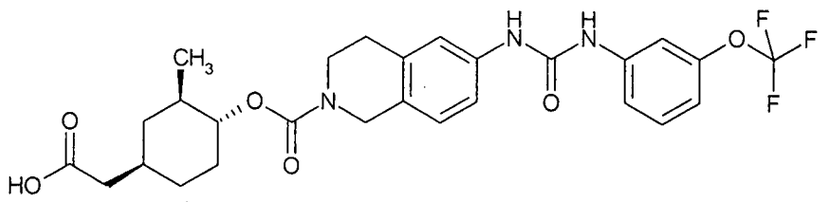


Methyl ester (496 mg) was obtained in the same way as in Example (1e) from (t-4-hydroxy-t-3-methyl-cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl ester (261 mg) obtained in Example (16a) and 1-(3-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (333 mg) obtained in Example (49b). This methyl ester was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (438 mg, 91%, two steps) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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);

MS (ESI) m/z: 496 $(M + H)^+$.

(Example 102) 6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid t-4-carboxymethyl-c-2-methyl-r-1-cyclohexyl ester



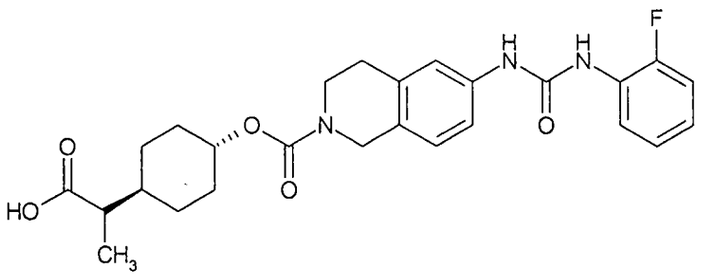
Methyl ester (553 mg) was obtained in the same way as in Example (1e) from (t-4-hydroxy-t-3-methyl-cyclohexyl)-r-1-acetic acid methyl ester (261 mg) obtained in Example (16a) and 1-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (387 mg) obtained in Example (52b). This methyl ester was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (477 mg, 88%, two steps) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 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, 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 $(M + H)^+$.

(Example 103) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(1-carboxy-ethyl)-cyclohexyl ester



(103a) 2-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidene)-propionic acid ethyl ester

The title compound (7.01 g, 86%) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1a) from triethyl phosphonopropanate (8.0 mL) and 1,4-cyclohexanedione monoethylene ketal (5.28 g).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 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) 2-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-propionic acid ethyl ester

The title compound (6.94 g, 98%) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1b) from 2-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidene)-propionic acid ethyl ester (7.01 g) obtained in Example (103a).

^{1}H NMR (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) 2-(4-oxo-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester

The title compound (5.99 g, quantitative yield) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1c) from 2-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-propionic acid ethyl ester (6.94 g) obtained in Example (103b).

^{1}H NMR (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) trans-2-(4-hydroxy-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester

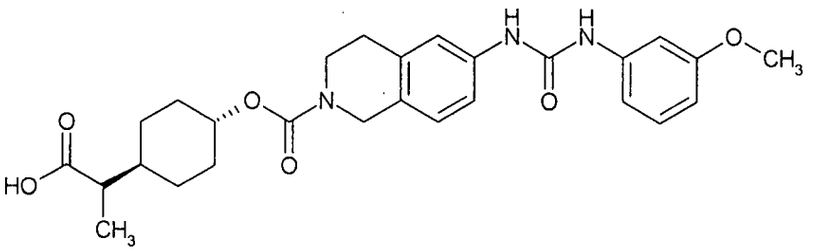
The title compound (762 mg, 44%) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (1d) from 2-(4-oxo-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester (1.70 g) obtained in Example (103c).

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(103e) trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(1-carboxy-ethyl)-cyclohexyl ester

Methyl ester (88 mg, 55%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-2-(4-hydroxy-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester (81 mg) obtained in Example (103d) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (100 mg). This methyl ester (88 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (35 mg, 42%) as a white solid.
^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

Example (104) trans-6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(1-carboxy-ethyl)-cyclohexyl ester

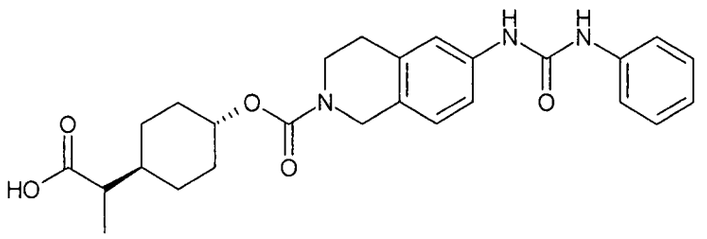


Methyl ester (331 mg, 79%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-2-(4-hydroxy-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester (180 mg) obtained in Example (103d) and 1-(3-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (267 mg) obtained in Example (49b). This methyl ester (331 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (249 mg, 79%) as an off-white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 4.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.2 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 105) trans-6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-(1-carboxy-ethyl)-cyclohexyl ester

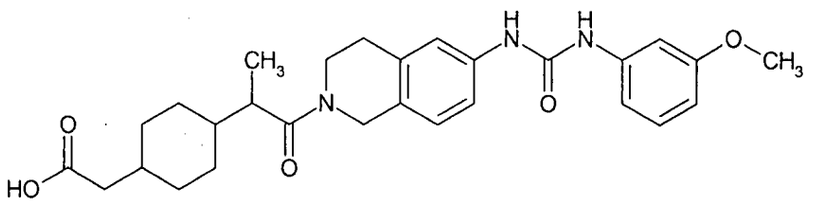


Methyl ester (338 mg, 86%) was obtained in the same way as in Example (1e) from trans-2-(4-hydroxy-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester (180 mg) obtained in Example (103d) and 1-phenyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (243 mg) obtained in Example (50b). This methyl ester (338 mg) was hydrolyzed with an aqueous sodium hydroxide solution in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (204 mg, 64%) as an off-white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 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 and 8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.4 and 4.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.4 and 7.5 Hz), 4.49-4.44 (3H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.75 (2H, t, J = 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 $(M + H)^+$.

(Example 106) [4-(2-{6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-1-methyl-2-oxy-ethyl)-cyclohexyl]-acetic acid



(106a) 2-(4-tert-butoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester

Olefin (6.16 g) was obtained in the same way as in Example (1d) from 2-(4-oxo-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester (4.13 g) obtained in Example (103c) and tert-butyl diethyl phosphonoacetate (4.99 g). This olefin (6.16 g) was reduced in the same way as in Example (1b) to obtain the title compound (4.17 g, 49%, two steps) as a colorless oil.

^{1}H NMR (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);

MS (FAB) m/z: 299 $(M + H)^+$.

(106b) 2-(4-tert-butoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-propionic acid

2-(4-Tert-butoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester (2.46 g) obtained in Example (106a) was hydrolyzed with 1 N NaOH in the same way as in (Example

2) to obtain the title compound (1.72 g, 78%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

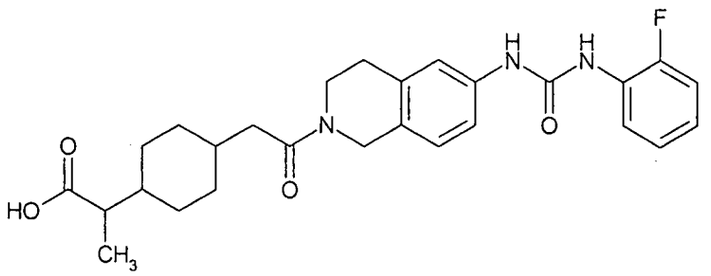
(106c) [4-(2-{6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-1-methyl-2-oxy-ethyl)-cyclohexyl]-acetic acid

Methyl ester (340 mg, 49%) was obtained in the same way as in Example 40 from 2-(4-tert-butoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-propionic acid (343 mg) obtained in Example (106b) and 1-(3-methoxy-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (425 mg) obtained in Example (49b). This methyl ester (340 mg) was treated in the same way as in Example (22b) and then hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (148 mg, 48%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 $(M + H)^+$.

(Example 107) 2-[4-(2-{6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-2-oxo-ethyl)-cyclohexyl]-propionic acid



(107a) 2-(4-carbonylmethyl-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester

The title compound (1.53 g, quantitative yield) was obtained as a colorless oil in the same way as in Example (22b) from 2-(4-tert-butoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester (1.68 g) obtained in Example (106a).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 $(M)^+$.

(107b) [4-(2-{6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-1-methyl-2-oxy-ethyl)-cyclohexyl]-acetic acid

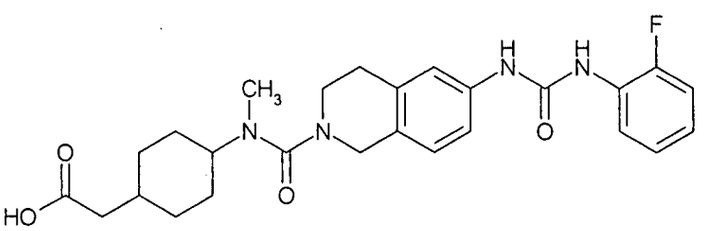
Methyl ester (304 mg, 82%) was obtained in the same way as in Example 40 from 2-(4-carbonylmethyl-cyclohexyl)-propionic acid ethyl ester (177 mg) obtained in Example (107a) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-

tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (236 mg). This methyl ester (304 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (139 mg, 49%) as a white solid.

^{1}H NMR (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 and 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 $(M + H)^+$.

(Example 108) [4-({6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl}-methyl-amino)-cyclohexyl]-acetic acid



(108a) (4-methylamino-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester

To a tetrahydrofuran (60 mL) solution of (4-oxo-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (2.14 g) obtained in Example (1c), methylamine (2.0 M tetrahydrofuran solution, 12.5 mL), acetic acid (0.72 mL), and sodium triacetoxyhydroborate (2.67 g) were added at room

temperature. After 4 hours, the reaction mixture was diluted with saturated sodium bicarbonate (100 mL). The organic solvent was removed under reduced pressure. The aqueous mixture was subjected to extraction with dichloromethane (×3). The dichloromethane layer was dried over sodium sulfate and then concentrated. The residue was purified by column chromatography (NH silica gel, dichloromethane/methanol) to obtain the title compound (822 mg, 35%) as a brown oil.

^{1}H NMR (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) [4-({6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl}-methyl-amino)-cyclohexyl]-acetic acid

Methyl ester (322 mg, 88%) was obtained in the same way as in Example (1e) from (4-methylamino-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester (190 mg) obtained in Example (108a) and 1-(2-fluoro-phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-urea hydrochloride (WO2006004200 A1) (238 mg). This methyl ester (322 mg) was hydrolyzed in the same way as in Example 2 to obtain the title compound (149 mg, 48%) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.0 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.8 and 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 $(M + H)^+$.

(Test Example 1)

(1) Preparation of DGAT1 enzyme

DGAT1 enzyme was prepared and stored according to the method described in US2007/0249620.

(2) DGAT1 inhibitory activity test

A reaction solution having the following composition was incubated at room temperature (23°C) for 30 minutes: 175 mM Tris-HCl (pH 8.0), 8 mM $MgCl_2$, 1 mg/ml BSA, 0.3 mM 1,2-dioleoyl-sn-glycerol (10-fold concentration of EtOH solution, 10% added), 10 μM [^{14}C]-oleoyl-CoA (approximately 50 mCi/mmol), 0.5% triton X-100, the DGAT1 enzyme (10 μg) obtained in Test Example 1(1), and a test compound or vehicle (DMSO/MeOH, 7:3 solution, 5% added), 50 μl in total. A reaction stop solution (70 μl) consisting of isopropanol/1-heptane/water (80:20:2, v/v/v) was added to the reaction solution and stirred. Subsequently, water (30 μl) and 1-heptane (100 μl) were added thereto and stirred. The 1-heptane layer (50 μl) was spotted onto a TLC plate and developed with a developing solvent consisting of 1-hexane/diethyl ether/acetic acid (85:15:1, v/v/v). The radioactivity of

the triglyceride fraction was quantified using BAS2000 Bio Image Analyzer (FUJIFILM) and compared with the control. The inhibitory activity of the test compound was calculated according to the formula shown below. In this context, the radioactivity at no reaction (0 minute incubation) was used as background.

Inhibitory Rate = 100-[(Radioactivity of sample supplemented with test compound)-(Background)]/[(Radioactivity of control)-(Background)]×100

The compounds of Examples 2-3, 5-45, 47-62, 64-80, 82-86, 90-95, 97-107, and 108 exhibited a 50% or higher inhibitory rate at the test compound concentration of 0.05 μg/ml.

In this context, the DGAT inhibitory activity test is not limited to the method described above. For example, microsomes prepared from the small intestine, fat tissue, or liver of animals (e.g., rats or mice) may be used as the DGAT enzyme. Moreover, microsomes prepared from cultured cells (3T3-L1 fat cells, primarily cultured fat cells, Caco2 cells, HepG2 cells, etc.) or cultured cells highly expressing DGAT can also be used as the DGAT enzyme. Furthermore, flush plates (PerkinElmer) that require no extraction procedure can be used for efficiently evaluating a large number of test compounds in a short time.

As is evident from these results, compounds of the present invention have excellent DGAT1 inhibitory bioactivity.

(Test Example 2)

The DGAT1 enzyme is important for the digestion and absorption of triglycerides, and the inhibition of DGAT1 in the small intestine suppresses the absorption of triglycerides. The in vivo activity of its DGAT1 inhibitory effect was evaluated with the suppressed absorption of triglycerides after fat loading as an index. Male C57BL/6N mice (7-12 weeks old, body weight: 17-25 g, Charles River Laboratories Japan Inc.) fasted overnight were assigned to Vehicle group 1, Vehicle group 2, and each test compound group, to which a vehicle (0.5% methylcellulose) or each test compound (1 to 10 mg/kg) suspended in vehicle was orally administered (5 mL/kg). After a given time, a lipoprotein lipase inhibitor (Pluronic-F127: Sigma-Aldrich Corp., 1 g/kg, 20% by weight dissolved in saline) was intraperitoneally administered (5 mL/kg) to each group. Immediately thereafter, distilled water for the Vehicle group 1 or a 20% fat-containing emulation (Intralipid 20%: TERUMO CORP., Japan) for the Vehicle group 2 and the compound groups were orally administered thereto (0.2 mL/mouse). After a given time of 1 to 4 hours after administration, blood was collected from the tail vein or the right

ventricle, and plasma was immediately separated and collected. Then, the triglyceride concentration in plasma was measured using a commercially available kit (Triglyceride E-Test Wako: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). In this method, the administration of the lipoprotein lipase inhibitor suppresses the hydrolysis of triglycerides in the blood such that the triglycerides are accumulated in the blood. These triglycerides are derived from two origins: exogenous triglycerides absorbed in the gastrointestinal tract and endogenous triglycerides released from the liver. The triglyceride absorption suppressive activity of each test compound was calculated based on the equation shown below by removing the influence of the endogenous triglycerides. In this context, each test compound was separately confirmed to have no influence on the concentration of the endogenous triglycerides.

Triglyceride absorption suppressive activity (%) = 100-[(Triglyceride concentration of each test compound group)-(Triglyceride concentration of Vehicle group 1)]/[(Triglyceride concentration of Vehile group 2)-(Triglyceride concentration of Vehicle group 1)]×100

The compounds of Examples 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, and 108 exhibited 60% or higher triglyceride

absorption suppressive activity at a dose of 10 mg/kg or lower.

As is evident from these results, compounds of the present invention have excellent triglyceride absorption suppressive activity.

(Test Example 3)

Male C57BL/6N mice (7-12 weeks old, body weight: 17-25 g, Charles River Laboratories Japan Inc.) were individually housed and fed on a high-fat diet (fat content: 45 kcal%: Research Diets, Inc. D12451) for 1 week or longer for acclimatization. Based on the food intake during the period, the animals were equally assigned to experimental groups and fasted overnight. Then, a vehicle (0.5% methylcellulose) or each test compound (1 to 10 mg/kg) suspended in vehicle was orally administered (10 mL/kg) to each group. 30 minutes after administration, the animals were fed on a high-fat diet, and the food intake was measured 6 hours after initiation of feeding. The feeding suppressant activity of each test compound was calculated based on the equation shown below.

Feeding suppressant activity (%) = [(Food intake of Vehicle group)-(Food intake of each test compound group)]/[(Food intake of Vehicle group)]×100

The compounds of Examples 2 and 20 exhibited 25% or higher feeding suppressant activity at a dose of 10 mg/kg or lower.

As is evident from these results, compounds of the present invention have an excellent feeding suppressant effect.

Formulation Example 1: Capsule

Compound of Example 2 or 3	50 mg
Lactose	128 mg
Corn starch	70 mg
Magnesium stearate	2 mg
	250 mg

A powder of this formulation is mixed and passed through a 60-mesh sieve. Then, this powder is charged into 250 mg of gelatin capsule to prepare a capsule.

Formulation Example 2: Tablet

Compound of Example 2 or 3	50 mg
Lactose	126 mg
Corn starch	23 mg
Magnesium stearate	1 mg
	200 mg

A powder of this formulation is mixed, granulated using a corn starch paste, then dried, and then compressed into a

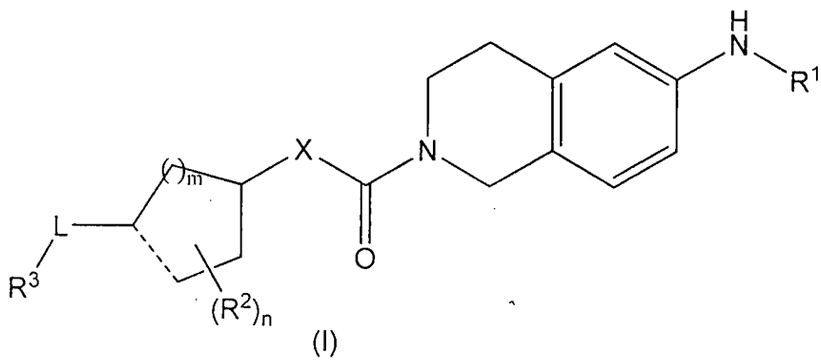
tablet (200 mg/tablet) using a tableting machine. This tablet can be sugar-coated according to need.

Industrial Applicability

A compound of the present invention represented by the general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof has an excellent DGAT inhibitory effect and feeding suppressant effect and is thus useful as a pharmaceutical agent.

CLAIMS

1. A compound represented by the general formula (I):



(I)

[wherein

R^1 represents a phenylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A, a heteroarylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, a benzoxazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, a benzothiazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, a (C_1-C_6 alkyl that may be monosubstituted with a C_3-C_6 cycloalkyl group)aminocarbonyl group, a (C_3-C_6 cycloalkyl)aminocarbonyl group or an adamantylaminocarbonyl group;

R^2 independently represents a C_1-C_6 alkyl group;

R^3 represents a heterocyclic group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, a group represented by the formula $-C(=O)-O-R^4$ or a group represented by the formula $-C(=O)-N(R^5)R^6$;

R^4 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B or a C_3-C_6 cycloalkyl group that may be monosubstituted with a carboxyl group;

R^5 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B, a C_3-C_6 cycloalkyl group that may be monosubstituted with a carboxyl group or a heterocyclic group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A;

R^6 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B or a C_3-C_6 cycloalkyl group that may be monosubstituted with a carboxyl group;

when both R^5 and R^6 are a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B, their carbon atoms may bind to each other to form a 4- to 6-membered saturated ring;

X represents an oxygen atom, a methylene group, a group represented by the formula -NH-, a methylene group monosubstituted with a C_1-C_6 alkyl group or a group represented by the formula -N(R^7)-;

R^7 represents a C_1-C_6 alkyl group;

L represents a single bond, a methylene group, a 1,1-dimethylmethylene group, an ethylene group, a group represented by the formula -CH= or a methylene group monosubstituted with a C_1-C_6 alkyl group;

..... represents a single bond or a double bond (however, ... represents a single bond when L represents a group represented by the formula -CH=);

m represents 1 or 2;

n represents an integer of 0 to 5;

Substituent Group A represents the group of substituents selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a C_1-C_6 alkylthio group, a carboxyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, an amino group, a mono-C_2-C_7 alkylcarbonylamino group, a mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group, a mono-C_1-C_6 alkylamino group, a di-(C_1-C_6 alkyl)amino group, a cyano group, a nitro group, a hydroxy group, a C_1-C_6 alkylsulfinyl group, and an oxo group; and

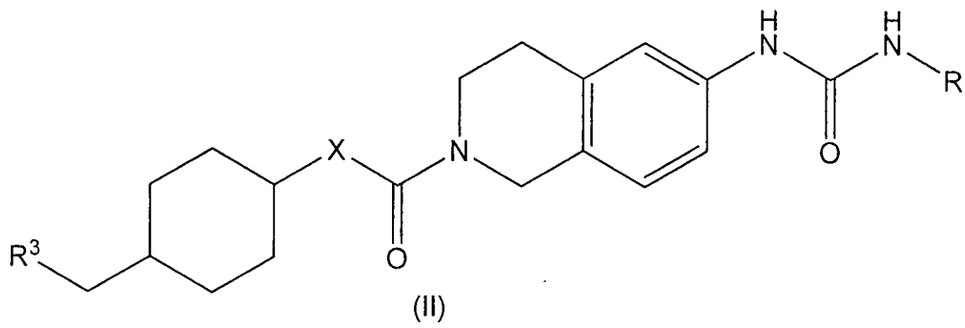
Substituent Group B represents the group of substituents selected from a C_3-C_6 cycloalkyl group, a

phenyl group, a carboxyl group, an amino group, and a hydroxy group]
or a pharmacologically acceptable salt thereof.

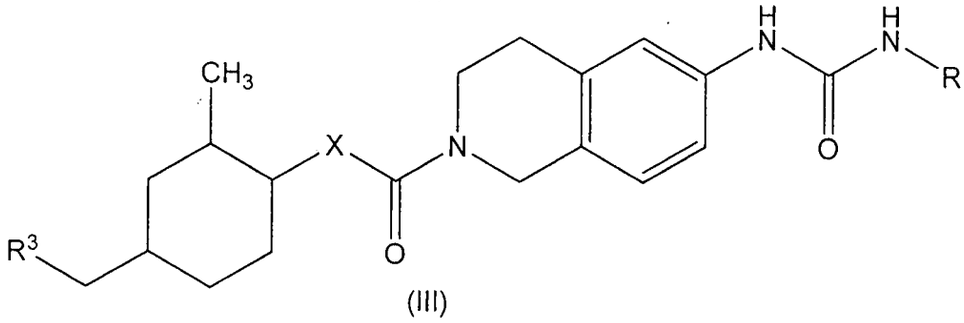
2. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein R^1 is a phenylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A, a heteroarylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A a benzoxazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, or a benzothiazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A; R^5 is a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B or a C_3-C_6 cycloalkyl group that may be monosubstituted with a carboxyl group; X is an oxygen atom, a methylene group or a group represented by the formula -NH-; L is a single bond, a methylene group, a 1,1-dimethylmethylene group, an ethylene group or a group represented by the formula -CH=; and Substituent Group A is the group of substituents selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkyl) group, a C_1-C_6

alkylthio group, a carboxyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, an amino group, a mono-C_2-C_7 alkylcarbonylamino group, a mono-C_1-C_6 alkylsulfonylamino group, a mono-C_1-C_6 alkylamino group, a di-(C_1-C_6 alkyl)amino group, a cyano group, a nitro group, and a hydroxy group.

3. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein the general formula (I) is the general formula (II) or (III):



(II)



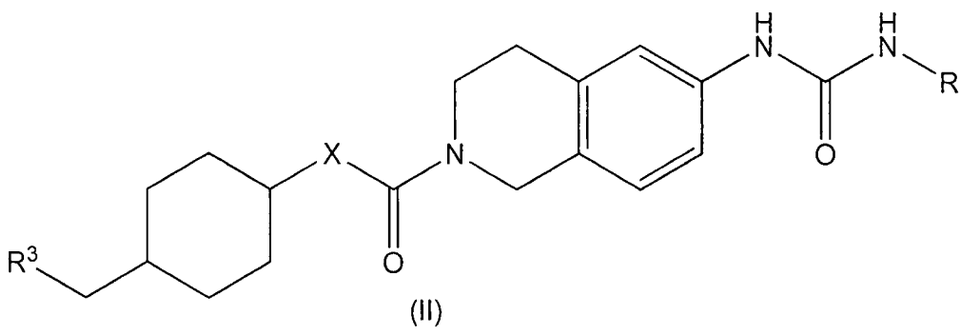
(III)

wherein

R represents a phenyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A or a C_3-C_6 cycloalkyl group; and

R^3, X, and Substituent Group A are as defined in the general formula (I).

4. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein the general formula (I) is the general formula (II):



(II)

wherein

R represents a phenyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A or a C_3-C_6 cycloalkyl group; and

R^3, X, and Substituent Group A are as defined in the general formula (I).

5. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 3 or 4, wherein R is a phenyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, and a C_1-C_6 halogenated alkoxy group or a C_3-C_6 cycloalkyl group.

310

6. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 3 or 4, wherein R is a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 4-trifluoromethylphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group, a 2,4,5-trifluorophenyl group, a 3,4,5-trifluorophenyl group or a cyclopentyl group.

7. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 3 or 4, wherein R is a phenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-ethoxyphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3,4-difluorophenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group or a 2,4,5-trifluorophenyl group.

8. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 7, wherein R^3 is a heterocyclic group capable of serving as a carboxylic acid equivalent or a carboxyl group.

9. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 7, wherein R^3 is a carboxyl group.

10. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein X is an oxygen atom or a methylene group.

11. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 9, wherein X is an oxygen atom.

12. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein the compound represented by the general formula (I) is
trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-[3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,
trans-6-(3-m-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester or
trans-6-[3-(3-ethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester.

13. The compound according to claim 1, wherein the compound represented by the general formula (I) is trans-6-[3-(2-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-ethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-(3-phenyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-[3-(3-fluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester,

trans-6-(3-m-tolyl-ureido)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester or

trans-6-[3-(3-ethyl-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 4-carboxymethyl-cyclohexyl ester.

14. An acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase inhibitor comprising as an active ingredient thereof a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 13.

15. A feeding suppressant and/or an anorectic comprising as an active ingredient thereof a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 13.

16. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient thereof a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 13.

17. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the pharmaceutical composition has an acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase inhibitory effect.

18. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the pharmaceutical composition has a feeding suppressant effect and/or an anorectic effect.

19. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of a disease whose symptoms are treated, improved, alleviated and/or prevented by inhibiting acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase such that triglyceride synthesis is inhibited, resulting in suppressed absorption of triglyceride.

20. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of a disease whose symptoms are treated, improved, alleviated and/or prevented by inhibiting acyl-coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase such that triglyceride synthesis is inhibited.

21. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of adiposity, obesity, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis,

polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, ischemic heart disease, or bulimia.

22. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the pharmaceutical composition is intended for the treatment and/or prevention of adiposity or obesity.

23. Use of a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 13, for producing a pharmaceutical composition.

24. The use according to claim 23, wherein the pharmaceutical composition is a composition intended for the treatment and/or prevention of adiposity, obesity, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, ischemic heart disease, or bulimia.

25. A method for treating and/or preventing a disease, comprising administering a pharmacologically effective

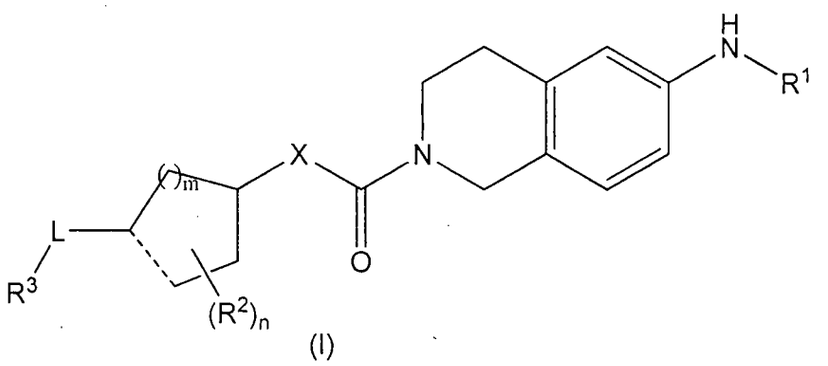
amount of a compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 13 to a warm-blooded animal.

26. The method according to claim 25, wherein the disease is adiposity, obesity, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, lipidosis, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications (including diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic macroangiopathy), cataract, gestational diabetes mellitus, nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic atherosclerosis, ischemic heart disease, or bulimia.

27. The method according to claim 25 or 26, wherein the warm-blooded animal is a human.

ABSTRACT

The present invention relates to a compound or a pharmacologically acceptable salt thereof having an excellent DGAT inhibitory effect and feeding suppressant effect. The present invention provides a compound represented by the general formula (I), or pharmacologically acceptable salt thereof:



(I)

[wherein,

R^1 represents a phenylaminocarbonyl group that may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group A, a benzoxazol-2-yl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group A, or the like; R^2 independently represents a C_1-C_6 alkyl group; R^3 represents a group represented by the formula -C(=O)-O-R^4 or the like; R^4 represents a hydrogen atom, a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group B, or the

like; X represents an oxygen atom, a methylene group, or a group represented by the formula -NH-, or the like; L represents a single bond, a methylene group, or the like;..... represents a single bond or a double bond; m represents 1 or 2; n represents an integer of 0 to 5; Substituent Group A represents a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, or the like; and Substituent Group B represents a C_3-C_6 cycloalkyl group, a phenyl group, a carboxyl group, or the like].

DERIVADO DE TETRAHIDROISOQUINOLINA NOVEDOSO

CAMPO TÉCNICO

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 excelente efecto supresor de la alimentación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La adiposidad es una condición de tener un peso corporal 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 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 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 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 provoca una tolerancia a la glucosa deteriorada y a la diabetes, e incrementa la resistencia vascular periférica vía la reabsorción renal incrementada de iones Na y la activación de los nervios simpáticos, 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.

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 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 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 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 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 tetrahidroisoquinolina, 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 tetrahidroisoquinolina 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 tetrahidroisoquinolina 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 Japanesa Abierta al Público No. 2007-131584.

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

Documento de Patente 5: Patente Japanesa 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.

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.

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.

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.

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.

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, 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.

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. (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 INVENCIÓN

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, ateroesclerosis, ateroesclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, y bulimia, o

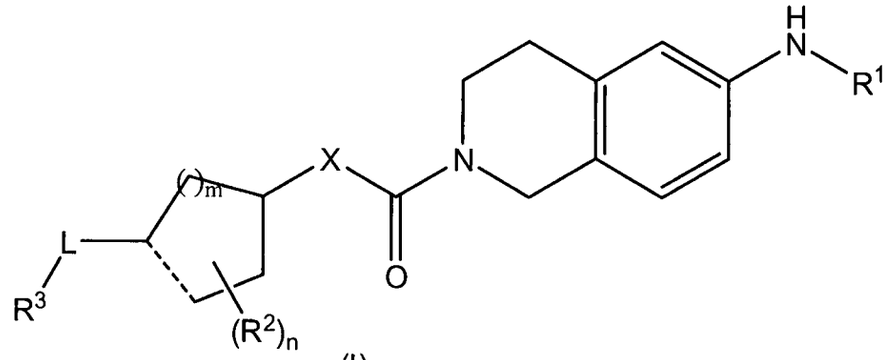
como un ingrediente activo para agentes farmacéuticos destinados para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, ateroesclerosis, ateroesclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad 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 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):



(I)

[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;

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;

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 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;

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 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 hidroxi, un grupo alquilsulfinilo 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 hidroxi]

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a:

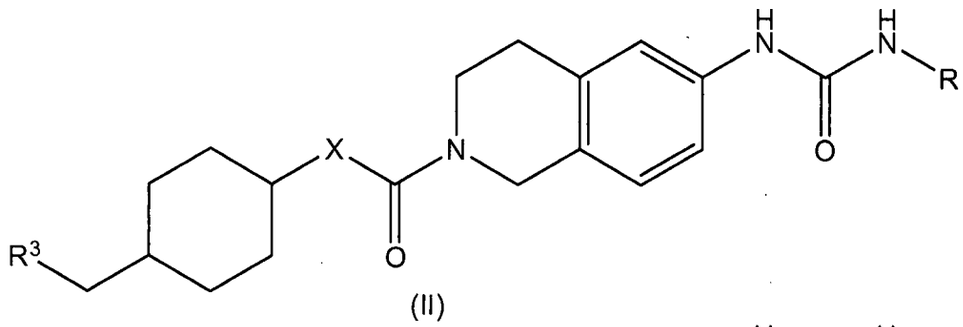
(2) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo a (1), en donde

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 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; 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

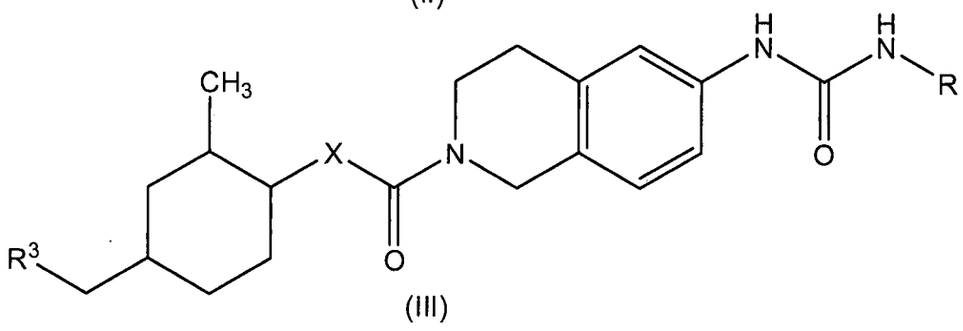
C_1-C_6, un grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6 halogenado, un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo alquiltio de C_1-C_6, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7, un grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7, un grupo 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, y un grupo hidroxi;

(3) 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):



(II)



(III)

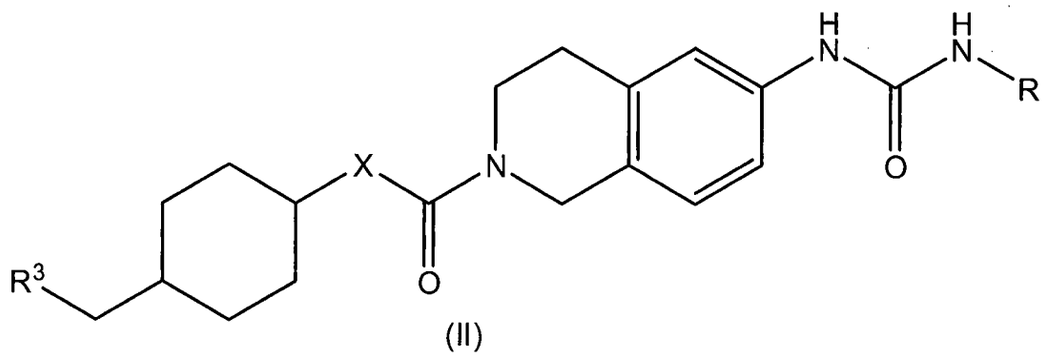
en donde

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 C_3-C_6; y

R^3, 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):



(II)

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 C_3-C_6; y

R^3, 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 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;

(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 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

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

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 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 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 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; 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;

(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;

(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 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;

(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-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

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; R^3 es un grupo 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)-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,

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,

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,

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,

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-c-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,

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;

(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,

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;

(23) 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-(2-isopropil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

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,

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,

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,

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,

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;

(25) 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,

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,

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;

(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 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;

(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 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 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, ateroesclerosis, ateroesclerosis 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;

(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, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, ateroesclerosis, ateroesclerosis 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 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;

(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 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 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, ateroesclerosis, ateroesclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, o bulimia;

(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 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, ateroesclerosis, ateroesclerosis 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 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, ateroesclerosis, ateroesclerosis 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 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, ateroesclerosis, ateroesclerosis 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;

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

(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 C_1-C_6" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono. 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-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 C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos(s) de carbono (grupo alquilo de C_1-C_4), más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo (grupo alquilo de C_1-C_2), y aún más preferiblemente un grupo metilo para R^2 y R^7.

En la presente invención, un "grupo alquilo de C_1-C_6 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 C_1-C_6" antes mencionado. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo trifluorometilo, un 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 C_1-C_6 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 C_1-C_4" antes mencionado (grupo alquilo de C_1-C_4 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 alquilo de C_1-C_2" antes mencionado (grupo alquilo de C_1-C_2 halogenado), y aún más preferiblemente un grupo trifluorometilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxi de C_1-C_6" se refiere a un grupo en el cual el "grupo alquilo de C_1-C_6" antes mencionado está unido a un átomo de oxígeno, y es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 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 C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono (grupo alcoxi de C_1-C_4), y más preferiblemente un grupo metoxi o un grupo etoxi (grupo alcoxi de C_1-C_2.

En la presente invención, un "grupo alcoxi de C_1-C_6 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 alcoxi de C_1-C_6" 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 C_1-C_6 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 C_1-C_4" antes mencionado (grupo alcoxi de C_1-C_4 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 C_1-C_2" antes mencionado (grupo alcoxi de C_1-C_2 halogenado), y aún más preferiblemente un grupo trifluorometoxi).

En la presente invención, un "grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6)" se refiere a un grupo en el cual uno de los "grupo alcoxi de C_1-C_6 " antes mencionado está unido al "grupo alquilo de C_1-C_6 " 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 C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6) es preferiblemente un grupo en el cual uno de los "grupo alcoxi de C_1-C_4" antes mencionado está unido al "grupo alquilo de C_1-C_4" antes mencionado (grupo (alcoxi de C_1-C_4)-(alquilo de C_1-C_4)), más preferiblemente un grupo en el cual un "grupo alcoxi de C_1-C_2" antes mencionado está unido al "grupo alquilo de C_1-C_2" antes mencionado (grupo (alcoxi de C_1-C_2)-(alquilo de C_1-C_2)), y aún más preferiblemente un grupo metoximetilo.

En la presente invención, un "grupo alquiltio de C_1-C_6" se refiere a un grupo en el cual un "grupo alquilo de C_1-C_6" 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 C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alquiltio lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono (grupo alquiltio de C_1-C_4), más preferiblemente un grupo metiltio o un grupo etiltio (grupo alquiltio de C_1-C_2), y aún más preferiblemente un grupo metiltio.

En la presente invención, un "grupo alquilsulfinilo de C_1-C_6" se refiere a un grupo en el cual un "grupo alquilo de C_1-C_6" 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 C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alquilsulfinilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomo(s) de carbono (grupo alquilsulfinilo de C_1-C_4), más preferiblemente un grupo metilsulfinilo o un grupo etilsulfinilo (grupo alquilsulfinilo de C_1-C_2), y aún más preferiblemente un grupo metilsulfinilo.

En la presente invención, un "grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7" se refiere a un grupo en el cual un "grupo alquilo de C_1-C_6" 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 C_2-C_7 es preferiblemente un grupo en el cual un "grupo alquilo de C_1-C_4" antes mencionado está unido a un grupo carbonilo (grupo alquilcarbonilo de C_2-C_5), más preferiblemente un grupo acetilo o un grupo propionilo (grupo alquilcarbonilo C_2-C_3), y aún más preferiblemente un grupo acetilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7" se refiere a un grupo en el cual un "grupo alcoxi de C_1-C_6" antes mencionado está unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonil, un grupo s-butoxicarbonilo y un grupo t-butoxicarbonilo. El grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7 es preferiblemente un grupo en el cual un "un grupo alcoxi de C_1-C_4" antes mencionado está unido a un grupo carbonilo (grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_5), más preferiblemente un grupo metoxicarbonilo o un grupo etoxicarbonilo (un grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_3), y aún más preferiblemente un grupo metoxicarbonilo.

En la presente invención, un "grupo mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_7" se refiere a un grupo en el cual un grupo carbonilo al cual está unido un "grupo alquilo C_1-C_6" 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 C_2-C_7 es

preferiblemente un grupo en el cual un grupo carbonilo al cual está unido un "grupo alquilo de C_1-C_4" antes mencionado a un grupo amino (mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_5), más preferiblemente un grupo acetamida o un grupo etilcarbonilamino (mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_3), y aún más preferiblemente un grupo acetamida.

En la presente invención, un "grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_6" se refiere a un grupo en el cual un grupo sulfonilo al cual está unido un " grupo alquilo de C_1-C_6" antes mencionado está unido a un grupo amino. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo butilsulfonilamino, un grupo t-butilsulfonilamino y un grupo 2-etilbutilsulfonilamino. El grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_6 es preferiblemente un grupo en el cual un grupo sulfonil al cual está unido un "grupo alquilo de C_1-C_4" antes mencionado está unido a un grupo amino (mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_4), más preferiblemente un grupo metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino (mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_2), y aún más preferiblemente un grupo metilsulfonilamino.

En la presente invención, un "grupo mono-alquilamino de C_1-C_6" se refiere a un grupo en el cual un " grupo alquilo de C_1-C_6" antes mencionado 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 C_1-C_6 es preferiblemente un grupo en el cual un "grupo alquilo de C_1-C_4" antes mencionado está unido a un grupo amino (mono-alquilamino de C_1-C_4), más preferiblemente un grupo metilamino o un grupo etilamino (mono-alquilamino de C_1-C_2), y aún más preferiblemente un grupo metilamino.

En la presente invención, un "grupo di-(alquilo de C_1-C_6)amino" se refiere a un grupo en el cual dos de los "grupos alquilo de C_1-C_6" iguales o 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 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 C_1-C_6)amino es preferiblemente un grupo en el cual dos de los "grupos alquilo de C_1-C_4" iguales o diferentes antes mencionados están unidos a un grupo amino (grupo di-(alquilo de C_1-C_4)amino), más preferiblemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino o

un grupo N-etil-N-metilamino (grupo di-(alquilo de C_1-C_2)amino), y aún más preferiblemente un grupo dimetilamino.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilo de C_3-C_6" 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 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, 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 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, 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 heteroarilo puede condensarse con otro grupo cíclico aromático tal como un anillo de benceno. Ejemplos de dichos heteroarilos incluyen un grupo benzotienilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo quinolilo y un grupo indolilo. El 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 C_1-C_6, y un grupo alcoxi de C_1-C_6, más 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 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 Grupo A de Sustituyentes" es preferiblemente un grupo benzotiazol-2-ilo.

En la presente invención, un "grupo (alquilo de C_1-C_6 que puede estar monosustituido con un grupo cicloalquilo de C_3-C_6)aminocarbonilo" se refiere a un grupo en el cual un grupo amino al cual está unido el "grupo alquilo de C_1-C_6" antes mencionado (que puede estar monosustituido con el "grupo cicloalquilo de C_3-C_6") antes mencionado está unido a un grupo carbonilo, y es preferiblemente un grupo ciclohexilmetilaminocarbonilo.

En la presente invención, un "grupo (cicloalquilo de C_3-C_6)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.

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 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 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 piperazinilo, un grupo oxazolinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, 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 heterobicíclico condensado"). Ejemplos de dicho grupo heterobicíclico 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 heterocíclico 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 fisioquímicos 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, hidroxi-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 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 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 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 R^3 o más preferiblemente un grupo tetrazol-5-ilo para R^5.

En la presente invención, un "grupo representado por la fórmula -C(=O)-O-$R^{4''}$" es preferiblemente un grupo carboxilo.

En la presente invención, un "grupo representado por la fórmula -C(=O)-N(R^5)$R^{6''}$" es preferiblemente un grupo 1-carboxi-1-metil-1-etilcarbamoilo.

En la presente invención, 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" se refiere al "grupo alquilo de C_1-C_6" 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 R^4 o preferiblemente un grupo metilo, un grupo carboximetilo, un grupo 1-carboxi-1-etilo o un grupo 1-carboxi-1-metil-1-etilo para R^5 y R^6.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilo de C_3-C_6 que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo" se refiere al "grupo cicloalquilo de C_3-C_6" 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 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 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 C_1-C_6 representado por R^5 y el grupo alquilo de C_1-C_6 representado por R^6, conjuntamente con el átomo de nitrógeno respectivamente unido por R^5 y R^6. 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 C_1-C_6" se refiere a un grupo metileno monosustituido con el "grupo alquilo de C_1-C_6" ejemplificado anteriomente y es preferiblemente un grupo metilmetileno.

En la presente invención, el "grupo representado por la fórmula -$N(R^7)$-" es preferiblemente un grupo representado por la fórmula -$N(CH_3)$-.

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

En la presente invención, R^1 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 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)aminocarbonilo, 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, 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, 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 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, 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, 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 3,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo o un grupo 2,4,5-trifluorofenilo.

En la presente invención, R^2 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.).

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 (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 estereoespecífico o usando una síntesis asimétrica o técnica de inducción 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 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 C_1-C_6 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, diciclohexilamina, 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.

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, ateroesclerosis, ateroesclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, y bulimia, o una

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

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: 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; 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 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, 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-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o piperidina; aguar; y, mezclas de solventes de los mismos.

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; cabonatos ácidos de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato 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 de sodio, o fluoruro de potasio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; trialquil 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, 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-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[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.

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), diciclohexilcarbodiimida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), isobutil 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.

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

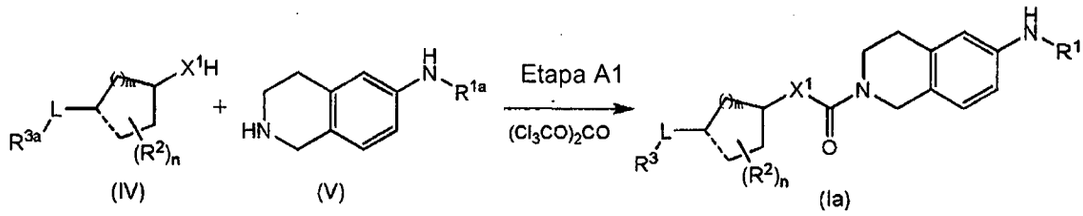
Ejemplos de catalizadores de paladio usados en las reacciones en cada etapa de los Procedimientos A a C incluyen catalizadores de paladio bivalentes o cerovalentes tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), paladio-carbón activado, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro 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), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio (II), paladio (II) acetilacetonato, 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.

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 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, 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 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.

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 $-N(R^7)-$.

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 -$N(R^7)$- (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 hidroxi y/o grupo carboxilo contenido como un sustituyente en los grupos R^1 y R^3 es un grupo amino, grupo hidroxi y/o grupo carboxilo opcionalmente protegido, o representa los mismos grupos como se definió para los grupos R^1 y R^3.

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 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 fácilmentede 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, hidroxi, 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, 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 conocido la técnica como un material de inicio.

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

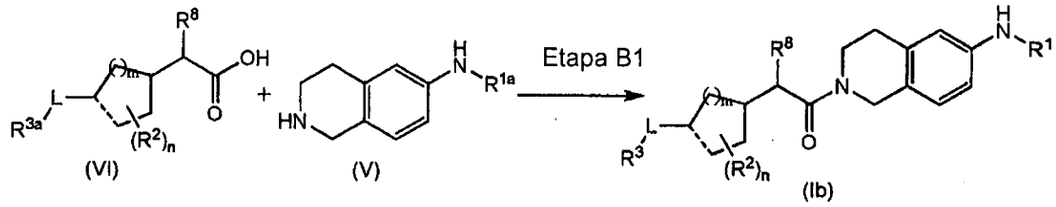
La base usada en esta etapa es preferiblemente una base orgánica, más preferiblemente trietilamina.

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 compuesto representado por la fórmula general (Ib) en donde X es un grupo metileno o un grupo metileno monosustituido con un grupo alquilo de C_1-C_6.

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, hidroxi, 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.

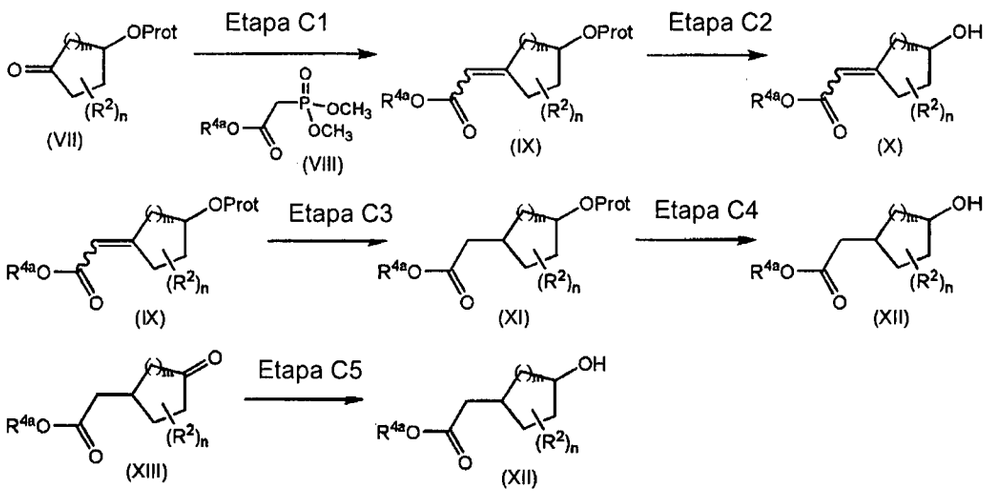
El agente de condensación usado en esta etapa es preferiblemente T3P o BOP.

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 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 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 hidroxi y/o un grupo carboxilo contenido como un sustituyente en el grupo R^4 es un grupo amino, un grupo hidroxi 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 hidroxi.

Etapa C1

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 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 comomo un material de inicio.

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 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.

Etapa C2

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 hidroxi en el compuesto representado por la fórmula general (IX).

Etapa C3

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

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.

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.

Etapa C4

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

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

Etapa 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 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 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 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.

En la descripción anterior, el grupo protector para el "grupo amino que debe ser protegido", el "grupo hidroxi 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 Grupos in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

En la descripción anterior, el "grupo protector" para el "grupo hidroxi 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 hidroxi usados en el campo de la química de síntesis orgánica. Ejemplos de los mismos incluyen: un grupo formilo; "grupos alquilcarbonilo" tales como el "grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7" ejemplificado anteriormente, grupos alquilcarbonilo halogenados (por ejemplo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, y trifluoroacetilo), grupos alcoxialquilcarbonilo (por ejemplo, metoxiacetilo), y grupos alquilcarbonilo insaturados (por ejemplo, acriloilo, propioloilo, metacriloilo, crotonoilo, isocrotonoilo, y (E)-2-metil-2-butenoilo); "grupos arilcarbonilo" tales como grupos arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo, α-naftoilo, y β-naftoilo), 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 alcoxilados de C_1-C_6 (por ejemplo, 4-anisoilo), grupos arilcarbonilo nitrados (por ejemplo, 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo), grupos arilcarbonilo alcoxicarbonilados de C_2-C_7 (por ejemplo, 2-(metoxicarbonil)benzoilo), y grupos arilcarbonilo arilados (por ejemplo, 4-fenilbenzoilo); "grupos alcoxicarbonilo" tales como el "grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7" ejemplificado

anteriormente y grupos alcoxicarbonilo de C_2-C_7 sustituidos por halógeno o un grupo tri-(alquilo de C_1-C_6)sililo (por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsililetoxicarbonilo); "grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo" tales como grupos tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-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 C_1-C_6) (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo, y triisopropilsililo) y grupos (alquilo de C_1-C_6)diarilsililo o di-(alquilo de C_1-C_6)arilsililo (por ejemplo, difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo, y fenildiisopropilsililo); "grupos alcoximetilo" tales como grupos (alcoxi de C_1-C_6)metilo (por ejemplo, metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo, y t-butoximetilo), grupos (alcoxi de C_1-C_6 alcoxi)-(alcoxi de C_1-C_6)metilo (por ejemplo, 2-metoxietoximetilo), y (alcoxi de C_1-C_6 halogenado)metilo (por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo); "grupos etilo sustituidos" tales como grupos (alcoxi de C_1-C_6)etilo (por ejemplo, 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo) y grupos etilo halogenados (por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo); "grupos aralquilos" tales como grupos alquilo de C_1-C_6 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 C_1-C_6 sustituidos por 1 a 3 grupos arilo que tiene un anillo arilo sustituido por alquilo de C_1-C_6, alcoxi de

C_1-C_6, nitro, halógeno, o un grupo ciano (por ejemplo, 4-metilbenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, 3,4,5-trimetilbenzilo, 4-metoxibenzilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, y 4-cianobencilo); "grupos alqueniloxicarbonilo" tales como viniloxicarbonilo y aliloxicarbonilo; y "grupos aralquiloxicarbonilo" cuyo anillo arilo puede estar sustituido por 1 o 2 alcoxi de C_1-C_6 o grupos nitro, tal como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, y 4-nitrobenciloxicarbonilo. 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 C_1-C_6" ejemplificado anteriormente; "grupos alquenilo de C_2-C_6" tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y 1-metil-2-propenilo; "grupos alquinilo de C_2-C_6" tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y 1-metil-2-propinilo; el "grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado" ejemplificado anteriormente; hidroxialquilos de C_1-C_6 tales como hidroximetilo y 2-hidroxietilo; (alquilcarbonilo de C_2-C_7)-(grupos alquilo de C_1-C_6) tales como acetilmetilo; los "grupos aralquilo" ejemplificados anteriormente; y los "grupos sililo" ejemplificado anteriormente. El grupo protector es preferiblemente un grupo alquilo de C_1-C_6 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 alcoxicarbonilo", los grupos "sililo", los "grupos aralquilo", los "grupos alqueniloxicarbonilo", y los "grupos aralquiloxicarbonilo" ejemplificados como el "grupo protector para grupos hidroxi"; 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 alcoxicarbonilo, más preferiblemente un grupo alcoxicarbonilo.

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 Grupos 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 silicílico; 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 silicílico 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.

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 arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, y etanol; desintegrantes tales como agar laminaran, y así sucesivamente.

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 prepararse como soluciones, emulsiones, o suspensiones. Preferiblemente, estas soluciones, emulsiones, y suspensiones son esterilizadas y son isotónicas con la sangre. Las soluciones 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 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

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.

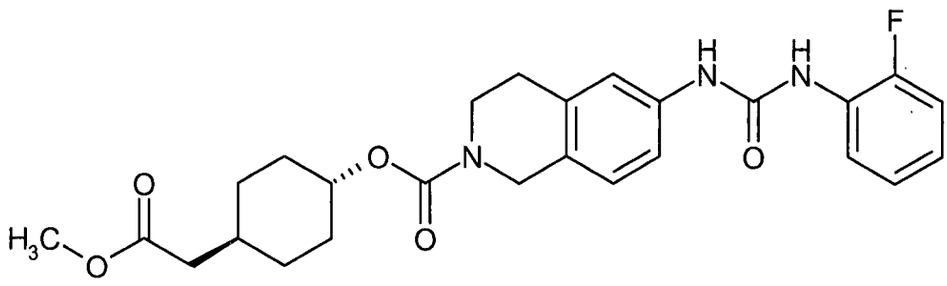
En estos Ejemplos, la elución en la cromatografía en columna se realizó bajo observación por TLC (Cromatografía de Capa Fina). En la observación de TLC, se adoptó el de sílice $60F_{254}$ fabricado por Merck como la placa de TLC; los solventes usados como los solventes de elución en la cromatografía 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 ^{1}H 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-metoxicarbonilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



(1a) metil éster del ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilideno)-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) de 1,4-ciclohexanodiona monoetilen cetal (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 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.

^{1}H 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 $(M)^+$.

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

Una suspension 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.

^{1}H 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);

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

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.

^{1}H 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

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 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, 12%) como un aceite incoloro.

Forma Trans; ^{1}H 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; ^{1}H 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-metoxicarbonilmetil-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 solución 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.

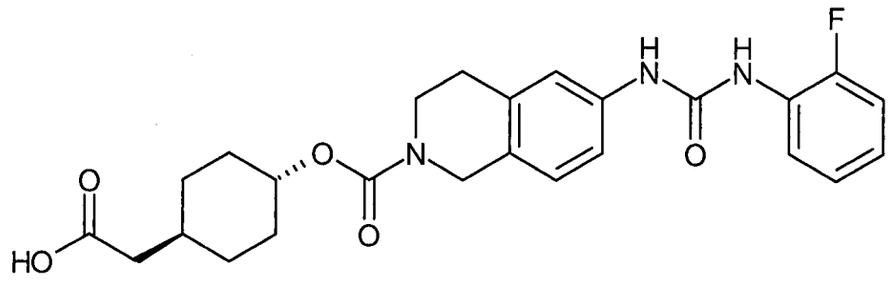
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.01 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, ddd, J = 11.6, 11.6 y 4.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J = 8.2 y 1.6 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 8.0 y 1.4 Hz), 7.16-7.08 (1H, m), 7.04-6.98 (1H, m), 4.51-4.44 (3H, m), 3.60-3.55 (2H, m), 3.59 (3H, s), 2.76 (2H, 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 2

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



A una solución 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).

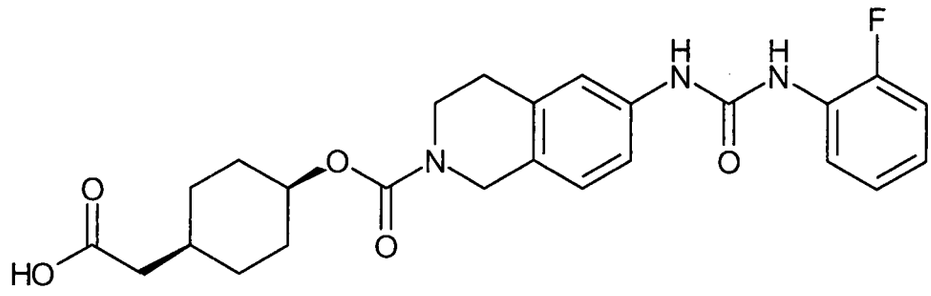
El sólido obtenido se recristalizó (alcohol isopropílico) para obtener el compuesto del título (1.04 g, 72%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 3

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



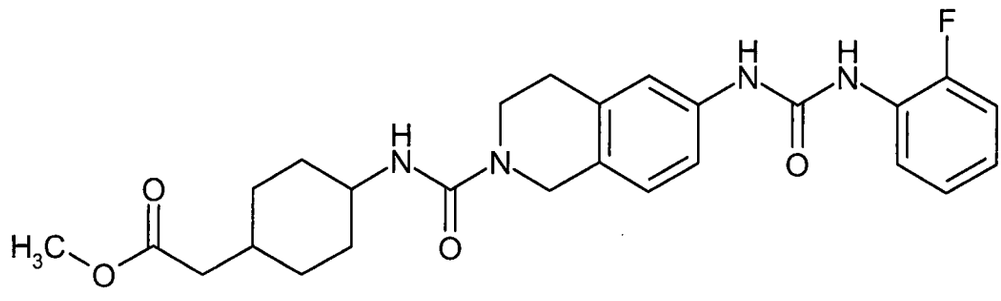
Se obtuvo el metil éster (143 mg, rendimiento cuantitativo) de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido cis-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (62 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (83 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (103 mg).

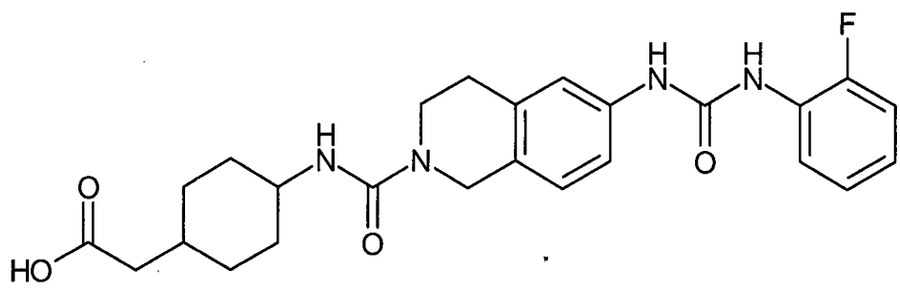
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 8.99 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.4 y 8.4 Hz), 7.33-7.18 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J = 7.8 y 7.8 Hz), 7.07-6.98 (3H, m), 6.25-6.15 (1H, m), 4.42-4.40 (2H, m), 3.60-3.59 (3H, m), 3.55-

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 5

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



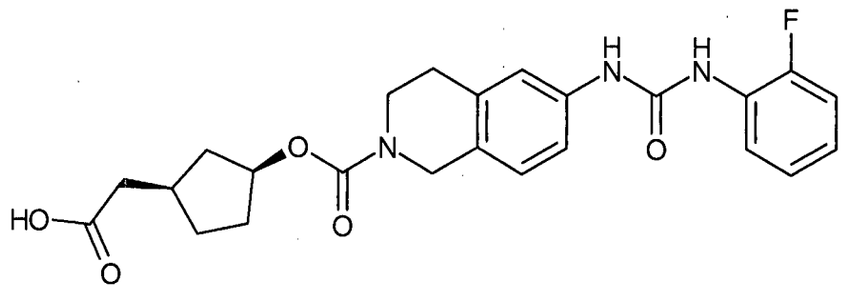
El metil éster del ácido [4-({6-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil}-amino)-ciclohexil]-acético (74 mg) obtenido en el Ejemplo 4 se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (20 mg, 28%) como un sólido blanco.

^{1}H 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



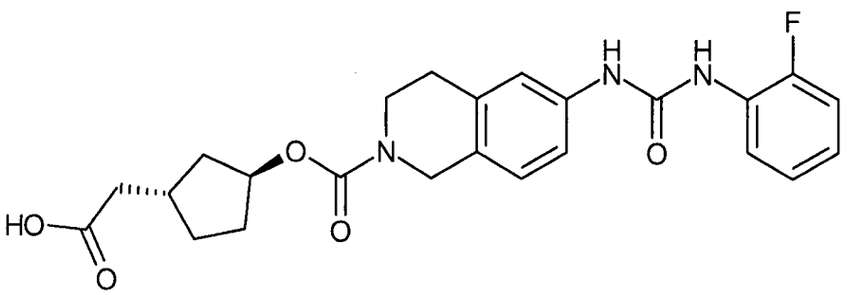
El metil éster (469 mg, 90%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido cis-(3-hidroxi-ciclopentil)-acético (Helvetica Chimica Acta 1992, 75, 1944) (221 mg) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (321 mg).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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 = 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



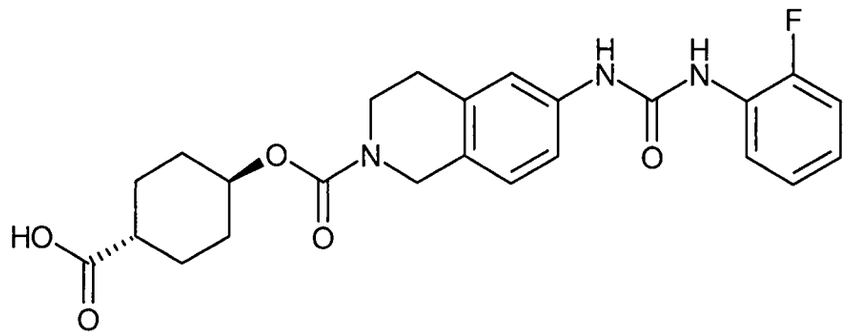
El metil éster (583 mg, 96%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(3-hidroxi-ciclopentil)-acético (Helvetica Chimica Acta 1992, 75, 1944) (280 mg) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (418 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 mate.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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), 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



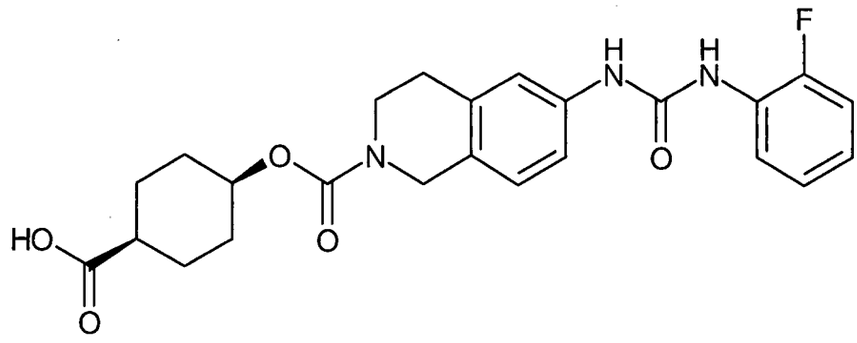
El metil éster (76 mg, 16%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del trans-4-carbometoxiciclohexanol (J. Org. Chem. 1962, 27, 4141.) (221 mg) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (321 mg). Este metil éster fue hidrolizado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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 (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



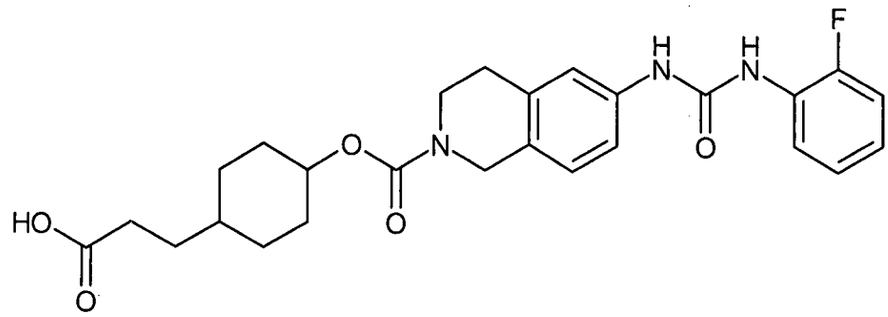
El metil éster (469 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del cis-4-carbometoxiciclohexanol (J. Org. Chem. 1962, 27, 4141.) (249 mg) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (321 mg). Este metil éster 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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);

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



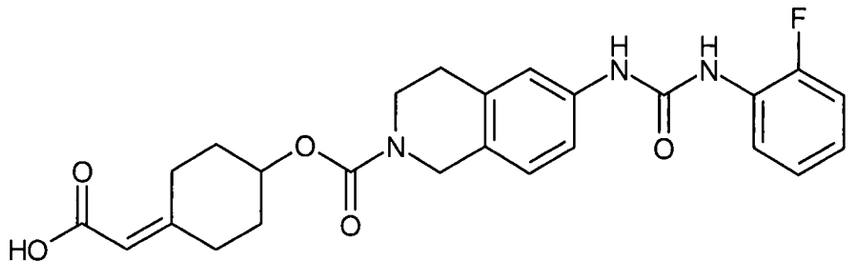
El metil éster (429 mg, 66%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido 3-(4-hidroxiciclohexil)propiónico (Tetrahedron 1966, 22, 861.) (360 mg) y clorhidrato del 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (418 mg). Este metil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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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), 1.95-1.72 (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



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

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 (1b) para obtener el compuesto del título (395 mg, 84%).

^{1}H 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).

(11b) metil éster del ácido (4-hidroxi-ciclohexilidene)-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).

^{1}H 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

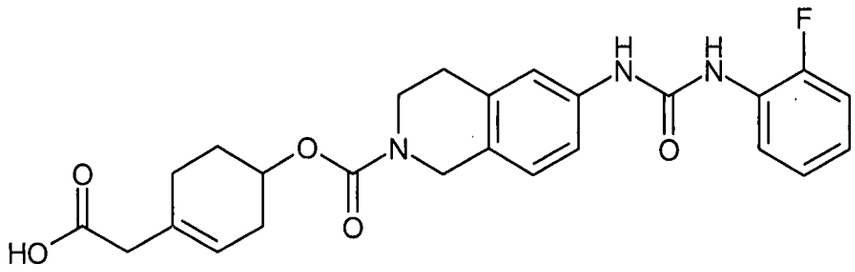
El metil éster (258 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (4-hidroxi-ciclohexiliden)-acético (119 mg) obtenido en el Ejemplo (11b) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (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.

^{1}H 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



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

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 (1b) para obtener el compuesto del título (996 mg, 57%).

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

(12b) metil éster del ácido (4-hidroxi-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 ácido (4-oxo-ciclohex-1-enil)-acético (996 mg) obtenido en el Ejemplo (12a).

^{1}H 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

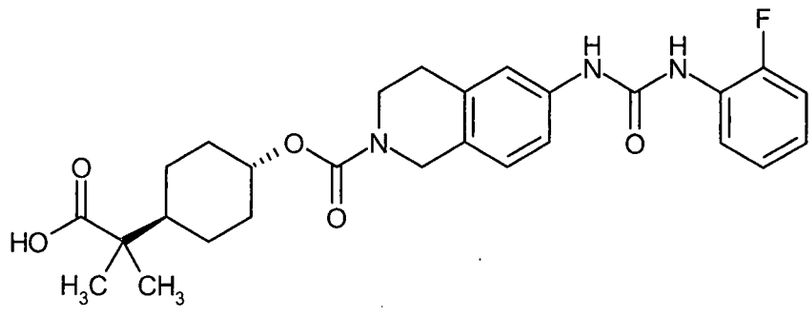
El metil éster (256 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-acético (119 mg) obtenido en el Ejemplo (12b) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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), 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



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

^{1}H 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 $(M + H)^+$.

(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).

^{1}H 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 $(M)^+$.

(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).

^{1}H 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

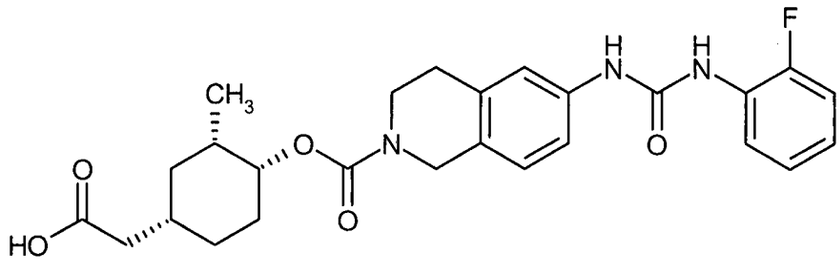
El metil éster (123 mg, 96%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido 2-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-metil-propiónico (74 mg) obtenido en el Ejemplo (13c) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (80 mg). Este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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

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



(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-epiro[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 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 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.

^{1}H 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).

(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. 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.

^{1}H 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-silaniloxi)-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.

^{1}H 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-silaniloxi)-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-silaniloxi)-3-metil-ciclohexanona (21.6 g) obtenida en el Ejemplo (14c).

^{1}H 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 $(M + Na)^+$, m/z: 299 $(M + H)^+$.

(14e) metil éster del ácido {4-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-ciclohex-iliden}-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-silaniloxi)-3-metil-ciclohex-iliden}-acético (23.0 g) obtenido en el Ejemplo (14d).

^{1}H 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 $(M + Na)^+$, m/z: 301 $(M + H)^+$.

(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 {4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-ciclohex-iliden}-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.

^{1}H 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).

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

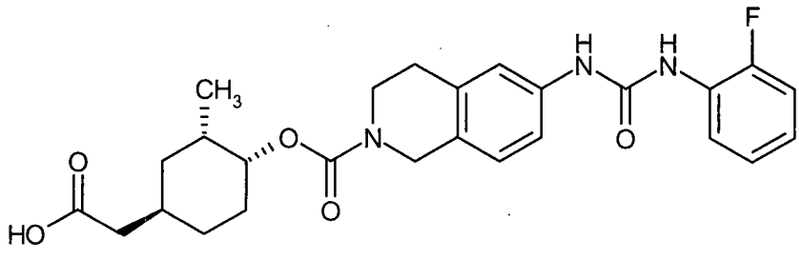
El metil éster (120 mg, 86%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (4-c-hidroxi-3-c-metil-ciclohexil)-1-r-acético (73 mg) obtenido en el Ejemplo (14f) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (90 mg).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

^{1}H 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 $(M + H)^+$.

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



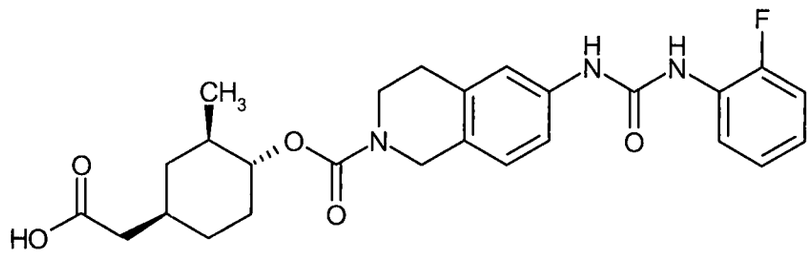
El metil éster (1.49 g, 80%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (t-4-hidroxi-t-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (841 mg) obtenido en el Ejemplo (14g) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (1.21 g).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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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

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



(16a) metil éster del ácido (t-4-hidroxi-t-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 salturada 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 salturada 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.

^{1}H 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-t-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (842 mg) obtenido en el Ejemplo (16a) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-

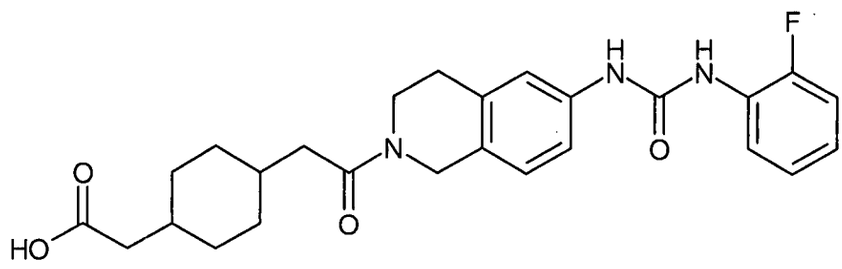
fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (1.22 g). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (1.33 g, 73%, dos etapas) como un sólido blanco.

^{1}H 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-metoxicarbonilmetil-ciclohexil)-acético (US2001/9912 A1) (378 mg), clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

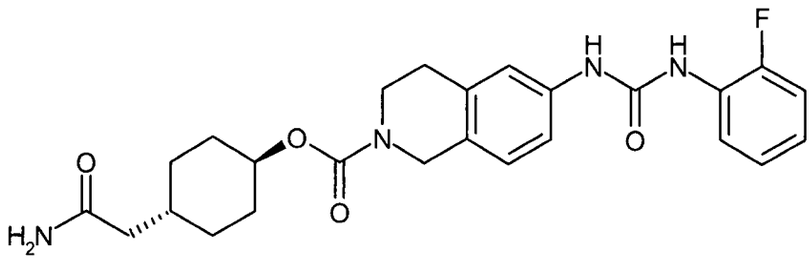
(WO2006004200 A1) (82 mg), T3P (1.3 mL), y trietilamina (0.62 mL) se agitó por 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa salturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró. El residuo 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 9.04-9.04 (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);

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



Una solución de DMF (15 mL) de 4-carboximetil-ciclohexil éster 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 salturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó, 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.

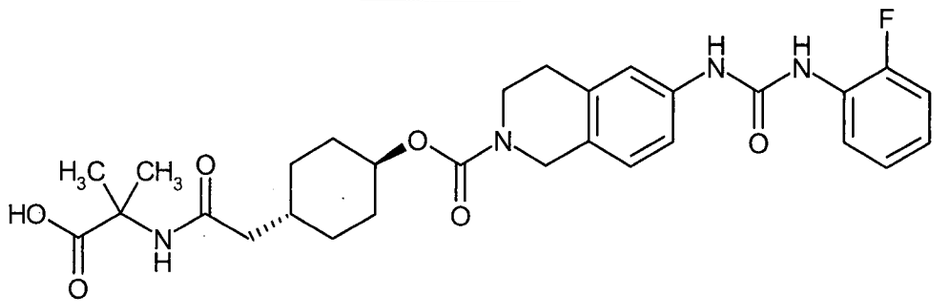
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.03 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, dt, J = 11.7 y 4.2 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.26-7.21 (3H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 6.73 (1H, brs), 4.52-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.94 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.92-

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 $(M + H)^+$.

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



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.

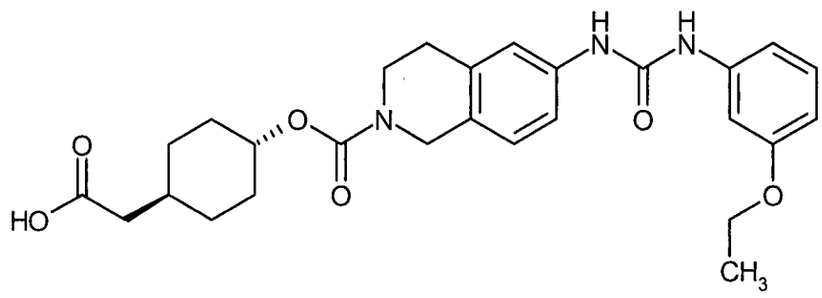
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.11 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.24 (1H, dt, J = 11.7 y 4.2 Hz), 8.07 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.35-7.30 (2H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 4.59-4.53 (3H, m), 3.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.85 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.05-

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 20

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



El metil éster (142 mg, 89%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (81 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-etoxi-fenil)-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.

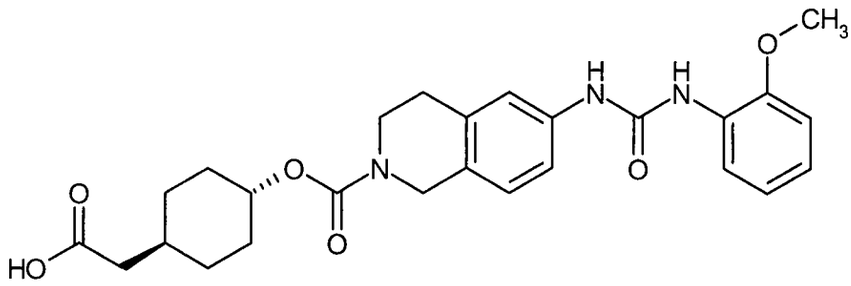
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.78 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 7.24-7.07 (4H, m), 6.92-6.89 (1H, m), 6.56-6.52 (1H, m), 4.53-4.43 (3H, m), 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.98-1.88 (2H, m),

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 21

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



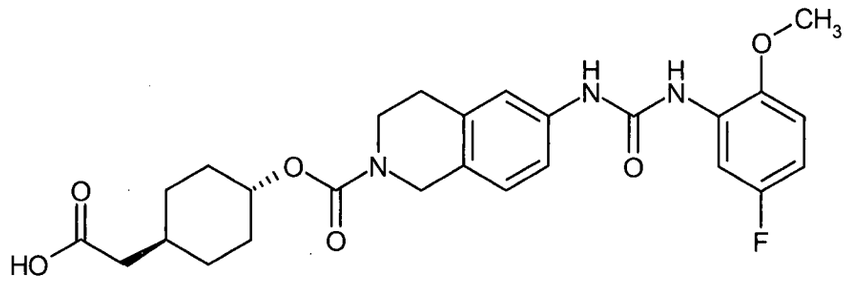
El metil éster (193 mg, 93%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (101 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (140 mg). Este metil 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.

^{1}H 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



(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.

^{1}H 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-tetrahidro-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 $(M + H)^+$.

(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-tetrahidro-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.

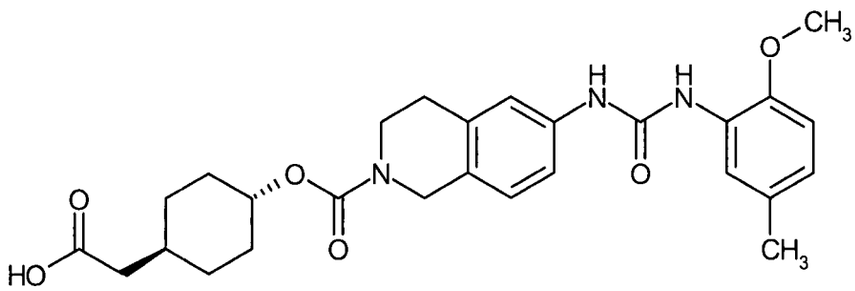
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.0 (1H, brs), 9.35 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 11.4 y 3.1 Hz), 7.33 (1H, s), 7.23-7.18 (1H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 9.0 y 5.5 Hz), 6.75 (1H, ddd, J = 8.6, 8.6 y 3.2 Hz), 4.53-4.43 (3H, m), 3.87 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz),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

EJEMPLO 23

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



El metil éster (103 mg, 81%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-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.

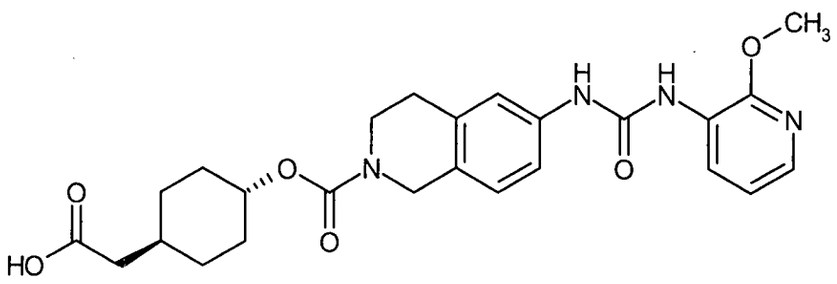
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.24 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.23-7.15 (1H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.52-4.41 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.22 (3H, s),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

EJEMPLO 24

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



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

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.

^{1}H 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).

(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-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.46 g) obtenida en el Ejemplo (24a), 3-amino-2-metoxipiridina (441 mg), y acetonitrilo (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 salturada 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.

^{1}H 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 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

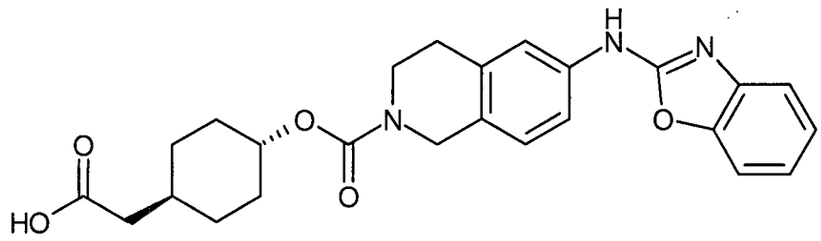
El metil éster (115 mg, 72%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (84 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y diclorhidrato de 1-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (119 mg) obtenido en el Ejemplo (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.

^{1}H 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), 7.25-7.19 (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-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amina

Una solución de 1-butanol (10 mL) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (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 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

El metil éster (103 mg, 72%) 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 benzoxazol-2-il-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amina (93 mg) obtenido en el Ejemplo

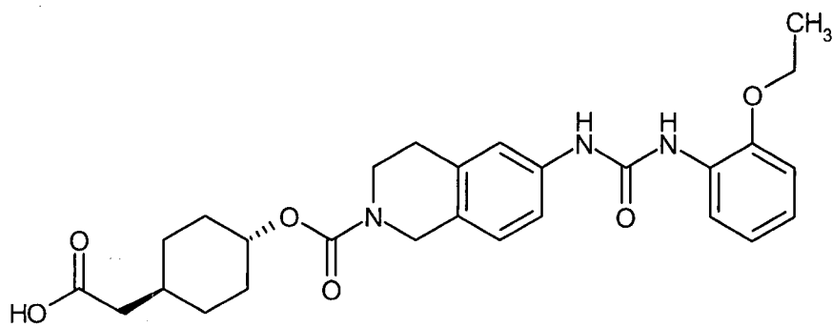
(25a). Este metil éster (100 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (46 mg, 45%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 26

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



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

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.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H 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

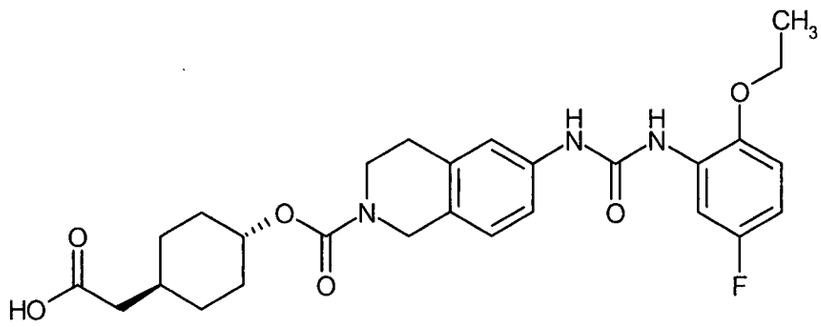
El metil éster (477 mg, 94%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (241 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-etoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (347 mg) obtenido en el Ejemplo (26b). 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.

^{1}H 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



(27a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(2-etoxi-5-fluoro-fenil)-ureido]-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-tetrahidroisoquinolina (996 mg) y ácido 2-etoxi-5-fluorobenzoico (WO2006004200 A1) (736 mg).

^{1}H 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).

(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-butil 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).

^{1}H 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), 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-hidroxi-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) 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.

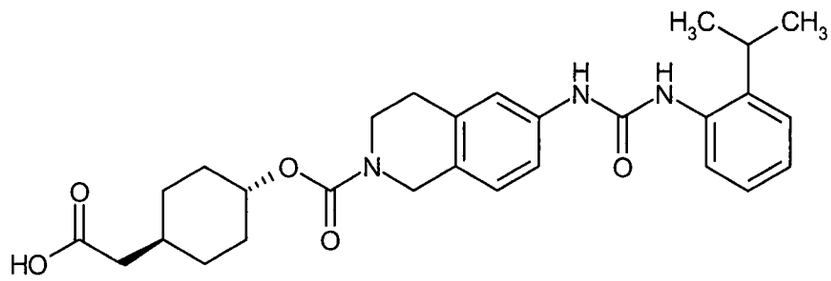
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 11.8 y 3.1 Hz), 7.35 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 9.0 y 5.4 Hz), 6.72 (1H, dt, J = 12.4 y 4.3 Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57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

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 28

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



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

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-tetrahidroisoquinolina (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.

^{1}H 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).

(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).

^{1}H RMN (400 MHz, , DMSO-d6): 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).

(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

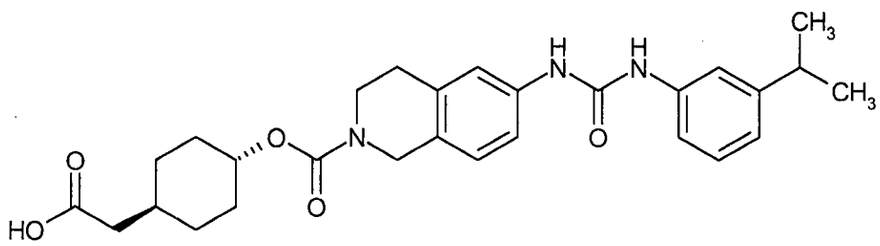
Ejemplo (28b). Este metil éster (498 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (352 mg, 73%) como un sólido blanco mate.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.95 (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), 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



(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-tetrahidroisoquinolina (993 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

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).

^{1}H 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).

(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-

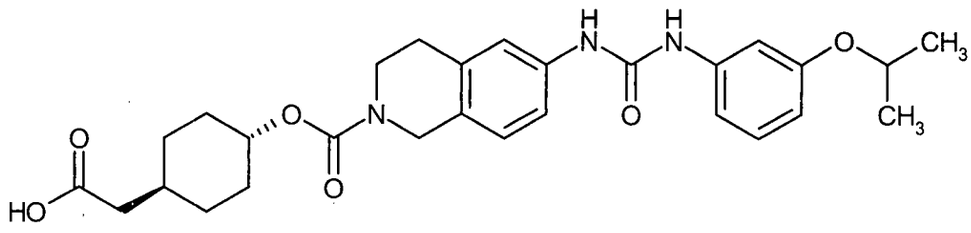
hidroxi-ciclohexil)-acético (241 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-isopropil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (345 mg) obtenido en el Ejemplo (29b). Este metil éster (537 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 (28a) de 3-isopropoxianilina (605 mg) y 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (993 mg).

^{1}H 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), 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-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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), 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

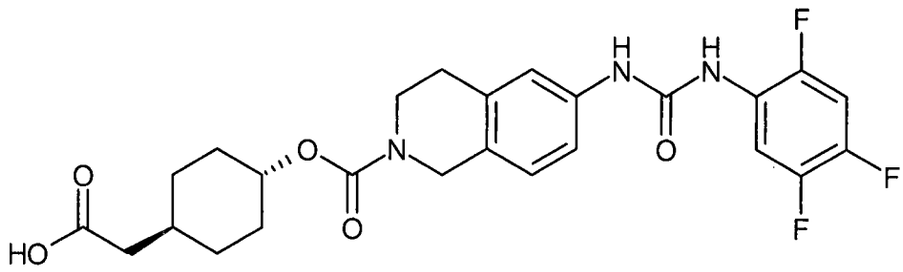
El metil éster (493 mg, 94%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (241 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-isopropoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (361 mg) obtenido en el Ejemplo (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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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), 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



(31a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-ureido]-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-tetrahidroisoquinolina (993 mg) y 2,4,5-trifluoro-fenil isocianato (0.58 mL).

^{1}H 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-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).

^{1}H 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

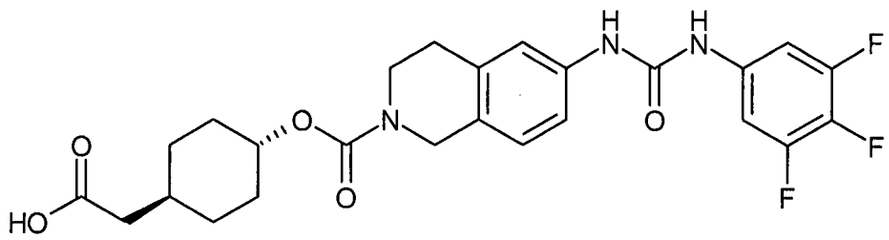
El metil éster (773 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (536 mg) 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.

^{1}H 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



(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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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

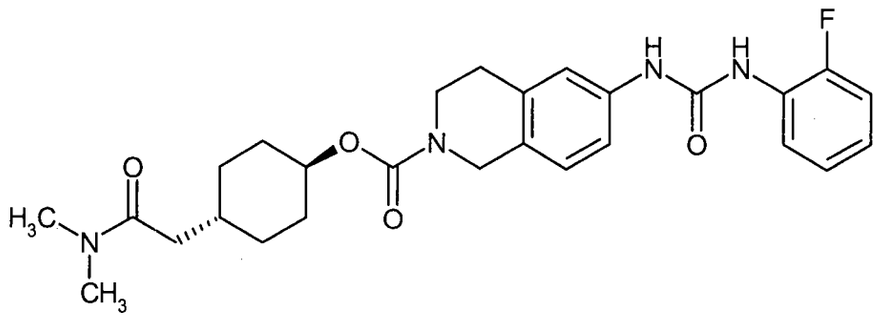
El metil éster (779 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3,4,5-trifluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (536 mg) 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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



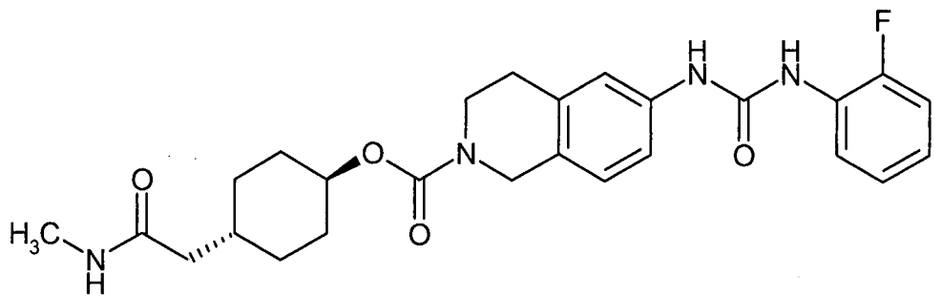
El compuesto del título (100 mg, 35%) fue obtenido como un sólido blanco mate de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (268 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de dimetilamina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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.2 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);

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



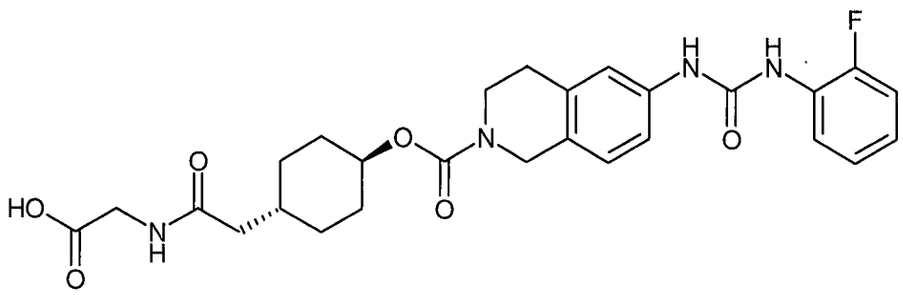
El compuesto del título (119 mg, 37%) fue obtenido como sólido marrón claro de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (317 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de metilamina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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.02 (1H, s), 8.53 (1H, 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);

MS (ESI) m/z: 483 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 35

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



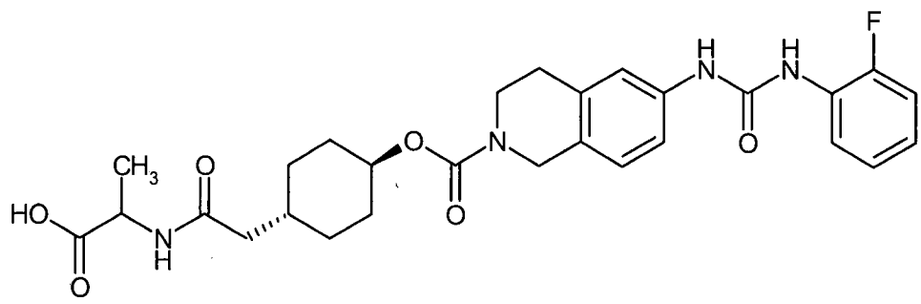
El metil éster (128 mg, 20%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (551 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de glicina metil éster (162 mg). Este metil éster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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 (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



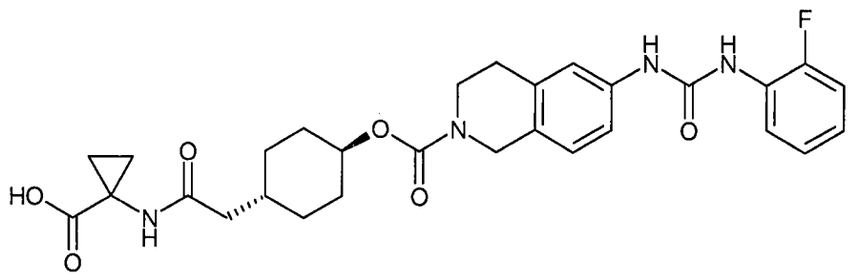
El metil éster (51 mg, 16%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (275 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de alanina metil éster (racemato, 90 mg). Este metil 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 mate.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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), 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



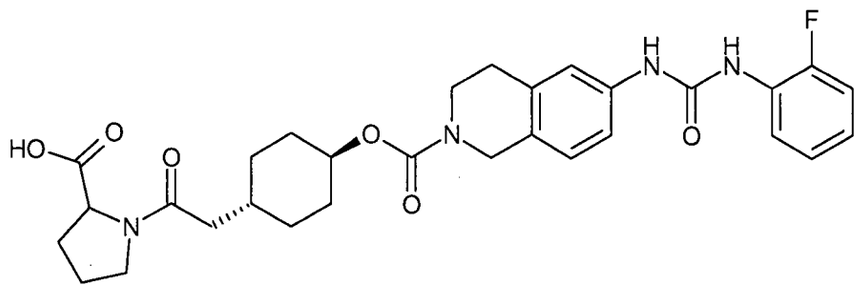
El metil éster (98 mg, 35%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (235 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato del metil éster del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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), 1.94-1.89 (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



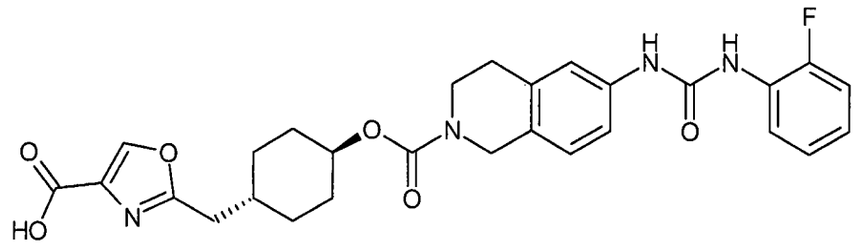
El metil éster (233 mg, 80%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 18 del 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (235 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y clorhidrato de prolina metil éster (racemato, 83 mg). Este 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 (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



(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).

^{1}H 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 salturada 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 salturada 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.

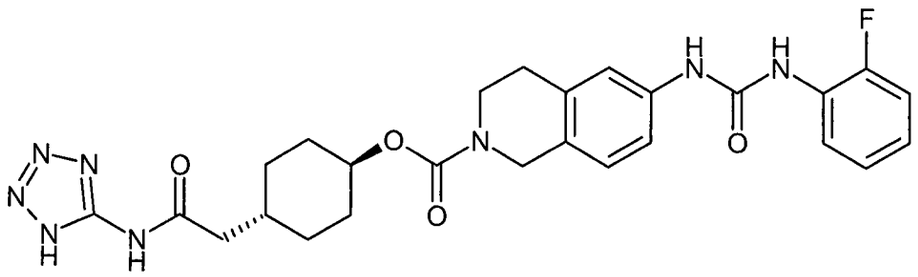
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.03 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.2 y 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.6

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 $(M + H)^+$.

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



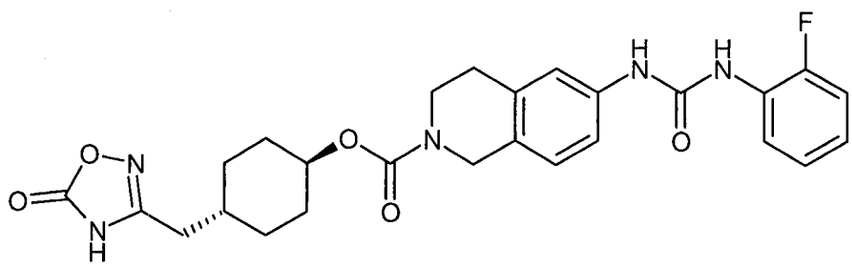
Una solución de DMF (4 mL) de 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (188 mg) obtenida en el Ejemplo 2, reactivo de 1H-tetrazol-5-ilamina (54 mg), BOP (212 mg), y diisopropiletilamina (0.10 mL) se agitó durante la noche 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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).

^{1}H 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) 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).

^{1}H 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 (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 uma 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 (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

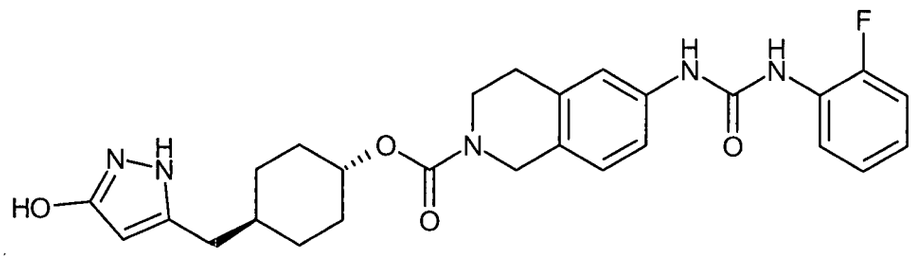
en columna (Chromatorex NH, diclorometano/metanol) para obtener un sólido blanco (500 mg, 83%). A una solución de tetrahidrofurano (10 mL) de este sólido blanco (500 mg), se añadieron piridina (0.096 mL) y 2-etilciclohexil cloroformato (0.20 mL) a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó 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 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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), 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



(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 WSC (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.

^{1}H 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 $(M + H)^+$.

(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

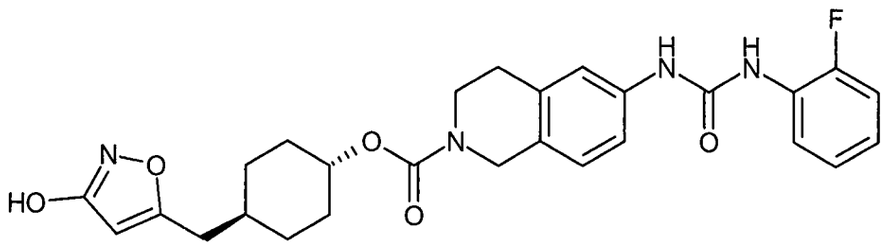
A una mezcla de 4-(3-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (189 mg) obtenida en el Ejemplo (42a) y etanol (5 mL), se añadió hidrazina monohidrato (0.022 mL) a 0°C. Durante la reacción, se añadió más hidrazina 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.

^{1}H 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-etoxicarbonil-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.

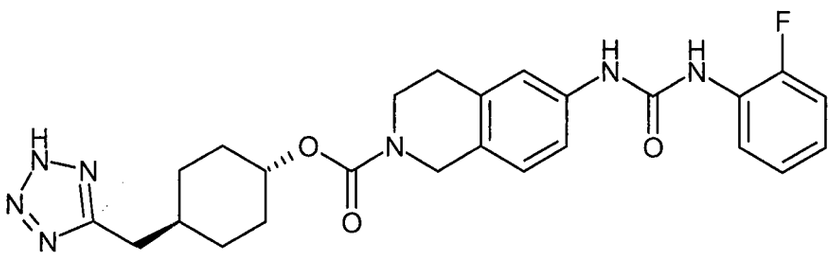
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.0 y 8.0 Hz), 7.32 (1H, s), 7.27-7.21 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.51-4.46 (3H, m), 4.13 (1H, brs), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.19-2.15 (2H, m), 1.94-1.91 (2H,

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 $(M + H)^+$.

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



(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.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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-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 de reacción se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, seguido por extracción con una solución acuosa salturada 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 concentró para obtener el compuesto del título (2.57 g, 64%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 (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 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 residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (610 mg, 32%) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 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

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.

^{1}H 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).

(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) del Ejemplo (44d) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (321 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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

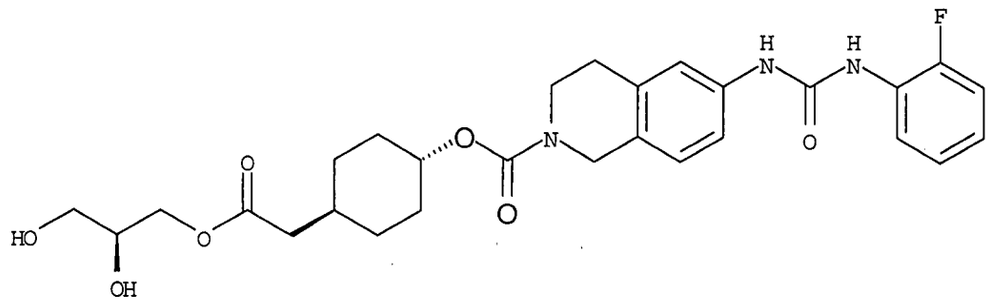
Una suspensión de etanol (6 mL) de 4-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (333 mg) obtenida en el Ejemplo (44e) y paladio-carbón (55 mg) se agitó a temperatura ambiente por 3 días en una atmósfera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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 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-propoxicarbonilmetil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico



A una mezcla de 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[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 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 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,

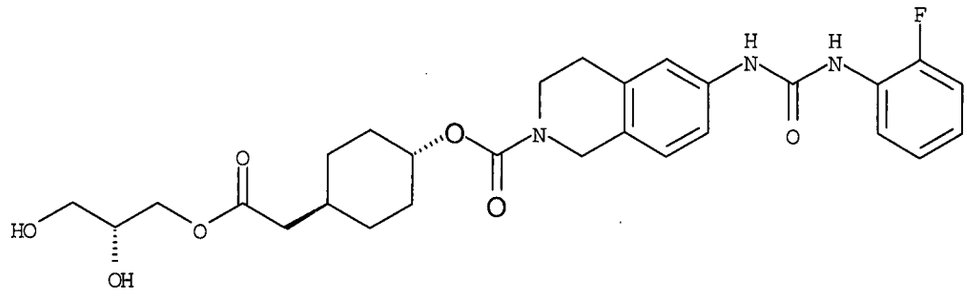
luego fue recolectado por filtración, y luego secado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (193 mg, 51%) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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-propoxicarbonilmetil)-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-

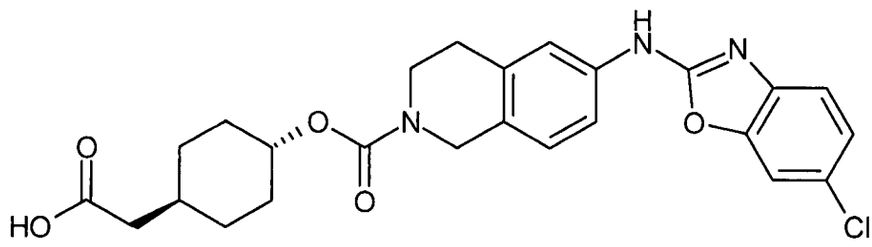
carboxílico (378 mg) obtenido en el Ejemplo 2 y (S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (0.099 mL). De este éster (427 mg), el compuesto del título (138 mg, 35%) fue obtenido como un sólido blanco de la misma manera que en el (Ejemplo 45).

^{1}H 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 g, 62%) fue obtenido como un sólido marrón claro de la misma manera que en el Ejemplo (25a) de 6-amino-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

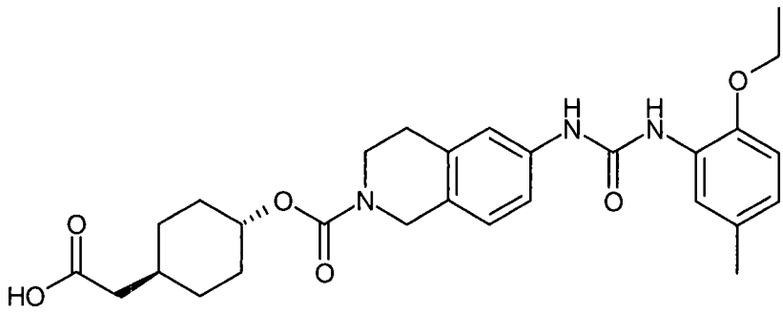
El metil éster (104 mg, 74%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (74 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de (6-cloro-benzoxazol-2-il)-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amina (103 mg) obtenido en el Ejemplo (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.

^{1}H 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), 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



(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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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.

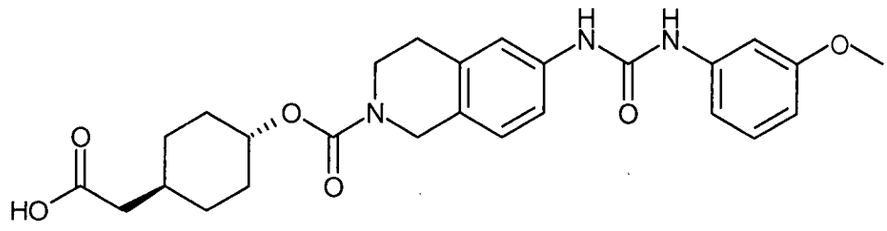
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (H, s), 9.34 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, d,

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-isoquinolina-2-carboxílico



(49a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-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-tetrahidroisoquinolina (993 mg) y 3-metoxi-fenil isocianato (0.63 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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).

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

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

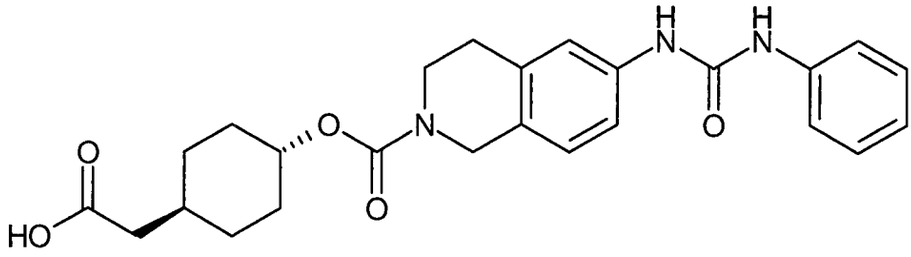
misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (603 mg, 85%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 50

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



(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-tetrahidroisoquinolina (220 mg) y fenil isocianato (0.12 mL).

^{1}H 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 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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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), 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

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

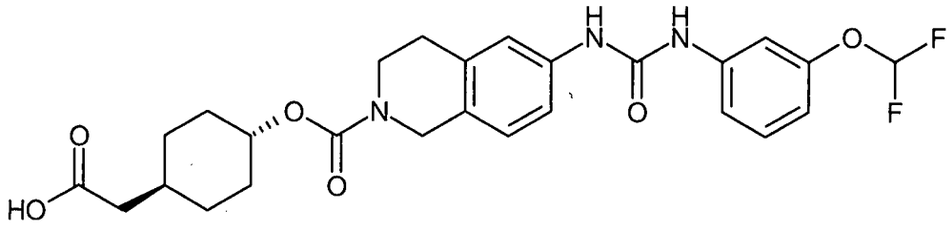
Ejemplo (50b). Este metil éster (329 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (281 mg, 88%) como un sólido blanco.

^{1}H 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 51

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



(51a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-difluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-tetrahidroisoquinolina (992 mg) y 3-difluorometoxi-anilina (0.49 mL).

^{1}H 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).

(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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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

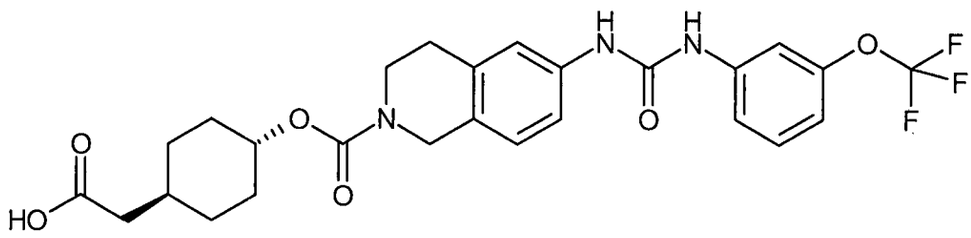
misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (619 mg, 80%) como un sólido blanco.

^{1}H 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 52

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



(52a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-tetrahidroisoquinolina (992 mg) y 3-trifluorometoxi-anilina (0.53 mL).

^{1}H 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).

(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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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).

(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-hidroxi-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

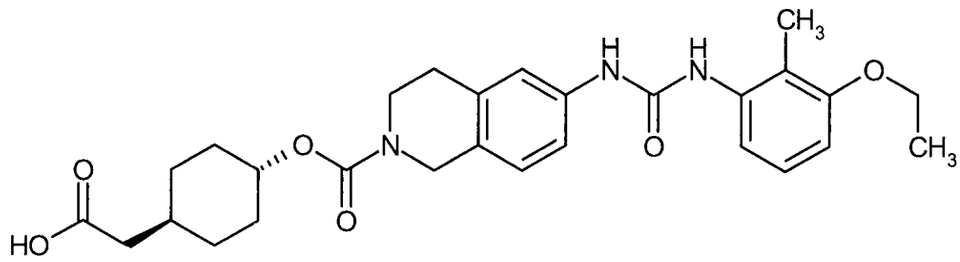
misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (625 mg, 79%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 53

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



(53a) ter-butil 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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 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-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).

^{1}H 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

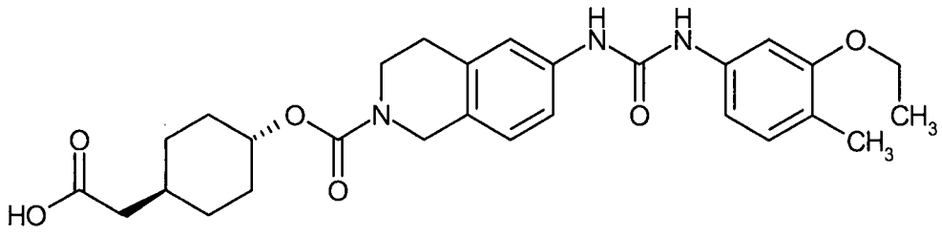
El metil éster (785 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (361 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-etoxi-2-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea obtenido 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.

^{1}H 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

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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(54b) clorhidrato de 1-(3-etoxi-4-metil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

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).

^{1}H 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.

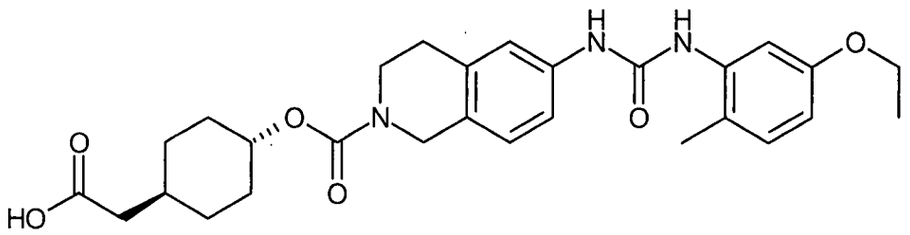
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.0 y 2.1 Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 3.99 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz), 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 55

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



(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-tetrahidroisoquinolina (943 mg) y 5-etoxi-2-metil-anilina (Chemische Berichte 1959, 92, 674.) (581 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H 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.

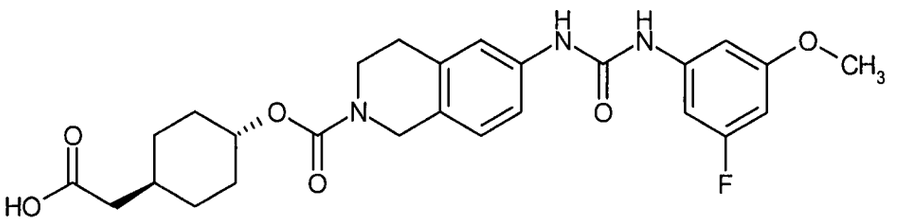
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.07 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.35 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.8 Hz),

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-tetrahidroisoquinolina (993 mg) y ácido 3-fluoro-5-metoxi-benzoico (681 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 (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 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 mg, 84%) como un sólido blanco.

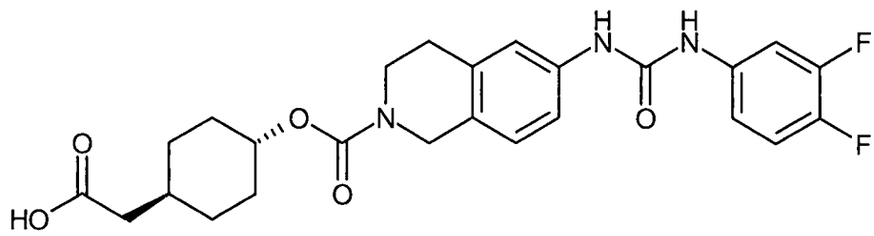
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 8.91 (1H, brs), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.2 y 1.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, dt, J = 11.6 y 2.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.42

(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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 57

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



(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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 (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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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.

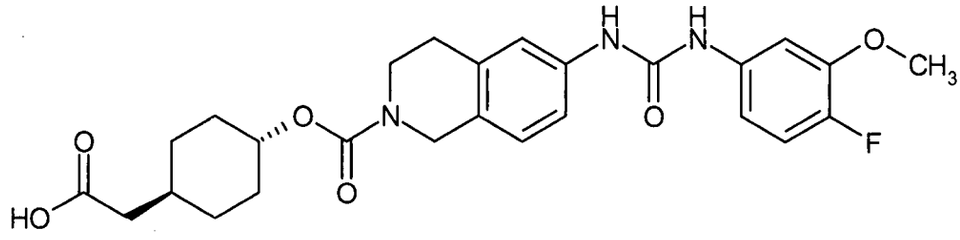
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.98 (1H, brs), 8.79 (1H, brs), 7.71-7.65 (1H, m), 7.38-7.31 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14-7.08 (2H, m), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.75 (2H, t,

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 58

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



(58a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-tetrahidroisoquinolina (760 mg) y ácido 4-fluoro-3-metoxi-benzoico (521 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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).

^{1}H 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.

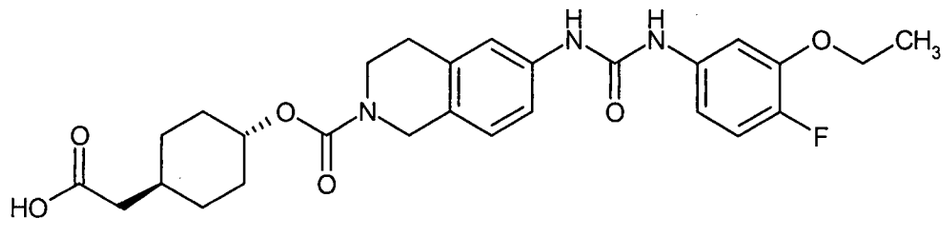
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 7.8 y 2.8 Hz), 7.34 (1H, s), 7.21 (1H, d, J =

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);

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



(59a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-etoxi-4-fluoro-fenil)-ureido]-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-tetrahidroisoquinolina (672 mg) y ácido 3-etoxi-4-fluoro-benzoico (J. Med. Chem. 2002, 45, 3112.) (499 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H 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.

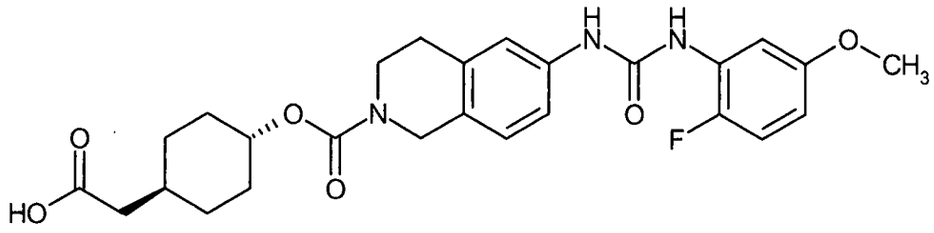
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.0 y 2.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.21

(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-tetrahidroisoquinolina (782 mg) y 2-fluoro-5-metoxi-anilina (EP950657) (445 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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).

(60c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

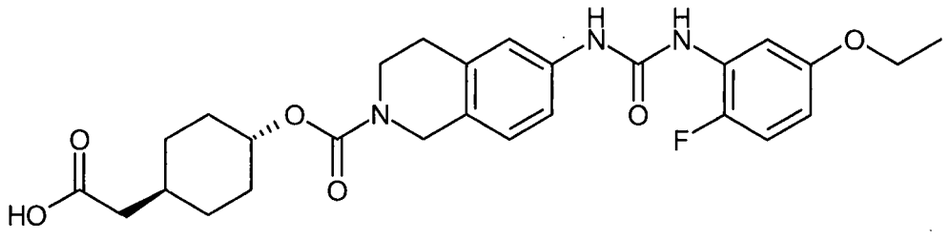
El metil éster (616 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (422 mg) 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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

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



(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.

^{1}H 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).

(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.

^{1}H 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]-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).

^{1}H 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) 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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 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

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 misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (507 mg, 82%) como un sólido blanco.

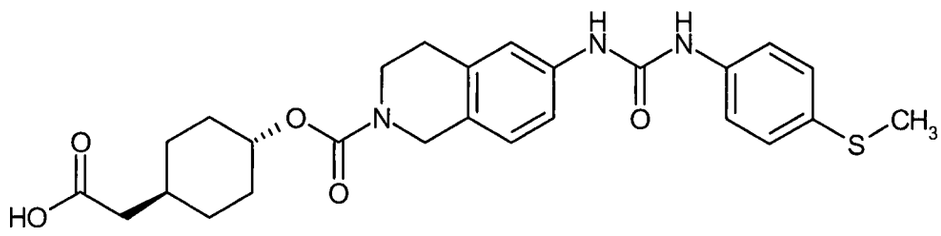
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 6.8 y 2.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.21 (1H, d, J =

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);

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



(62a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-metilsulfanil-fenil)-ureido]-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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H 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.

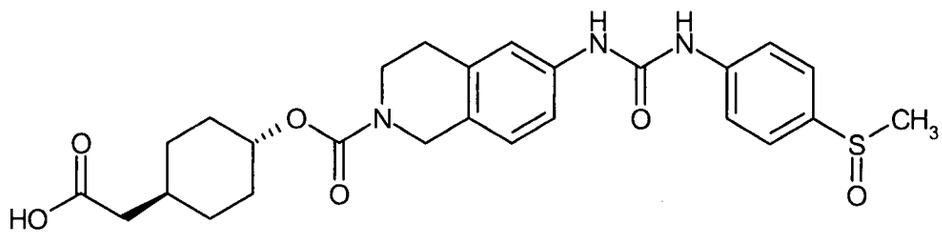
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.21 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J =

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 63

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



(63a) 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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

y luego diclorometano/metanol=4:1) para obtener el compuesto del título (1.37 g, 72%) como un sólido blanco.

^{1}H 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).

(63b) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

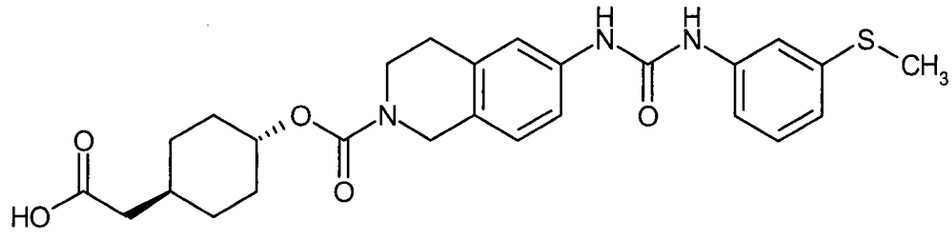
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.37 g) obtenido en el Ejemplo (63a) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (1.22 g, 92%) como un sólido blanco.

^{1}H 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

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).

^{1}H 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

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).

^{1}H 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

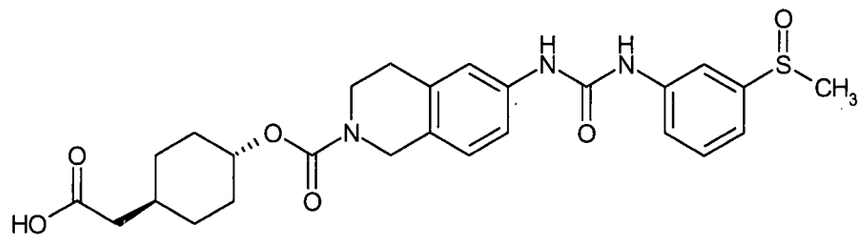
El metil éster (818 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (390 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-metilsulfanil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (566 mg) 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.

^{1}H 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-metoxicarbonilmetilciclohexil 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 (64a) del 4-metoxicarbonilmetilciclohexil 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).

^{1}H 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

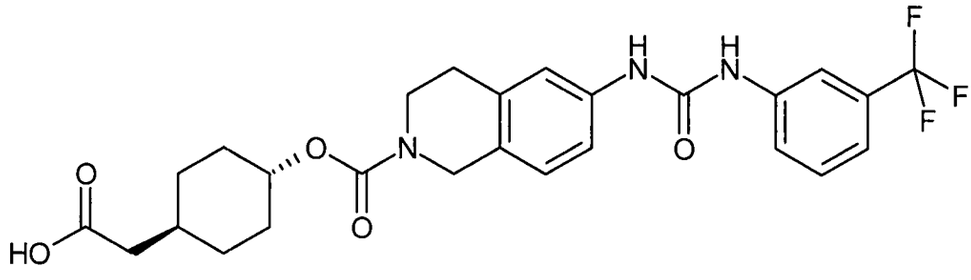
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-metanosulfinil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (559 mg) obtenido en el Ejemplo (65a) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (516 mg, 95%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 66

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



(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).

^{1}H 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).

(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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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).

(66c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

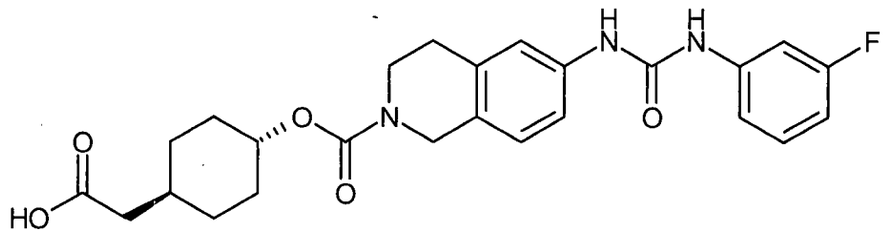
El metil éster (640 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (446 mg) 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.

^{1}H 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

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-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y 3-fluoro-fenil isocianato (0.41 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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)

(67b) clorhidrato de 1-(3-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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).

(67c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

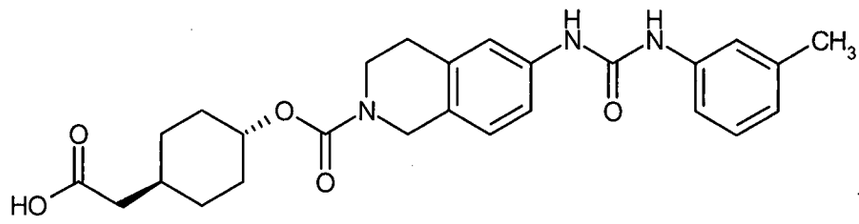
El metil éster (580 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (386 mg) obtenido 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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



(68a) ter-butil éster del ácido 6-(3-m-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 m-tolil isocianato (0.45 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 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

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).

^{1}H 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

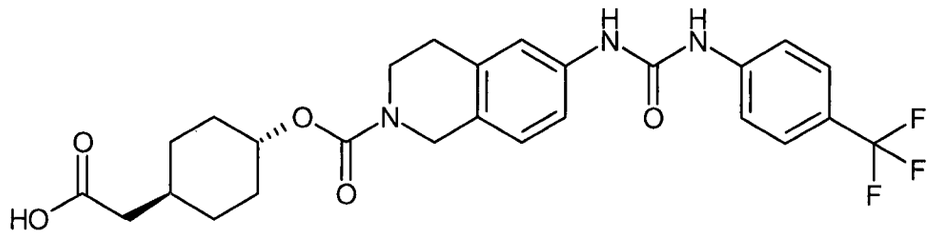
El metil éster (575 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (289 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-3-m-tolil-urea (381 mg) obtenido en el 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.

^{1}H 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

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-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y 4-trifluorometil-fenil isocianato (0.51 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(69b) clorhidrato de 1-(4-trifluorometil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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).

(69c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

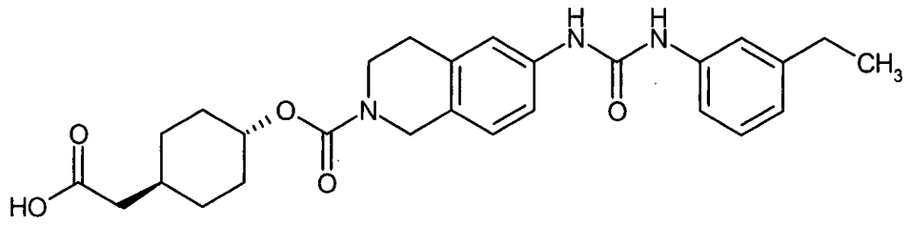
El metil éster (800 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (362 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(4-trifluorometil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (558 mg) 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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);

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



(70a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-etil-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-etil-fenil isocianato (0.51 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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).

^{1}H 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), 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

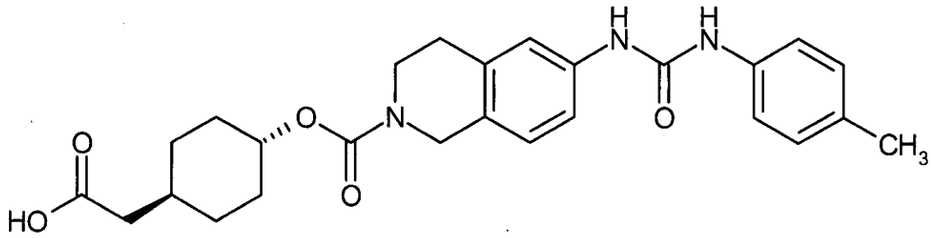
El metil éster (740 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (362 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(3-etil-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (498 mg) obtenido 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.

^{1}H 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 = 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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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-hidroxi-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.

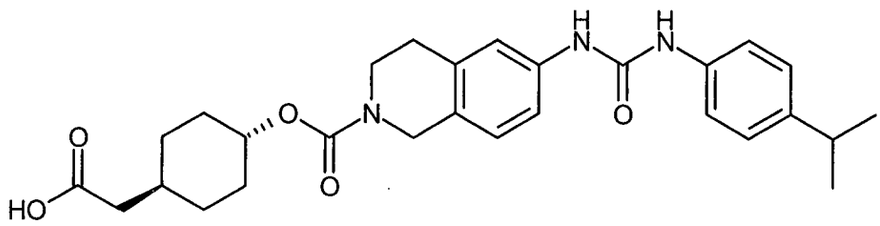
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.34-7.31 (3H, m), 7.22-7.20 (1H, m), 7.09-7.07 (3H, m), 4.48-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, J = 4.3 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.24 (3H, s),

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 72

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



(72a) ter-butil éster 6-[3-(4-isopropil-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 (26a) de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y 4-isopropil-fenil isocianato (0.58 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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) 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).

^{1}H 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), 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

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 misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (640 mg, 87%) como un sólido blanco.

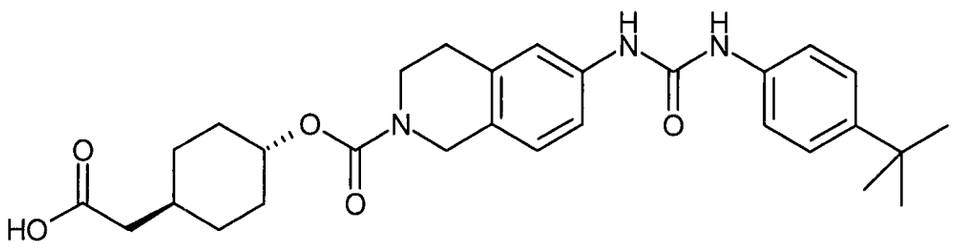
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz),

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);

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



(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-tetrahidroisoquinolina (372 mg) y 4-ter-butil-fenil isocianato (0.32 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 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).

^{1}H 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), 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 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 mg, 86%) como un sólido blanco.

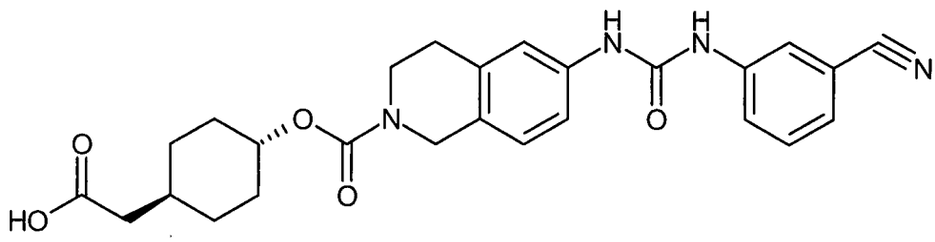
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.74 (2H, brs), 7.37 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.2 y 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.51-4.46 (3H, m),

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 74

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



(74a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-ciano-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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 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).

^{1}H 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 (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 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 amarillo pálido.

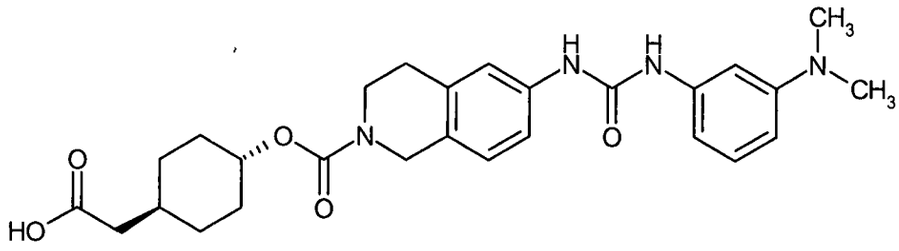
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.85 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.0 y 8.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.33 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.11

(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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 75

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



(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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H 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).

(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.

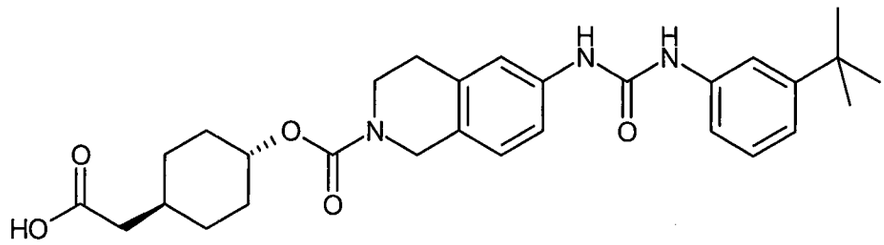
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.03 (1H, brs), 8.89 (1H, s), 7.38 (1H, brs), 7.32 (1H, s), 7.26 (1H, brs), 7.23 (1H, dd, J = 8.5 y 1.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (1H, brs), 6.82 (1H, brs), 4.52-4.45 (3H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.01 (6H, s), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.12 (2H, 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 76

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



(76a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(3-ter-butil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-tetrahidroisoquinolina (745 mg) y 3-ter-butil-anilina (448 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 (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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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.

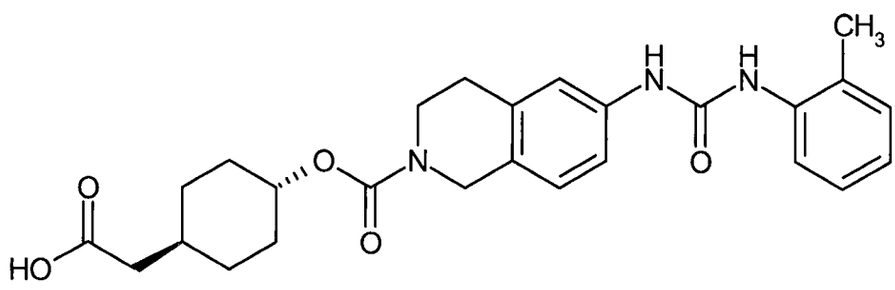
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.82 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 7.48 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 9.4 Hz),

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);

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



(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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 (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 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 el compuesto del título (638 mg, 91%) como un sólido blanco.

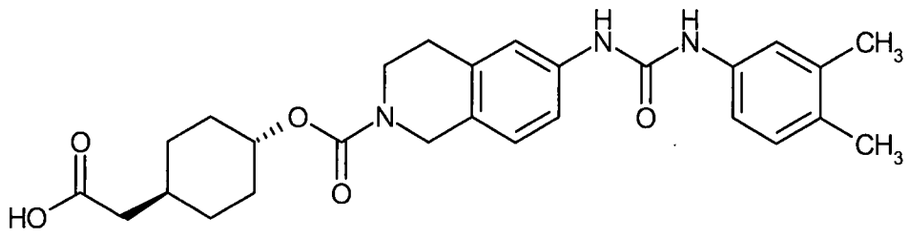
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 9.03 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz),

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 78

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



(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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 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

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 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.

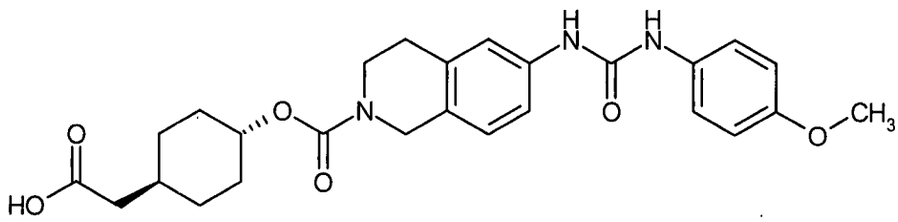
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.64 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.6

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);

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



(79a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-tetrahidroisoquinolina (497 mg) y 4-metoxi-fenil isocianato (0.31 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H 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.

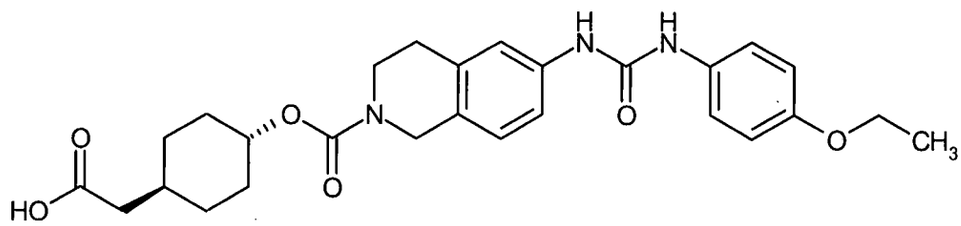
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.52-4.46 (3H, m), 3.72 (3H,

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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 80

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



(80a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(4-etoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-tetrahidroisoquinolina (497 mg) y 4-etoxi-fenil isocianato (0.35 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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-tetrahidro-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 (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).

^{1}H 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), 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

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-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (347 mg) obtenido en el Ejemplo (80b). Este metil éster (488 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 (410 mg, 87%) como un sólido blanco.

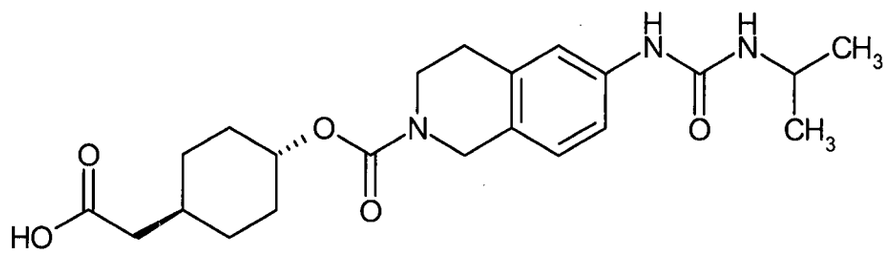
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.59 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.36-7.30 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.21 (1H, dd,

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);

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



(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 isopropil isocianato (0.17 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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.

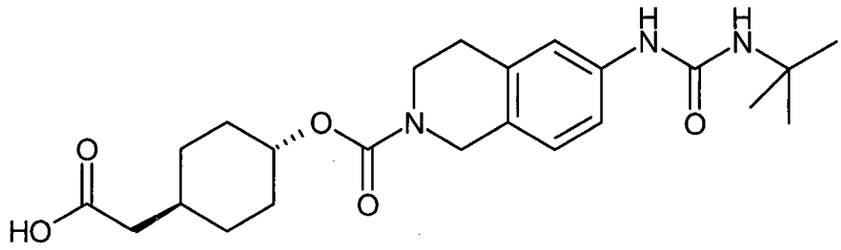
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.50-4.43 (3H, m), 3.76-3.71 (1H, m), 3.55 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.71

(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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 82

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



(82a) ter-butil éster del ácido 6-(3-ter-butil-ureido)-3,4-dihidro-1H-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-tetrahidroisoquinolina (496 mg) y ter-butilamina (0.21 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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).

^{1}H 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.

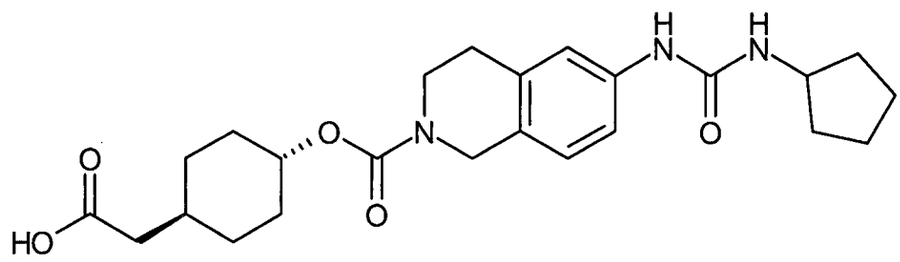
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.18 (1H, s), 7.26-7.07 (1H, m), 6.99 (2H, s), 5.97 (1H, s), 4.50-4.42 (3H, m), 3.54 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.71 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.94-1.91

(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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 83

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



(83a) ter-butil éster del ácido 6-(3-ciclopentil-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-tetrahidroisoquinolina (496 mg) y aminociclopentano (0.20 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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).

^{1}H 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.

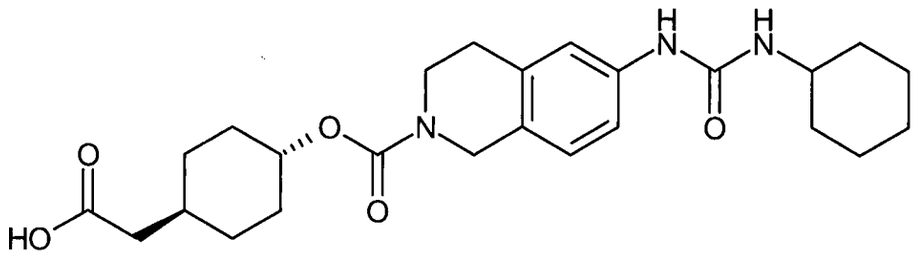
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, brs), 8.20 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.14

(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);

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



(84a) ter-butil éster del ácido 6-(3-isopropil-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 ciclohexil isocianato (0.46 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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.

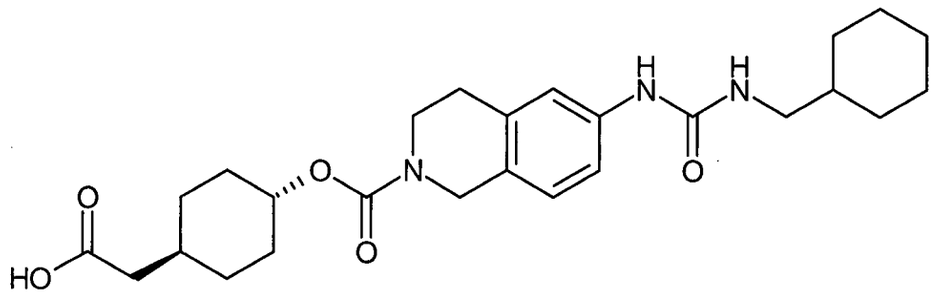
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.1 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.08 (1H, d,

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);

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



(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-tetrahidroisoquinolina (496 mg) y ciclohexilmetilamina (0.26 mL).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(85b) clorhidrato de 1-ciclohexilmetil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea

El compuesto del título (540 g, 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).

^{1}H 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).

(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

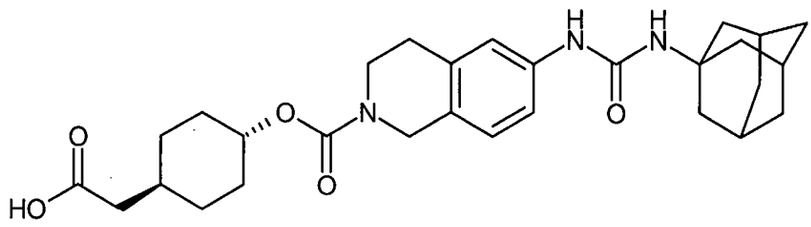
hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (634 mg, 96%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 86

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



(86a) ter-butil éster del ácido 6-(3-adamantan-1-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-

carboxílico (827 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 1-aminoadamantano (303 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 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 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).

^{1}H 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 = 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

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

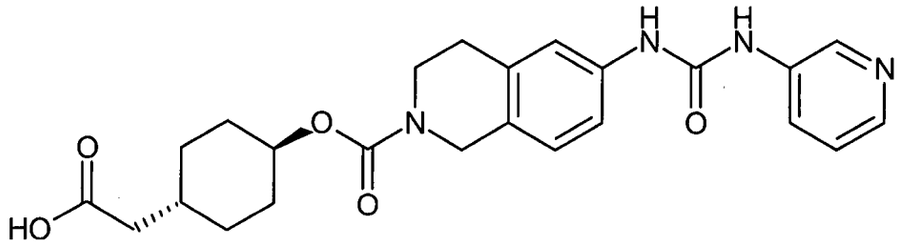
(86b). Este metil éster (895 mg) se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (841 mg, 97%) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 87

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



(87a) ter-butil éster del ácido 6-(3-piridin-3-il-ureido)-3,4-dihidro-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-fenoxicarbonilamino)-3,4-

dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 3-aminopiridina (150 mg).

^{1}H 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).

^{1}H 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

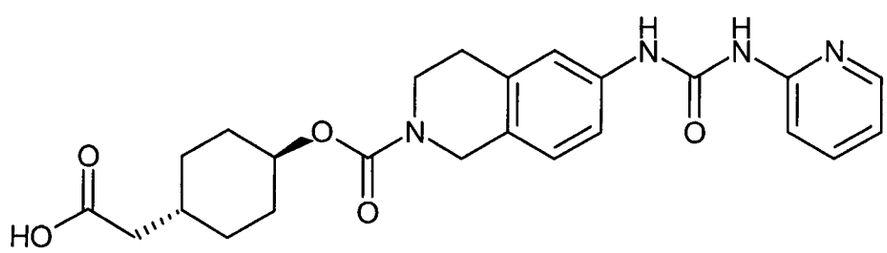
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-3-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (280 mg) obtenido en el (Ejemplo (87b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (186 mg, 67%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 (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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 88

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



(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).

^{1}H RMN (DMSO-d6, 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-metoxicarbonilmetilciclohexil 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-hidroxi-ciclohexil)-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).

^{1}H 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

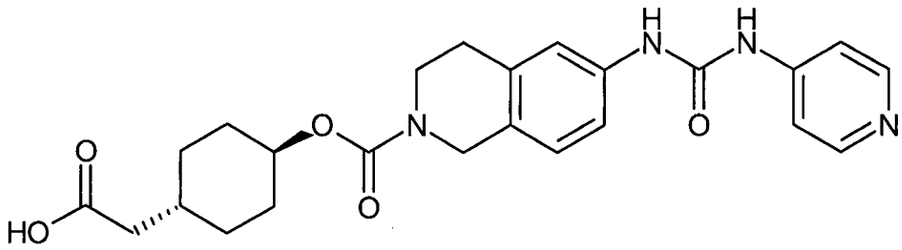
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (170 mg) obtenido en el Ejemplo (88b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (121 mg, 74%) como un sólido blanco.

^{1}H 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 (2 H, 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

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-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 4-aminopiridina (150 mg).

^{1}H RMN (DMSO-d6, 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-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-4-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

La amina (324 mg, 95%) 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 (350 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%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e).

^{1}H RMN (DMSO-d6, 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 $(M + H)^+$.

(89c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-4-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

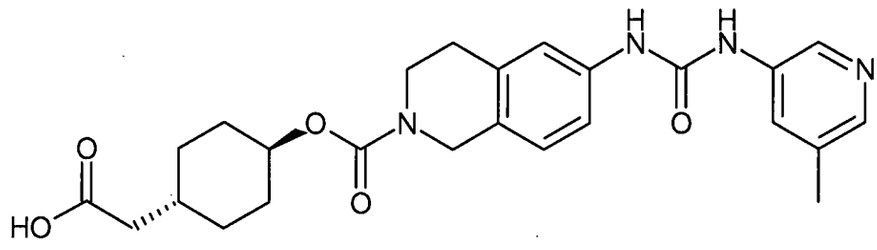
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-piridin-4-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (350 mg) obtenido en el Ejemplo (89b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (323 mg, 96%) como un sólido blanco.

^{1}H 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

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 manera que en el (Ejemplo 24b) de ter-butil éster del ácido 6-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (500 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 5-metil-piridin-3-ilamina (130 mg).

^{1}H 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-hidroxi-ciclohexil)-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).

^{1}H 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

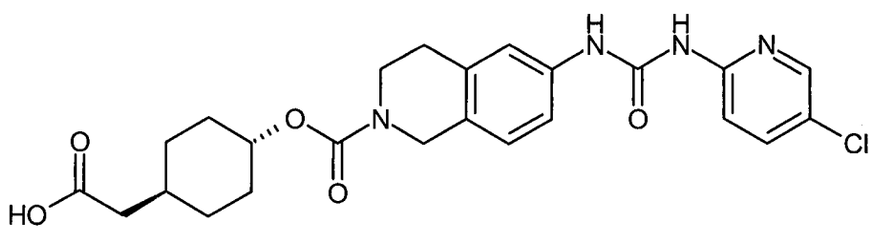
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-metil-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (410 mg) obtenido en el Ejemplo (90b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (342 mg, 87%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (DMSO-d6, 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 91

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



(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-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 2-amino-3-cloropiridina (124 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 (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

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).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 9.20-9.08 (1H, m), 8.46 (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-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).

^{1}H 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), 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 blanco.

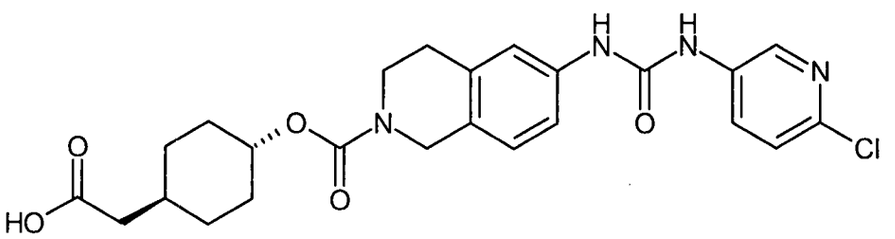
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 12.08 (1H, s), 9.84 (1H, s), 9.52 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.92-7.87 (1H, m), 7.74-7.69 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.35-7.29 (1H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 4.51 (3H, s), 3.63-3.58 (2H, m),

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 $(M + Na)^+$.

EJEMPLO 92

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



(92a) ter-butil éster del ácido 6-[3-(6-cloro-pIridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 6-cloro-piridin-3-ilamina (124 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(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).

^{1}H 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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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

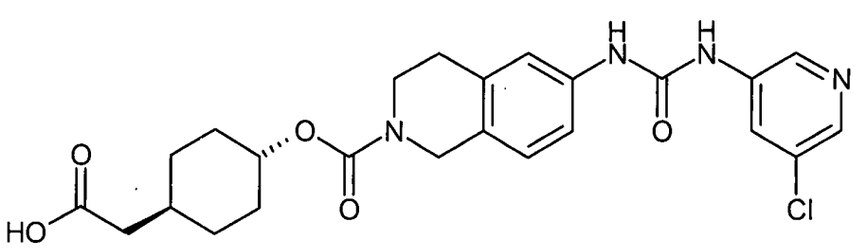
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(6-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (371 mg) obtenido en el Ejemplo (92c) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (141 mg, 38%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 $(M + Na)^+$.

EJEMPLO 93

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



(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-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y 5-cloro-piridin-3-ilamina (124 mg).

^{1}H 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).

(93b) 4-metoxicarbonilmetilciclohexil 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-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).

^{1}H 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).

(93c) 4-carboximetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

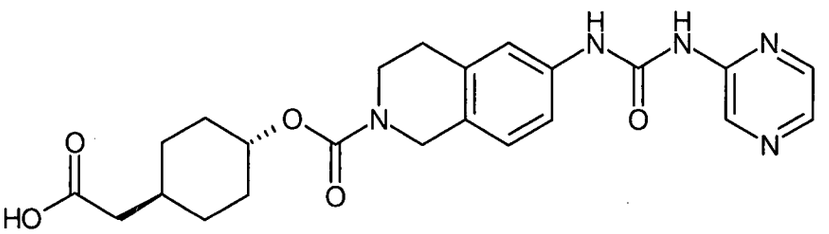
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (167 mg) obtenido en el Ejemplo (93b) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (220 mg, 88%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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);

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



(94a) ter-butil éster del ácido 6-(3-pirazin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-fenoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg) obtenido en el Ejemplo (24a) y pirazin-2-ilamina (92 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(94b) clorhidrato de 1-pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-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).

^{1}H 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), 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-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-pirazin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

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-hidroxi-ciclohexil)-acético (75 mg) obtenido en el Ejemplo (1d).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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

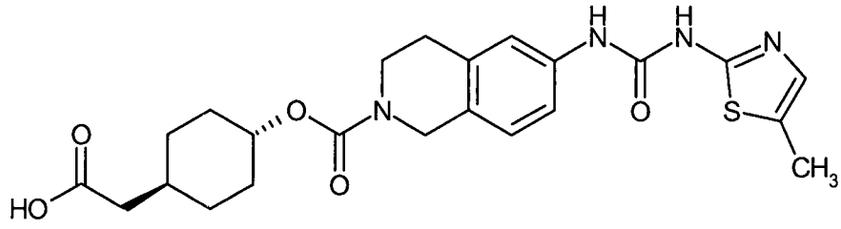
El 4-metoxicarbonilmetilciclohexil éster del ácido trans-6-(3-pirazin-2-il-ureido)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (131 mg) obtenido en el Ejemplo (94c) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (120 mg, 25%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

^{1}H 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

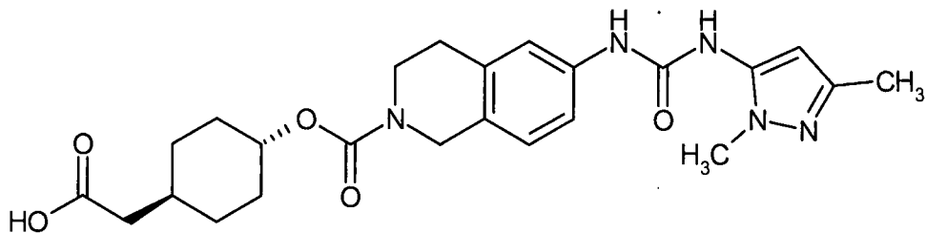
El metil éster (564 mg, 81%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (344 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(5-metil-tiazol-2-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (468 mg) obtenido en el Ejemplo (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.

^{1}H 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 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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 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

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).

^{1}H 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

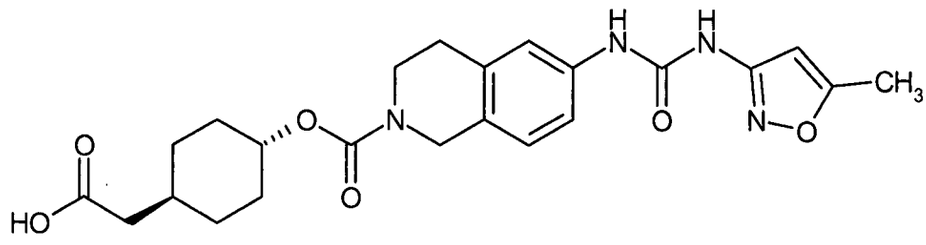
El metil éster (514 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (256 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (342 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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]-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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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)

(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).

^{1}H 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

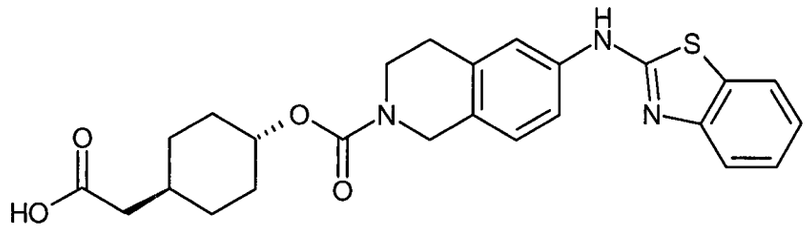
El metil éster (167 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (86 mg) obtenido en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de 1-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (110 mg) 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.

^{1}H 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

Una solución de tolueno de 6-amino-2N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (248 mg), 2-clorobenzotiazol (186 mg), acetato de paladio (22 mg), carbonato de cesio (651 mg), y Xanfos (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 (381 mg, rendimiento cuantitativo).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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

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).

^{1}H 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-metoxicarbonilmetil-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-hidroxi-ciclohexil)-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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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

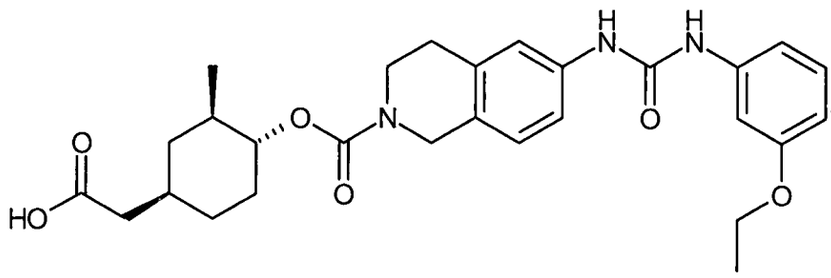
El 4-metoxicarbonilmetil-ciclohexil éster del ácido trans-6-(benzotiazol-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (168 mg)

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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 7.80-7.76 (1H, m), 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

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



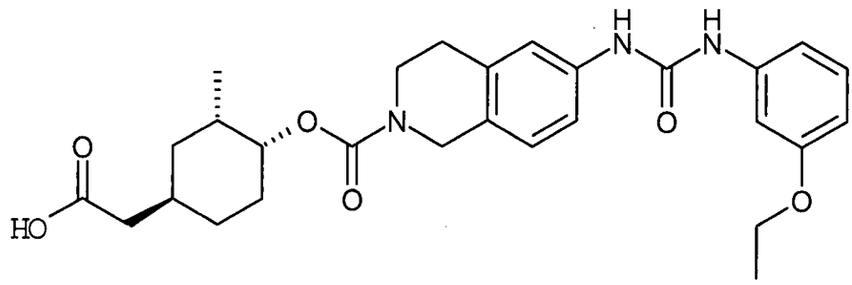
El metil éster (174 mg) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster (t-4-hidroxi-t-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (94 mg) obtenido en el Ejemplo (16a) y clorhidrato de 1-(3-etoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (94 mg). Este metil éster se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (117 g, 85%, dos etapas) como un sólido blanco.

^{1}H 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

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

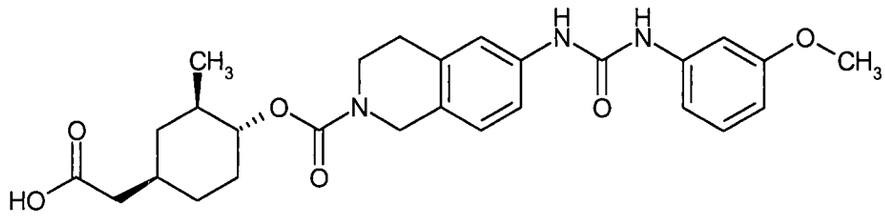


El metil éster (155 mg, rendimiento cuantitativo) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (t-4-hidroxi-t-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (83 mg) obtenido en el Ejemplo (14g) y clorhidrato de 1-(3-etoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 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



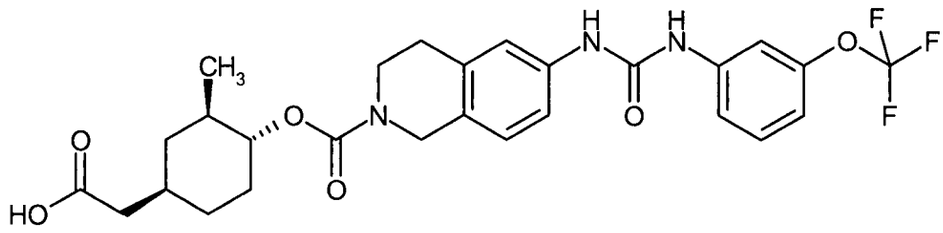
El metil éster (496 mg) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster del ácido (t-4-hidroxi-t-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (261 mg) obtenido en el Ejemplo (16a) y clorhidrato de 1-(3-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (333 mg) obtenido en el Ejemplo (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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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);

MS (ESI) m/z: 496 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 102

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



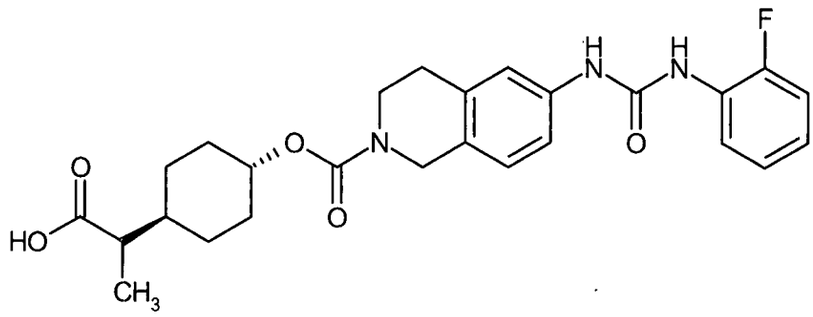
El metil éster (553 mg) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del metil éster (t-4-hidroxi-t-3-metil-ciclohexil)-r-1-acético (261 mg) obtenido en el Ejemplo (16a) y clorhidrato de 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (387 mg) obtenido en el Ejemplo (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 título (477 mg, 88%, dos etapas) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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, 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



(103a) etil éster del ácido 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iliden)-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 fosfonopropanato (8.0 mL) y 1,4-ciclohexanodiona monoetilen cetal (5.28 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 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)-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).

^{1}H 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).

^{1}H 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).

^{1}H 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 $(M + H)^+$.

(103e) 4-(1-carboxi-etil)-ciclohexil éster del ácido trans-6-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

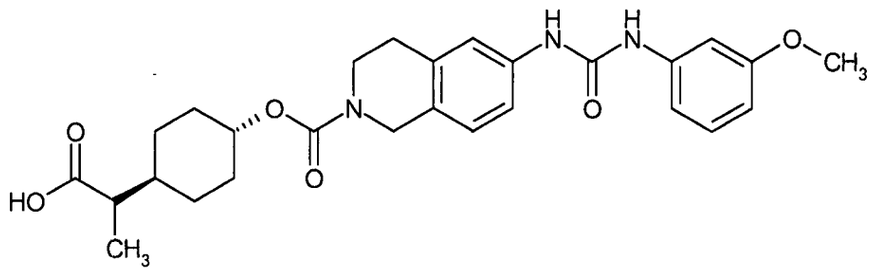
El metil éster (88 mg, 55%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del etil éster del ácido trans-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-propiónico (81 mg) obtenido en el Ejemplo (103d) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (100 mg). Este metil 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.

^{1}H 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



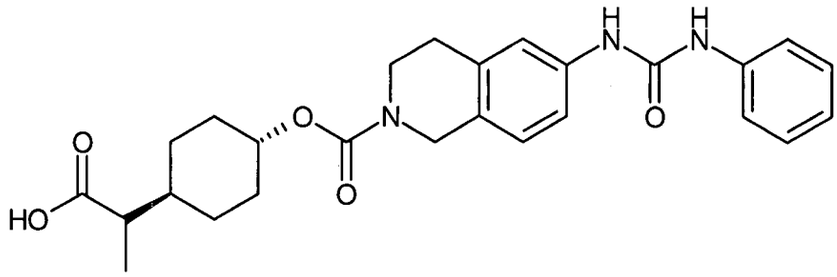
El metil éster (331 mg, 79%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del etil éster del ácido trans-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-propiónico (180 mg) obtenido en el Ejemplo (103d) y clorhidrato de 1-(3-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (267 mg) obtenido en el Ejemplo (49b). Este metil 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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



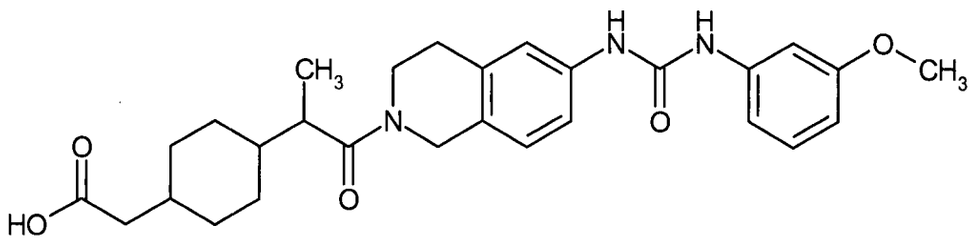
El metil éster (338 mg, 86%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo (1e) del etil éster del ácido trans-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-propiónico (180 mg) obtenido en el Ejemplo (103d) y clorhidrato de 1-fenil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (243 mg) obtenido en el Ejemplo (50b). Este metil 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 compuesto del título (204 mg, 64%) como un sólido blanco mate.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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 = 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-isoquinolin-2-il}-1-metil-2-oxi-etil)-ciclohexil]-acético



(106a) etil éster del ácido 2-(4-tert-butoxicarbonilmetil-ciclohexil)-propiónico

La olefina (6.16 g) fue obtenida de la misma manera que en el Ejemplo (1d) 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 obtener el compuesto del título (4.17 g, 49%, two etapas) como un aceite incoloro.

^{1}H 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);

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 (1.72 g, 78%) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

(106c) Ácido [4-(2-{6-[3-(3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-1-metil-2-oxi-etil)-ciclohexil]-acético

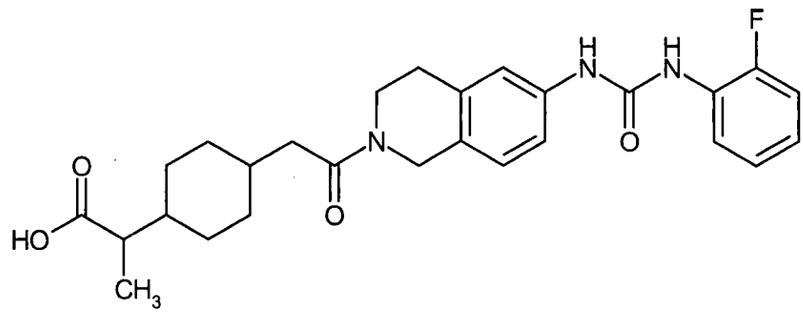
El metil éster (340 mg, 49%) fue obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 40 del ácido 2-(4-tert-butoxicarbonilmetil-ciclohexil)-propiónico (343 mg) obtenido en el Ejemplo (106b) y clorhidrato de 1-(3-metoxi-fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (425 mg) obtenido en el Ejemplo (49b). Este metil éster (340 mg) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo (22b) y luego hidrolizado de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (148 mg, 48%) como un sólido blanco.

^{1}H 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



(107a) etil éster del ácido 2-(4-carbonilmetil-ciclohexil)-propiónico

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).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 $(M)^+$.

(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 metil 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-

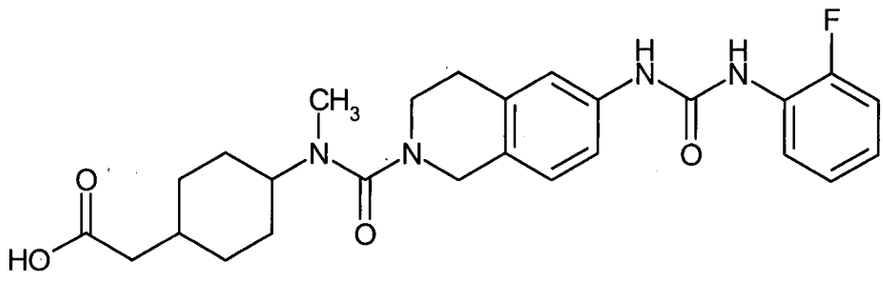
fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-urea (WO2006004200 A1) (236 mg). Este metil éster (304 mg) se hidrolizó de la misma manera que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (139 mg, 49%) como un sólido blanco.

^{1}H 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 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 108

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



(108a) metil éster del ácido (4-metilamino-ciclohexil)-acético

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 triacetoxihidroborato 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.

^{1}H 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.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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

(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

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]-oleaoil-CoA (aproximadamente 50 mCi/mmoles), 0.5% triton X-100, la enzima DGAT1 (10 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.

Tasa de Inhibición = 100-[(Radioactividad de la muestra suplementada con el compuesto de prueba)-(Antecedente)]/[(Radioactividad de control)-(Antecedente)]×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

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 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 (Triglyceride 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 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 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-[(la concentración de triglicérido de cada grupo de compuesto de prueba)-(la concentración de triglicérido del grupo de Vehículo 1)]/[(la concentración de triglicéridos del grupo de Vehículo 2)-(la concentración de triglicéridos del grupo de Vehículo 1)]×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.

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 (%) = [(Ingesta de alimentos del grupo de Vehículo)-(Ingesta de alimentos de cada grupo de compuesto de prueba)]/[(Ingesta de alimentos del grupo de Vehículo)]×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

Compuesto del Ejemplo 2 o 3	50 mg
Lactosa	128 mg
Almidón de maíz	70 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	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
Lactosa	126 mg
Almidón de maíz	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	200 mg

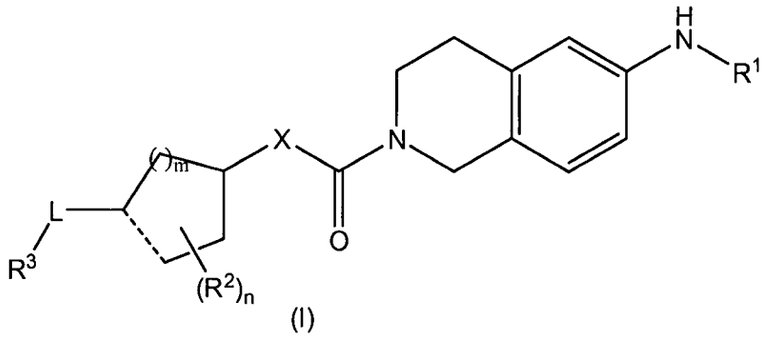
Un polvo de esta formulación se mezcló, se granuló usando una pasta de almidón de maíz, luego se secó, y luego se comprimió en una tableta (200 mg/tableta) usando una máquina de tableteado. Esta tableta puede revestirse con azúcar de acuerdo con las necesidades.

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.

REIVINDICACIONES

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



(I)

[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; 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; R^4 representa un átomo de

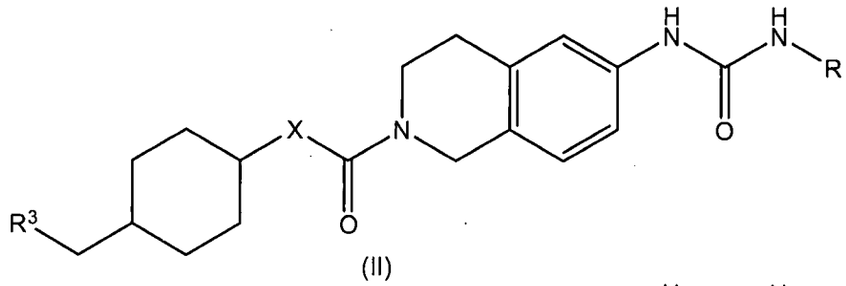
hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo B de Sustituyentes o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 que puede estar monosustituido con un grupo carboxilo; R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 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; 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 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 hidroxi, un grupo alquilsulfinilo 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 hidroxi] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

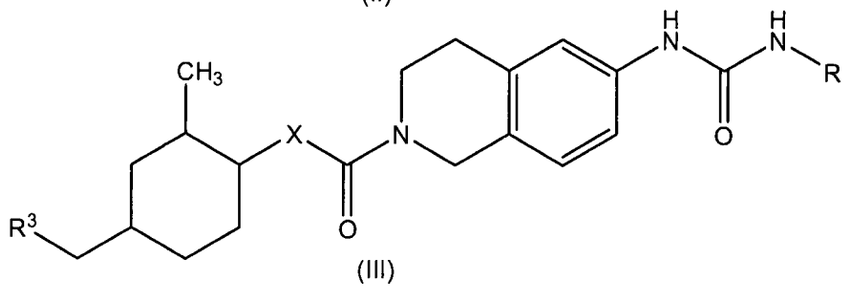
2.- El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es un grupo fenilaminocarbonilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, un grupo heteroarilaminocarbonilo 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, o 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 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; 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 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, y un grupo hidroxi.

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):



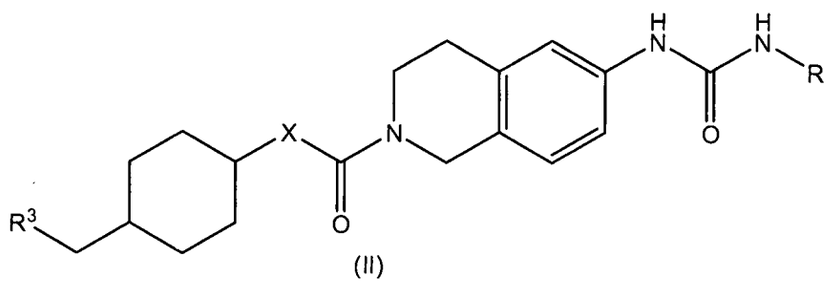
(II)



(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 C_3-C_6; y R^3, 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):



(II)

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 C_3-C_6; y R^3, 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 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.

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 grupo 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.- 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 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15.- 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 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

16.- 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 13.

17.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la composición farmacéutica tiene un efecto inhibidor de la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque la composición farmacéutica tiene un efecto supresor de la alimentación y/o un efecto anoréxico.

19.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque la composición farmacéutica está destinada 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 inhibe la síntesis de triglicéridos, resultando en una absorción suprimida de triglicéridos.

20.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque la composición farmacéutica está destinada 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 inhibe la síntesis de triglicéridos.

21.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque la composición farmacéutica está 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, ateroesclerosis, ateroesclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, o bulimia.

22.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque la composición farmacéutica está destinada al tratamiento y/o prevención de adiposidad u obesidad.

23.- El uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para producir una composición farmacéutica.

24.- El uso como se reclama en la reivindicación 23, en donde la composición 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, ateroesclerosis, ateroesclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, o bulimia.

25.- Un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 a un animal de sangre caliente.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque la enfermedad es adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la

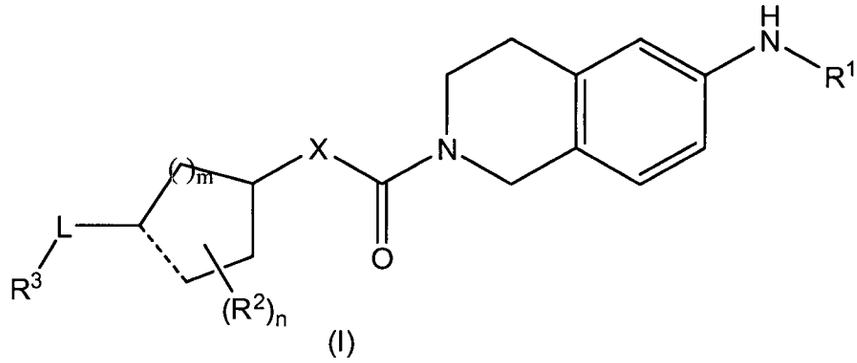
insulina, tolerancia a la glucosa deteriorada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arterioesclerosis, ateroesclerosis, ateroesclerosis diabética, enfermedad de corazón isquémico, o bulimia.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 25 o 26, caracterizado además porque el animal de sangre caliente es un humano.

620

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene un excelente efecto 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:



(I)

[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 benzoxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupo(s) independientemente seleccionados del Grupo A de Sustituyentes, o similares; R^2 independientemente representa un grupo alquilo de C_1-C_6; R^3 representa un grupo representado por la fórmula -C(=O)-O-R^4 o similar; 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 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 C_1-C_6, un grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado, un grupo alcoxi de C_1-C_6, o similares; y el Grupo B de Sustituyentes representa un grupo cicloalquilo de C_3-C_6, un grupo fenilo, un grupo carboxilo, o similares].

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/055738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D217/06, A61K31/472, A61K31/4725, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P15/08, A61P27/12, A61P29/00, A61P43/00, C07D401/12, C07D413/12, C07D417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI, CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/004200 A1 (SANKYO CO., LTD.), 12 January, 2006 (12.01.06), Claims; compounds 3-61 to 3-70 & JP 2006-045209 A & EP 1764360 A1 & US 2007/249620 A1	1-24
A	WO 2007/074753 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD., JP), 05 July, 2007 (05.07.07), Claims; compounds 3-61 to 3-70 (Family: none)	1-24
A	JP 2007-191471 A (SANKYO CO., LTD.), 02 August, 2007 (02.08.07), Claims; compounds 3-60 to 3-71 (Family: none)	1-24

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 April, 2009 (16.04.09)	28 April, 2009 (28.04.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/055738

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007-131584 A (SANKYO CO., LTD.), 31 May, 2007 (31.05.07), Claims (Family: none)	1-24
A	WO 2005/072740 A2 (JAPAN TOBACCO INC.), 11 August, 2005 (11.08.05), Claims & EP 1718309 A2 & US 2007/027093 A1 & JP 2007-519605 A	1-24
A	WO 2006/095922 A1 (KYOTO PHARM IND CO., LTD., JP), 14 September, 2006 (14.09.06), Claims & EP 1857444 A1	1-24
A	WO 2005/009950 A2 (MERCK & CO. INC.), 03 February, 2005 (03.02.05), Claims & EP 1648457 A2 & US 2006/128963 A1 & JP 2006-528180 A & US 7419990 B2	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/055738

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 25-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 25 to 27 include the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

625

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

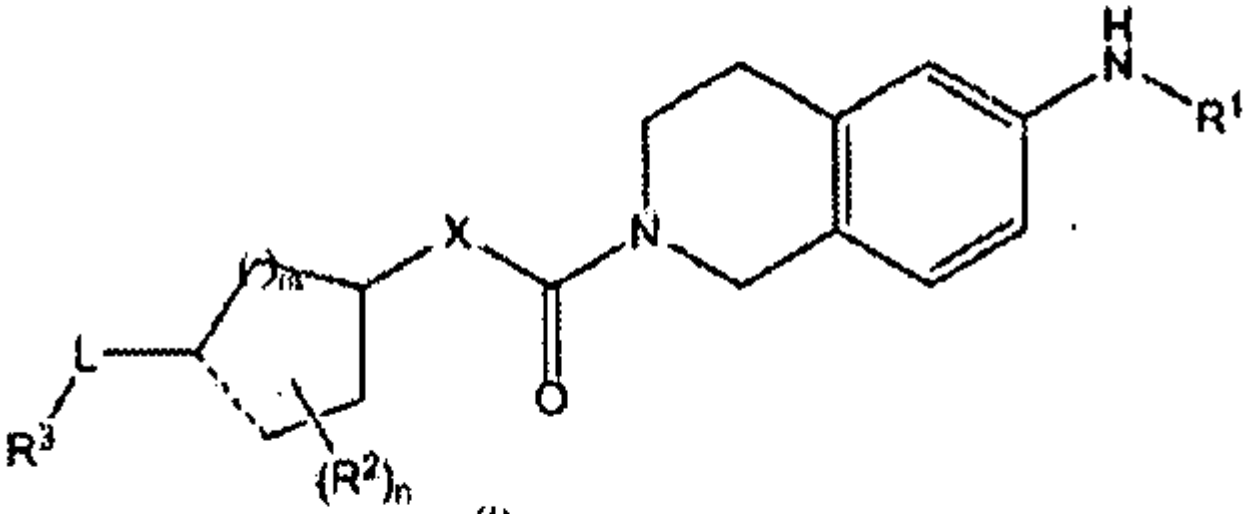
International application No.
PCT/JP2009/055738

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D217/06(2006.01)i, *A61K31/472*(2006.01)i, *A61K31/4725*(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P3/06*(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P15/08*(2006.01)i,
A61P27/12(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, *C07D413/12*(2006.01)i, *C07D417/12*(2006.01)i

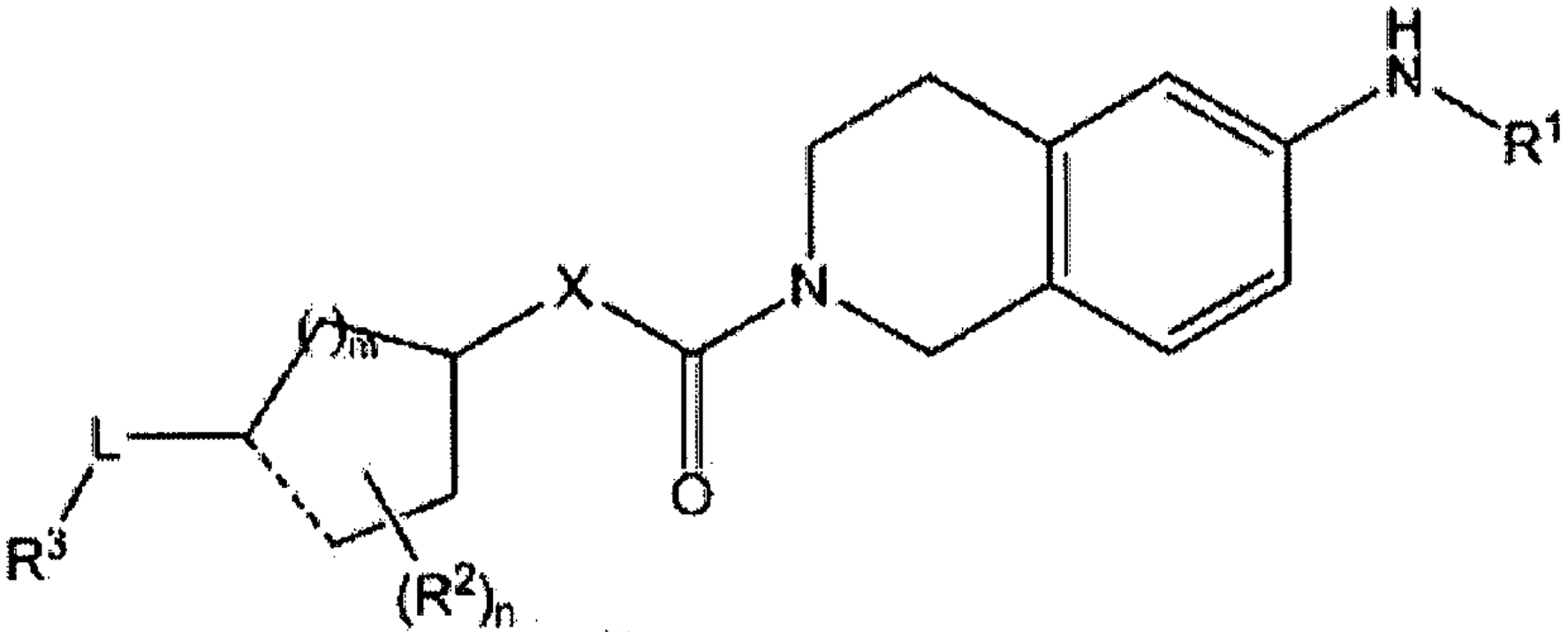
(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

【化1】



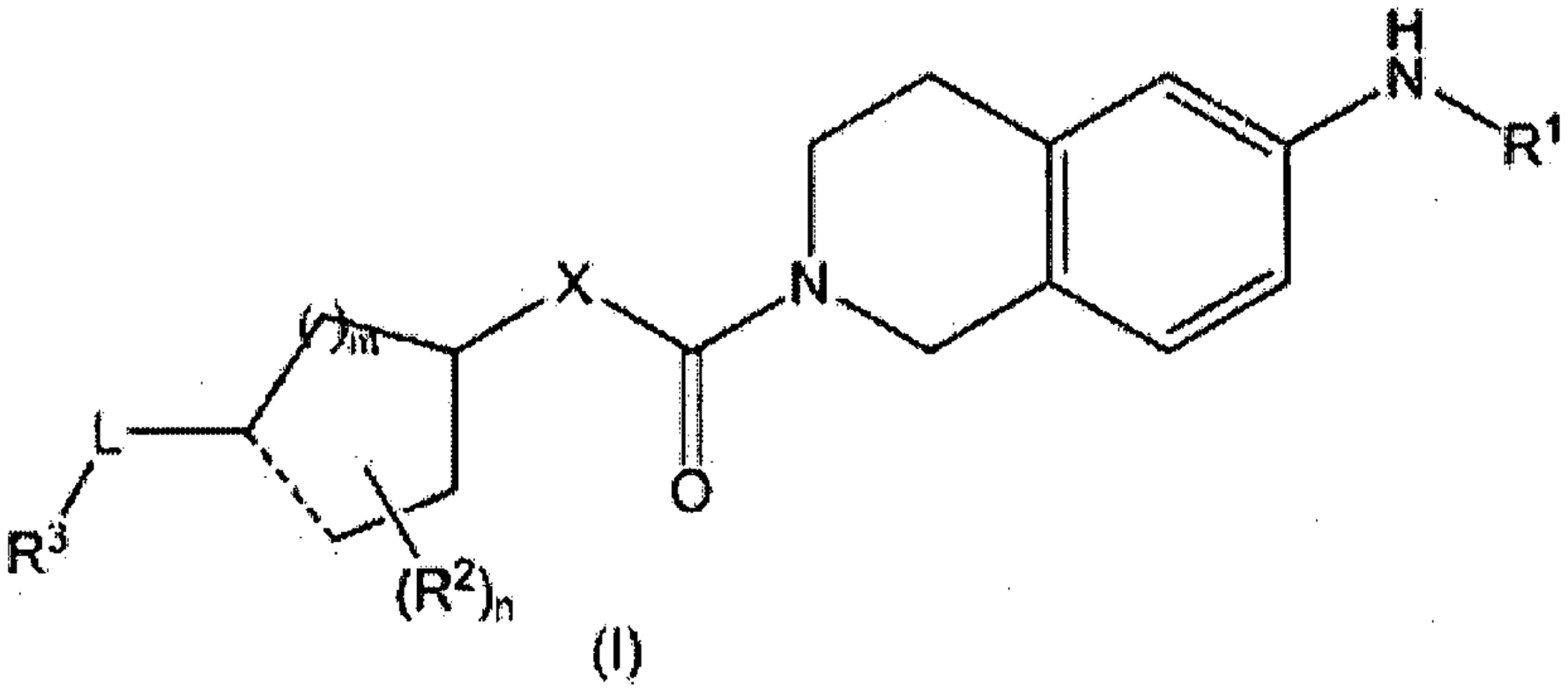
(I)

【化1】



(I)

【化1】



(I)

628

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,147
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131510- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 17:17:02 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 631

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666995	04/10/2010	49,088,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0	83,000.00
		TOTAL : $	83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 15869-841-023-6

629

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 88,079
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131510- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 17:17:02 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 631

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANT	907,000.00

****

TOTAL : $ 907,000.00

SON: NOVECIENTOS SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 15869-841-023-6

630

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-131510- -00000-0000

Fecha: 2010-10-22 17:17:02 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 631

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 88,089
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
			TOTAL : $	1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 15869- 841- 023-6

631

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-131510- -00000-0000

Fecha: 2010-10-22 17:17:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 631

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 88,097
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		5,000.00
		TOTAL :	$	5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 15869- 841-023-6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-131510- -00000-0000

Fecha: 2010-10-22 17:17:02 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 631

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 633

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 131510
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/055738
	Fecha inicio fase nacional	26/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11732
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 24 NOV. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpa11