

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-047670- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 11:57:52
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 115

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 116

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPUESTOS NOVEDOSOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA

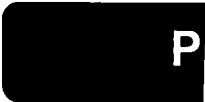
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO _____
TOKYO, JAPÓN

74. APODERADO _____
IJZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-047670- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 11:57:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ 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,
Tokio 103-8426,
Japón

Domicilio: Tokio,
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,
Tokio 140-8710,
Japón

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

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

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/064550 Fecha: 27 de agosto de 2010
Publicación Internacional No. WO 2011/024932 A1 Fecha: 03 de marzo de 2011

6

Título (54)
COMPUESTOS NOVEDOSOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 217/006

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>JP</u>	<u>28 de agosto de 2009</u>	<u>2009-198540</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>12-0022713</u> Comprobante de pago No.: <u>12-0024892</u> Comprobante de pago No.: <u>12-0022644</u> Comprobante de pago No.: <u>12-0024855</u>	Fecha: <u>05 de marzo de 2012</u> Fecha: <u>12 de marzo de 2012</u> Fecha: <u>05 de marzo de 2012</u> Fecha: <u>12 de marzo de 2012</u>
---	--	--

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$180.000.oo.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poder de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☐

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/024932 A1.

☒

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.

☐

Arte final 12x12

☐

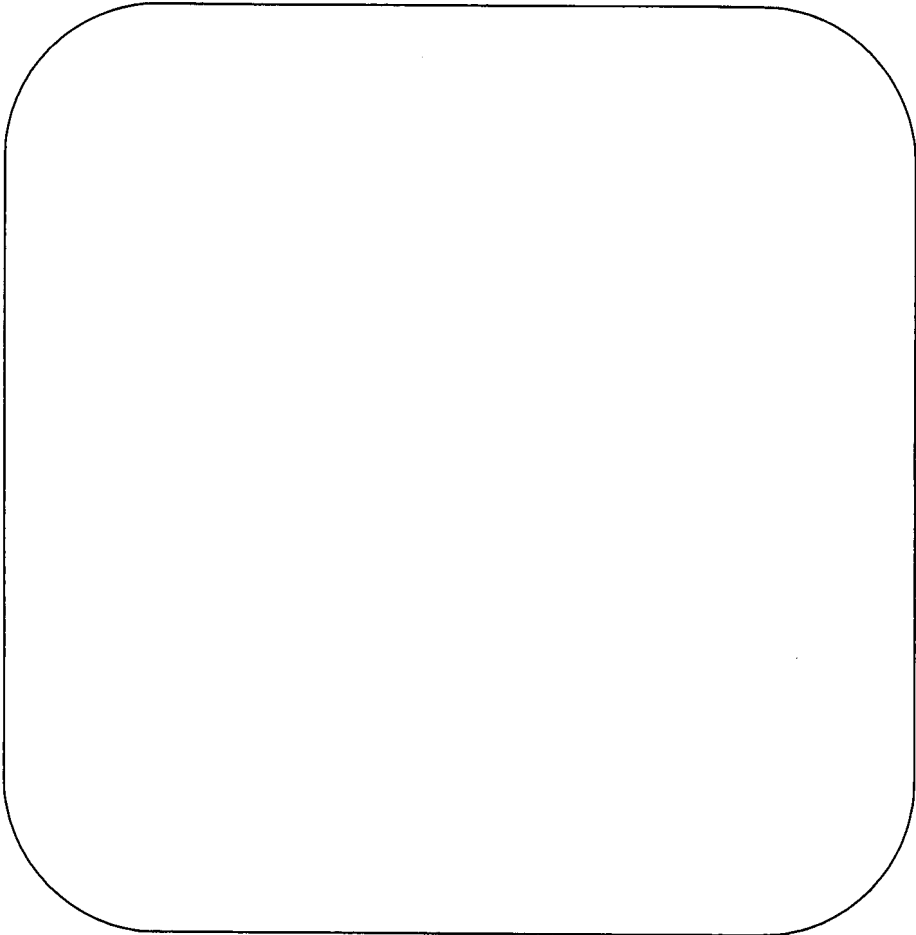
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



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 2011/024932 A1

Descripción:

Páginas 80 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

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 21

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1039
FECHA: 25/Febrero/2010

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



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA

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

7 700004 335964

1



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: -----

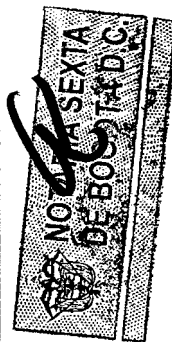
COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS
ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado,
identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

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**



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
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 - 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 Notaria 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 administrativo, 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.

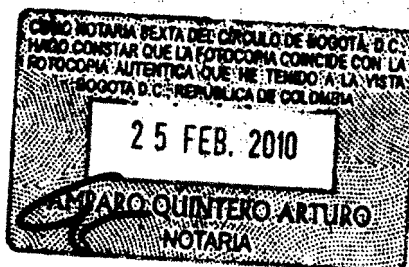
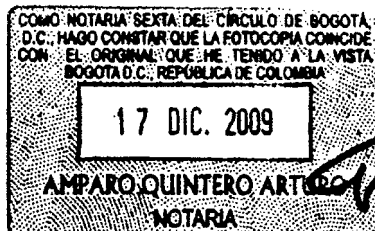
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en 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,

© CAVELIER ABOGADOS

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



renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Asimismo, 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.

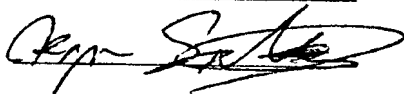
Dado y firmado hoy/Given and signed this 2nd day of November, 2009

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.

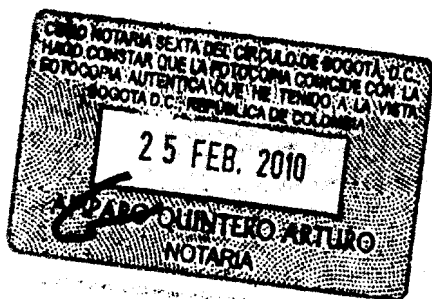
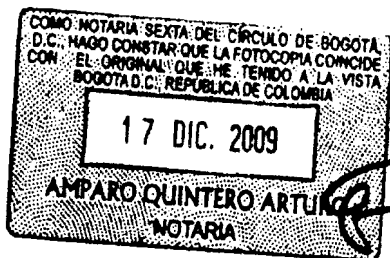
* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

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

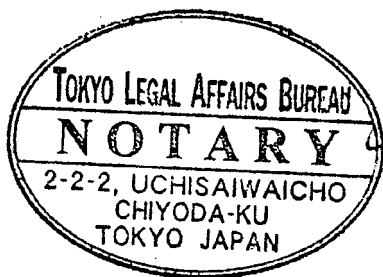


NOTARIAL CERTIFICATE

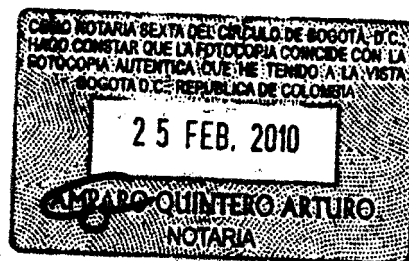
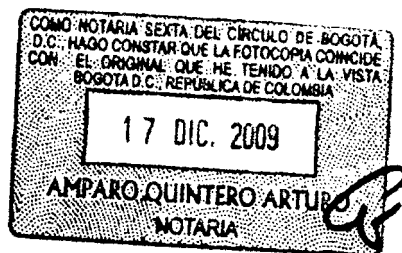
Registration No 1755

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



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



囑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、囑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

満田忠寿
TADAHIKO MITSUDA



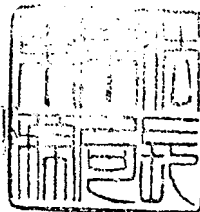
証 明

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

山瀬 弥一郎



APOSTILLE

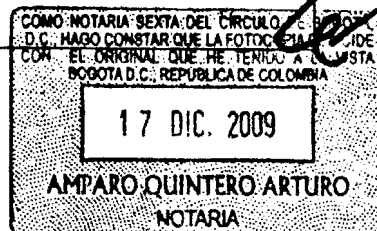
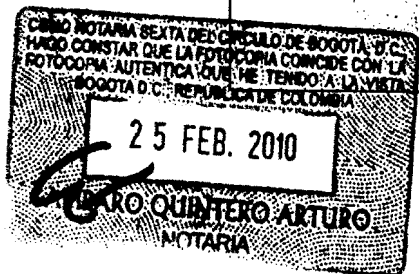
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



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.

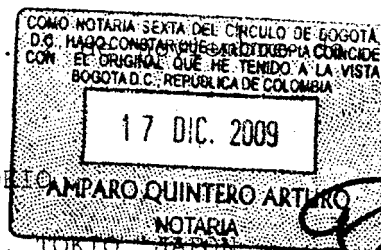
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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 TORIO CAMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

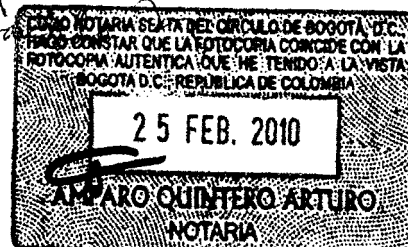


APOSTILLA

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

1. PAIS: JAPÓN

Eduardo Calado



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

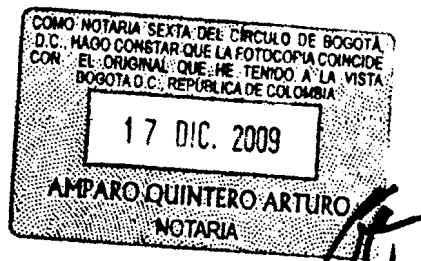
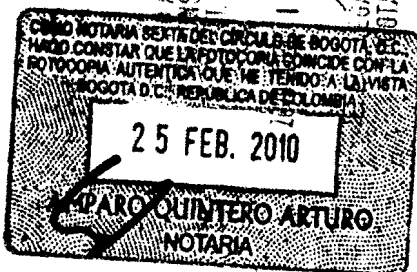
COLO-15869-841-017-8

ECN\ECN\ID-162614\WPCL002G

Bogotá, 14 de diciembre de 2009.

Guillermo Calvo

SECRETARÍA DE ESTADO
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ, D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

150539

Guillermo Calvo

NOTARIO JAPON EN EL
DEPARTAMENTO DE BOGOTÁ
LATINO AMERICANA



01



* 8 8 2 2 6 8 8 5 *

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)..

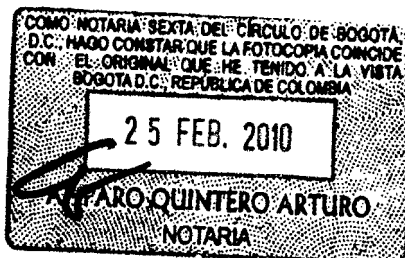
CERTIFICA:

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

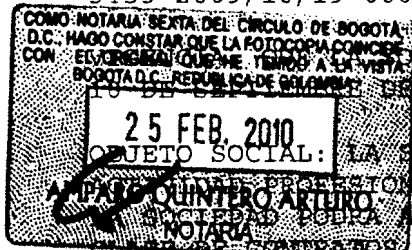


7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- 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:
 CIUDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 2024 .

CERTIFICA:
 OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ABOGACIA Y REPRESENTACIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO 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



01



* 8 8 2 2 6 8 8 6 *

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 DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

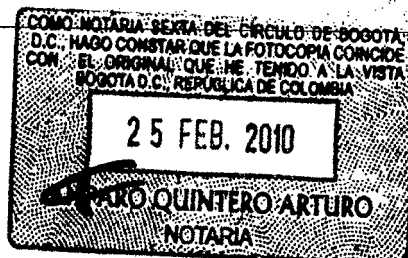
** NOMBRAMIENTOS **

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)



C.C. 000000019066425

NOMBRE

IDENTIFICACION

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 0000000002877924

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 REVISIÓN ADMINISTRATIVA.

DESPUES DE
COMO NOTARIA SE EN EL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAY UNA COMISION PARA EL DICTADO Y COMPROBACION
CON EL ORIGINAL QUE ME TRAYO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
* * * EL PRESENTE
* 2-5 FEB. 2010 *
* * *
* * * NOTARIO * * *
* * *

BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* 25 FEB. 2010 * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

★ ★ ★
★ ★ ★

EDICION INTERO-ARTURO CAMARA DE COMERCIO,

NOTARY



01



* 8 8 2 2 6 8 8 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

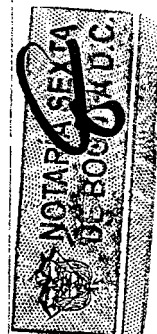
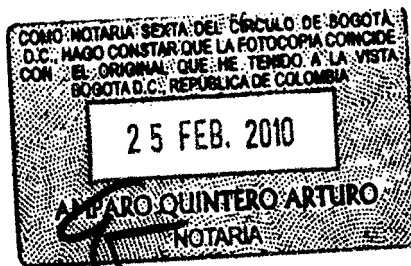
R027136832

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

Esteban Q



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: \$ 85.720.00 - -----

IVA 16% \$ 22.486.00 - -----

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 B2

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS

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



T1063/10.PG.ANGELIK

ES FIEL Y VEINTIUNA COPIA (FOTOCOPIA), TOMADA DE LA ESCRITURA
PUBLICA NUMERO 1039 DE FECHA 25 DE FEBRERO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO 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. FEBRERO 09 DE 2012

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA (6ta). DEL CIRCULO DE BOGOTA D C.



REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **CALADO NOGUERA EDUARDO**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

EI: **3/8/2012 15:27:15 PM**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMDI152715882**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **000838**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

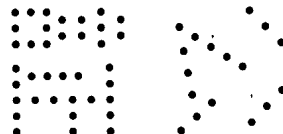
Número de hojas: **2**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100123164501760

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones



~~16~~
15

374

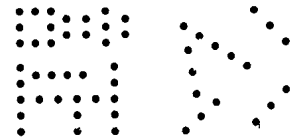
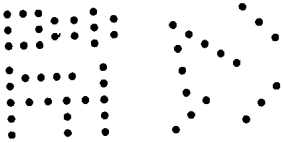
EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)		I (we), the undersigned	
		1. Yoshikazu UTO, 2.Hiroshi KARASAWA	
		3. Kiyosumi TAKAISHI	
domiciliado(s) en		of	
		1-2. 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 COMPOUNDS	
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	

15869



15
16

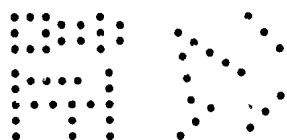
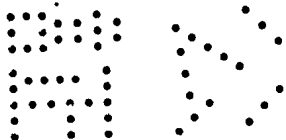
Dado y firmado hoy/Given and signed this:

en/in: Tokyo, Japan

Firma/Signature:

Yoshikazu Uto 16 January 2012 Hiroshi Karasawa 16 January 2012
1. Yoshikazu UTO (date) 2. Hiroshi KARASAWA (date)

Kiyosumi Takaishi 16 January 2012
3. Kiyosumi TAKAISHI (date)



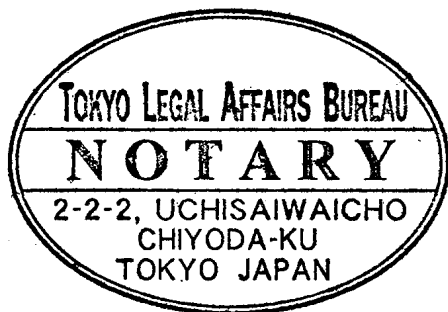
17

Registration NO. 90

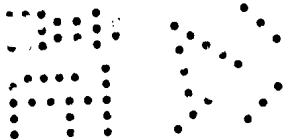
NOTARIAL CERTIFICATE

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

Dated this 30th day of January, 2012,




TOICHI FUJIWARA
NOTARY



嘱託人宇都芳一、唐澤博史及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24年 1 月 30 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

藤 田 一

TOICHI FUJIWARA



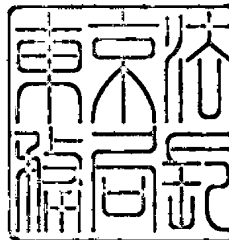
証 明

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24年 1 月 30 日

東京法務局長

相澤 恵一



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by **TOICHI FUJIWARA**
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of **TOICHI FUJIWARA, NOTARY**
Certified
5. at Tokyo
6. **JAN 30 2012**
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 12- N^o 000838
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

TRADUCCIÓN OFICIAL 025/2012 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE LOS SELLOS, AUTENTICACIONES Y APOSTILLA QUE APARECEN EN UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL 1. **YOSHIKAZU UTO**, 2, **HIROSHI KARASAWA**, 3. **KIYOSUMI TAKAISHI** DOMICILIADOS EN 1-2, C/O DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED. 1-2-58, HIROMACHI, SHINAGAWA-KU, TOKIO 140-8710, JAPÓN, DECLARAN BAJO JURAMENTO SER INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION **COMPUESTOS NOVEDOSOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA** Y QUE CEDEN Y TRANSFIEREN SIN LIMITACIÓN, A FAVOR DE LA SOCIEDAD **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, TOKYO 103-8426, JAPÓN**, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION.

DADO Y FIRMADO HOY EN TOKIO, JAPÓN

FIRMA:

1. YOSHIKAZU UTO, 16 DE ENERO DE 2012. 2. HIROSHI KARASAWA, 16 DE ENERO DE 2012
3. KIYOSUMI TAKAISHI, 16 DE ENERO DE 2012

REGISTRO NO. 90

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Por la presente se certifica que las firmas en el documento precedente son las firmas genuinas y auténticas de YOSHIKAZU UTO, HIROSHI KARASAWA Y KIYOSUMI TAKAISHI.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
Res. 541 Febrero de 1976

Fechado hoy 30 de enero de 2012.

Firmado: TOICHI FUJIWARA, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO. NOTARIO

2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

APOSTILLE

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

1. PAIS: JAPÓN

ESTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR TOICHI FUJIWARA

3. QUIEN ACTUA EN SU CALIDAD DE NOTARIO DE LA OFICINA DE
ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO

4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE TOICHI FUJIWARA, NOTARIO
CERTIFICADO

5. EN TOKIO

6. FECHA: 30 DE ENERO DE 2012

7. POR EL MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES

8. 12- No 000838

9. SELLO/ESTAMPILLA: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN
(EN TINTA AZUL)

10. FIRMA: KAZUTOYO OYABE

A NOMBRE DEL MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES.

COLO-15869-841-033-5

1 HORA, 329 PALABRAS

ECN\ECN\ID-212412\WPC15869

Bogotá, 7 de marzo de 2012.

Eduardo Calabozo
Eduardo Calabozo
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL
Res. 541, Febrero de 1999

21

(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
2011 年 3 月 3 日(03.03.2011)



PCT



(10) 国際公開番号

WO 2011/024932 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 217/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/064550

(22) 国際出願日: 2010 年 8 月 27 日(27.08.2010)

(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 2009-198540 2009 年 8 月 28 日(28.08.2009) 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 1 番 1 3 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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, 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 (AL, 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, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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))

(54) Title: NOVEL TETRAHYDROISOQUINOLINE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 新規テトラヒドロイソキノリン化合物

(57) Abstract: Disclosed are compounds, which have excellent effects of inhibiting DGAT and suppressing food intake, or pharmacologically acceptable salts of the same. Specifically disclosed are 4-carboxymethyl-cyclohexyl trans-6-[3-(2,4-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate, 4-carboxymethyl-cyclohexyl trans-6-[3-(2-chloro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate, 4-carboxymethyl-cyclohexyl trans-6-[3-(2,3-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate, 4-carboxymethyl-cyclohexyl trans-6-[3-(2,5-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate, 4-carboxymethyl-cyclohexyl trans-6-[3-(2,6-difluoro-phenyl)-ureido]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate, etc., or pharmacologically acceptable salts of the same.

(57) 要約: 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。 trans-6-[3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ウレイド]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-カルボキシメチル-シクロヘキシルエステル、 trans-6-[3-(2-クロロ-フェニル)-ウレイド]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-カルボキシメチル-シクロヘキシルエステル、 trans-6-[3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-ウレイド]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-カルボキシメチル-シクロヘキシルエステル、 trans-6-[3-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-ウレイド]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-カルボキシメチル-シクロヘキシルエステル、 trans-6-[3-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ウレイド]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-カルボキシメチル-シクロヘキシルエステル等 又はその薬理上許容される塩。

WO 2011/024932 A1

COMPUESTOS NOVEDOSOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un compuesto o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo que tiene una estructura química
particular con una excelente acil-coenzima A: efecto inhibidor de diacilglicerol
aciltransferasa (Acil-CoA: diacilglicerol aciltransferasa, de aquí en adelante,
también mencionada como DGAT) y un excelente efecto supresor de la
10 alimentación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La adiposidad es una condición en donde se tiene un peso
15 corporal significativamente mayor que el normal como resultado de la
acumulación de grasas neutras (triacilglicerol o triglicérido, de aquí en
adelante también mencionado como TG) en células grasas debido a una
ingesta continua de energía en exceso en comparación con el consumo de
energía (Documento que no es de patente 1). La adiposidad conduce a
20 enfermedades relacionadas con el estilo de vida (por ejemplo, hiperlipidemia,
hipertrigliceridemia, diabetes, hipertensión, y arteriosclerosis), trastorno
cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, anormalidad respiratoria,
dolor de de la parte baja de la espalda, osteoartritis de rodilla, gota,
colelitiasis, etc. La adiposidad con una complicación de estas enfermedades
25 o la adiposidad que puede conducir más tarde a dicha complicación se define
como obesidad y se trata como una enfermedad.

Además, en los últimos años, se ha mostrado que la obesidad
es una de las causas principales de una enfermedad relacionada con el estilo

de vida denominada síndrome metabólico (Documento que no es de patente 2). Se ha reportado que en individuos con obesidad, los ácidos grasos y factores tales como $\text{TNF-}\alpha$ se liberan de las grasas viscerales acumuladas, e inducen resistencia a la insulina en músculos esqueléticos, el hígado, y el

5 tejido graso mientras facilita la síntesis de grasas neutras en el hígado, dando como resultado hiperlipidemia. Además, un incremento en la concentración de insulina sérica inducida por la resistencia a la insulina incrementa la resistencia vascular periférica por medio de la reabsorción renal incrementada de iones de Na y activación de nervios simpáticos, causando hipertensión.

10 También se piensa que la hiperlipidemia, diabetes, e hipertensión provocadas por la obesidad desencadenan la angiopatía tal un trastorno cerebrovascular o enfermedad de la arteria coronaria provocadas por arteriosclerosis, dando como resultado condiciones clínicas severas y que ponen en peligro la vida.

Actualmente, la terapia con fármacos se ha practicado en

15 obesidad con base en las disposiciones de cada país, y anoréxicos que actúan centralmente tal como mazindol (Documento que no es de Patente 3) y sibutramina (Documento que no es de Patente 4) e inhibidores de absorción de lípidos tal como el inhibidor de lipasa pancreática orlistat se prescriben principalmente con el propósito de controlar la ingesta de calorías. Estos

20 fármacos ofrecen baja satisfacción con el tratamiento, aunque logran algunos efectos terapéuticos. Los anoréxicos que actúan centralmente tienen efectos adversos tales como boca seca, estreñimiento, molestia gástrica, y en algunos casos, alucinación auditiva y alucinación visual. Orlistat (Documento que no es de Patente 5) puede causar efectos adversos en el tracto gastrointestinal,

25 tal como diarrea, incontinencia, esteatorrea, y flato. Asimismo, existe una necesidad para el desarrollo de fármacos más potentes con menos efectos adversos. Bajo dichas circunstancias, se han realizado investigación y desarrollo activos con el objetivo desarrollar fármacos anti-obesidad,

novedosos, muchos de los cuales son anoréxicos.

Los animales y las plantas almacenan lípidos como TG insoluble y producen energía al catabolizar TG según las necesidades. El TG que se toma del alimento se hidroliza en ácido graso no esterificado y monoacilglicerol en el lumen del intestino delgado por la acción del ácido biliar y lipasa pancreática. Las micelas compuestas de ácido graso no esterificado, monoacilglicerol, y ácido biliar se absorben en pequeñas células epiteliales intestinales en donde el TG entonces se vuelve a sintetizar en el retículo endoplásmico por la acción de acil-coenzima A sintetasa (de aquí en adelante se menciona como ACS), acil-coenzima A: monoacilglicerol aciltransferasa, y DGAT. El TG se combina con fosfolípido, colesterol, y apolipoproteína y se secreta en forma de quilomicron en los vasos linfáticos en el estómago y el intestino. El TG entonces se secreta en la sangre a través del tronco linfático y se transfiere a la periferia para su uso. Por otro lado, el TG también se sintetiza en el tejido graso del glicerol 3-fosfato y ácido graso no esterificado por la acción de ACS, glicerol 3-fosfato aciltransferasa, ácido lisofosfatídico aciltransferasa, y DGAT (Documento que no es de Patente 6). El TG tomado en exceso de este modo se acumula en el tejido graso, dando como resultado la obesidad.

DGAT, una enzima intracelular encontrada en el retículo endoplásmico, cataliza la reacción más importante en el paso final en la trayectoria de síntesis del TG, es decir, la reacción de transferir los grupos acilo de acil-coenzima A a la posición 3 de 1,2-diacilglicerol (Documentos que no son de Patente 7 a 9). Se ha reportado que DGAT tiene dos isozimas DGAT1 (Documento que no es de Patente 10) y DGAT2 (Documento que no es de Patente 11). Ya que DGAT1 y DGAT2 se expresan estrictamente en el intestino delgado y tejido graso y en el hígado y tejido graso, respectivamente, se cree que DGAT1 está implicada principalmente en absorción de grasa del

intestino delgado y acumulación de grasa en el tejido raso y DGAT2 está implicada principalmente en la síntesis del TG o VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) secreción en el hígado y acumulación de grasa en el tejido graso. Aunque la diferencia entre los papeles de DGAT1 y DGAT2 todavía no se ha aclarado completamente, la asociación de DGAT con la obesidad, metabolismo de lípidos, metabolismo de glucosa, y similares se ha sugerido (Documento que no es de Patente 12). DGAT es una enzima clave de síntesis del TG en células epiteliales gastrointestinales y tejido graso. Los fármacos que inhiben DGAT suprimen la síntesis del TG y de este modo suprimen la absorción de grasa en el tracto gastrointestinal y acumulación de grasa en el tejido graso. Asimismo, se espera que dichos fármacos sean útiles como agentes terapéuticos o preventivos para, por ejemplo, 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 que no son de Patente 13 a 17).

Los anoréxicos regulan indirecta o directamente el sistema del control de apetito, y sus mecanismos de acción se clasifican ampliamente en acciones centrales y periféricas. Los anoréxicos que actúan centralmente suprimen directamente el apetito por su acción en el sistema neuronal hipotalámico que contiene los centros de alimentación y saciedad o en el sistema neuronal monoaminérgico en el cerebro que regula este sistema neuronal hipotalámico. Por otro lado, los anoréxicos que actúan periféricamente suprimen indirectamente el apetito por su acción en el mecanismo para detectar y transmitir información en la ingesta de nutrición de

dietas o acumulación de energía en exceso.

En los últimos años, el mecanismo ha sido cada vez más evidente, en cuando a que, por ejemplo, la hormona gastrointestinal (CCK, GLP-1, PYY, etc.) (Documento que no es de Patente 18) secretada en
5 relación cercana a la digestión y la absorción de alimento, o leptina (Documento que no es 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 de la periferia al sistema nervioso central. Se espera que los anoréxicos novedosos
10 relacionados 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
15 sustituidos unidos por medio de uniones de urea y amida o por medio de uniones de urea y éster con un anillo de tetrahydroisoquinolina, y uso de los mismos como un inhibidor de DGAT. Además, el Documento de Patente 2 describe el uso de estos compuestos como un supresor de alimentación. Sin embargo, estos documentos de patente solamente describen compuestos en
20 donde el átomo de nitrógeno en el anillo de tetrahydroisoquinolina es sustituido por un grupo fenilo sustituido por medio de un enlace de amida o éster. Por otro lado, en los compuestos de la presente invención, el átomo de nitrógeno en el anillo de tetrahydroisoquinolina es sustituido con un grupo 4-carboximetil-ciclohexilo por medio de un enlace de éster.

Lista de CitasDocumentos de Patente

Documento de patente 1: US 2007/0249620

- 5 Documento de patente 2: Publicación Internacional No. WO2007/074753

Documento No de Patente

- 10 Documento No de Patente 1: Eiji Itagaki, "STEP series, Metabolism, Endocrinology", KAIBASHOBO, LTD. 1a 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. Pharmacodyn., 1975, vol. 214, p. 308-321

- 15 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

- 20 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

- 25 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

5 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

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

Documento No 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

15 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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20

Problemas que serán resueltos por la invención

Los inventores de la presente han realizado estudios diligentes para los compuestos que tienen un efecto inhibidor de DGAT y un efecto supresor de la alimentación y por consiguiente se ha encontrado que los
25 compuestos que tienen una estructura química particular tienen un excelente efecto inhibidor de DGAT , particularmente, un alto efecto inhibidor contra DGAT1. Los inventores de la presente también han encontrado que estos compuestos tienen un excelente efecto supredor de alimentación. Los

inventores de la presente han encontrado además que estos compuestos son útiles como un ingrediente activo para agentes farmacéuticos destinados para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, 5 síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovarios poliquísticos, arteriosclerosis, aterosclerosis, 10 aterosclerosis diabética, enfermedad cardíaca isquémica, y bulimia, o como un ingrediente activo para agentes farmacéuticos destinados para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, 15 complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), cataratas, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovarios poliquísticos, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad 20 de la arteria coronaria, hígado graso, anormalidad respiratoria, dolor de la parte baja de la espalda, osteoartritis de rodilla, gota, y colelitiasis causadas por la obesidad.

Además, los inventores de la presente han encontrado que estos compuestos también son excelentes en términos de alta seguridad, efecto 25 duradero, baja transferencia en el sistema nervioso central, alta selectividad enzimática, y bajo riesgo de inducir anemia. Con base en estos descubrimientos, se ha completado la presente invención.

Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a:

- (1) éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-
5 difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
10 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,5-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,6-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-3-
15 metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
20 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-6-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-
25 fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-6-

- fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 5 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 10 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 15 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 20 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 25 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-3-

- metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 5 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 10 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 15 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 20 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 25 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-4-

metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,

éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,

5 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,

éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,

éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, o

10 éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,

o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

La presente invención también se refiere a:

- (2) Una acil-coenzima A: inhibidor de diacilglicerol aciltransferasa que comprende como un ingrediente activo del mismo un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1);
- 5 (3) Un supresor de alimentación y/o un anoréxico que comprende como un ingrediente activo del mismo un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1);
- (4) Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo del mismo un compuesto o sal farmacológicamente
- 10 aceptable de mismo de acuerdo con (1);
- (5) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica tiene una acil-coenzima A: efecto inhibidor de diacilglicerol aciltransferasa;
- (6) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la
- 15 composición farmacéutica tiene un efecto supresor de alimentación y/o un efecto anoréxico;
- (7) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se trata y/o previene por una acil-coenzima A: efecto
- 20 inhibidor de diacilglicerol aciltransferasa;
- (8) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por acil-coenzima A incrementada: actividad de diacilglicerol aciltransferasa;
- 25 (9) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad cuyos síntomas se tratan, mejoran, alivian y/o evitan al inhibir la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa de manera que se inhiba la

síntesis de triglicéridos, dando como resultado absorción suprimida de triglicéridos;

(10) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad cuyos síntomas se tratan, mejoran, alivian y/o evitan al inhibir la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa de manera que se inhiba la síntesis de triglicéridos;

(11) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento y/o prevención de adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad cardíaca isquémica, o bulimia;

(12) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento y/o prevención de adiposidad u obesidad;

(13) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hígado graso,

anormalidad respiratoria, dolor de la parte baja de la espalda, osteoartritis de rodilla, gota, o colelitiasis provocadas por obesidad;

(14) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento y/o prevención de
5 hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, arteriosclerosis o hipertensión provocadas por obesidad;

(15) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento y/o prevención de diabetes;

10 (16) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), en donde la composición farmacéutica se destina para la supresión de absorción de grasa del intestino delgado;

(17) Uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) para producir una composición farmacéutica;

15 (18) El uso de acuerdo con (17), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada para la inhibición de acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa;

(19) El uso de acuerdo con (17), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada para la supresión de alimentación
20 y/o apetito;

(20) El uso de acuerdo con (17), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada para el tratamiento y/o prevención de adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa
25 alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico,

arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad cardíaca isquémica, o bulimia;

(21) El uso de acuerdo con (17), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada para el tratamiento y/o prevención
5 de adiposidad u obesidad;

(22) El uso de acuerdo con (17), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada para el tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes,
10 complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad de la arteria
15 coronaria, hígado graso, anormalidad respiratoria, dolor de la parte baja de la espalda, osteoartritis de rodilla, gota, o colelitiasis provocadas por obesidad;

(23) El uso de acuerdo con (17), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada para el tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, arteriosclerosis o hipertensión
20 provocadas por obesidad;

(24) El uso de acuerdo con (17), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada para el tratamiento y/o prevención de diabetes;

(25) El uso de acuerdo con (17), en donde la composición farmacéutica es una composición destinada para la supresión de absorción de
25 grasa del intestino delgado;

(26) 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 (1) a un animal de sangre caliente;

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

(28) Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) a un animal de sangre caliente;

(29) El método de acuerdo con (28), en donde la enfermedad es adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad cardíaca isquémica, o bulimia;

(30) El método de acuerdo con (28), en donde la enfermedad es adiposidad u obesidad;

(31) El método de acuerdo con (28), en donde la enfermedad es hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hígado graso,

anormalidad respiratoria, dolor de la parte baja de la espalda, osteoartritis de rodilla, gota, o colelitiasis provocadas por obesidad;

(32) El método de acuerdo con (28), en donde la enfermedad es hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, arteriosclerosis o hipertensión
5 provocadas por obesidad;

(33) El método de acuerdo con (28), en donde la enfermedad es diabetes;

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

(35) El método de acuerdo con cualquiera de (26) a (34), en donde el animal de sangre caliente es un humano.

Un compuesto de la presente invención o una sal
15 farmacológicamente aceptable del mismo también puede contener, en una relación no-natural, isótopo(s) atómico(s) de uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Ejemplos del isótopo(s) atómico(s) incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), y carbono-14 (^{14}C). Además, un compuesto puede radioetiquetarse con un radioisótopo, por ejemplo, tritio (^3H),
20 yodo-125 (^{125}I), o carbono-14 (^{14}C). Dichos compuestos radioetiquetados son útiles como agentes terapéuticos o preventivos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de diagnóstico de imagen *in vivo*. Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la presente invención se incluyen en el alcance de la presente
25 invención, a pesar de si o no son radioactivos.

Una "sal farmacológicamente aceptable del mismo" se refiere a una sal que está libre de la toxicidad prominente y que puede utilizarse como un producto farmacéutico. Un compuesto de la presente invención puede

convertirse a una sal al hacer reaccionar con una base ya que un compuesto de la presente invención tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo.

Ejemplos de sales basadas en grupos ácidos incluyen sales de metal tales como sales de metal alcalino tales como sales de sodio, sales de potasio o sales de litio, sales de metal alcalino térreo tales como sales de calcio o sales de magnesio, sales de metal 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, ésteres alquílicos de fenilglicina, etilendiamina, N-metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, N,N' - dibenciletilendiamina, cloroprocaina, procaina, dietanolamina, N-bencilfenetilamina, piperazina, tetrametilamonio o tris (hidroximetil) aminometano; y las sales de aminoácidos tales como sales de glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico.

Un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede llegar a ser un hidrato al incorporar molécula(s) de agua que se dejan en la atmósfera o por recristalización, y dichos hidratos también son incluidos en las sales de la presente invención.

Un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede llegar a ser un solvato al absorber otro tipo de solvente, y dichos solventes también se incluyen en las sales de la presente invención.

Ventajas de la invención

Un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibidor de DGAT y efecto supresor de la alimentación y de este modo es útil como un

agente farmacéutico destinado para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, complicaciones diabéticas

5 (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad cardíaca isquémica, y bulimia, o una enfermedad seleccionada del grupo que consiste

10 en hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico,

15 arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, hipertensión, trastorno cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hígado graso, anormalidad respiratoria, dolor en la parte baja de la espalda, osteoartritis de rodilla, gota, y colelitiasis provocadas por obesidad, en animales de sangre caliente (preferiblemente mamíferos, incluyendo humanos). Además, un

20 compuesto proporcionado por la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibidor de DGAT y de este modo es útil como un ingrediente activo para una agente farmacéutico destinado para la prevención y/o tratamiento de cualquiera de las enfermedades anteriores en animales de sangre caliente (preferiblemente

25 mamíferos, incluyendo humanos). Preferiblemente, un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser utilizado como un agente farmacéutico destinado para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades descritas anteriormente.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Un compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención puede ser administrado en varias formas. Ejemplos de la ruta de administración incluyen la administración oral usando tabletas, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos, jarabes (soluciones), y similares, y la administración parenteral usando inyecciones (administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), infusiones por goteo, supositorios (administración rectal), y similares. Estas distintas formulaciones pueden ser preparadas como productos de fármaco de acuerdo con los métodos usuales utilizando auxiliares que se usan comúnmente en el campo de la formulación de fármacos 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 tableta, ejemplos de portadores que se pueden usar incluyen excipientes tales como lactosa, sucrosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, shelac, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; agentes desintegradores tales como almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, laminaran en polvo, hidrogencarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilén sorbitán, lauril sulfato de sodio, monoglicérido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de desintegración tales como sucrosa, estearina, manteca de cacao, y aceites hidrogenados; promotores de absorción tales como sales de amonio cuaternario y lauril sulfato de sodio; agentes humectantes tales como glicerina

y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, y ácido silícico coloidal; lubricantes tales como talco purificado, estearatos, ácido fluobórico en polvo, y polietilenglicol, etc. Además, se pueden preparar tabletas revestidas con las formas usuales, como por ejemplo, tabletas
5 revestidas con azúcar, tabletas revestidas con gelatina, tabletas entéricas revestidas, tabletas revestidas con una película, tabletas con doble capa, y tabletas de capas múltiples, según se requiera.

En el uso como píldora, ejemplos de portadores que se pueden usar incluyen excipientes como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón,
10 aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes como goma arábica en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; agentes desintegrantes como laminaran y agar, etc.

En el uso como supositorio, se puede usar una gran gama de portadores conocidos en este campo, y ejemplos de los mismos incluyen
15 polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcohol superior, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

En el uso como inyección, las formulaciones se pueden preparar como soluciones, emulsiones o suspensiones. De preferencia estas soluciones, emulsiones y suspensiones son esterilizadas y son isotónicas con
20 la sangre. Los solventes para producir estas soluciones, emulsiones y suspensiones no están particularmente limitados, siempre que puedan ser usados como diluyentes para uso médico, y ejemplos de los mismos incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso de polioxi etilen sorbitán, etc.
25 En este caso, se puede añadir una cantidad suficiente de cloruro de sodio, glucosa o glicerina a la formulación para preparar una solución isotónica, y también se pueden añadir los auxiliares de disolución usuales, reguladores de ph, agentes calmantes, y similares.

Adicionalmente, se pueden añadir agentes colorantes, conservadores, perfumes, agentes saborizantes, edulcorantes y similares, a las formulaciones antes mencionadas, si es necesario. Además también se pueden usar otros fármacos.

5 La cantidad del compuesto del ingrediente activo que está contenido en las formulaciones anteriores, no está limitada particularmente, pero usualmente es de 0.5 a 70% en peso de la composición total, de preferencia de 1 a 30% en peso.

10 La dosis varía dependiendo de los síntomas, la edad, y similares, del paciente (un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano). En el caso de la administración oral, la dosis diaria recomendada para adultos es de 0.1 mg como límite más bajo (de preferencia 1 mg, más preferiblemente 10 mg) a 2000 mg como el límite más alto (de preferencia 100 mg), que se divide en 1 a 6 dosis dependiendo de los síntomas.

15

EJEMPLOS

En lo sucesivo, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los ejemplos y a los ejemplos de prueba.

20 Sin embargo, el alcance de la presente invención no intenta estar limitado a éstos.

En estos ejemplos, se realizó la elución en cromatografía de columna bajo observación por medio de TLC (cromatografía de capa delgada). En la observación por TLC, se adoptó gel de sílice 60F₂₅₄ fabricado por Merck como la placa de TLC; fueron adoptados solventes utilizados como

25 solventes de elución en la cromatografía de columna como solventes de revelado; y se adoptó un detector de UV como el método de detección. Se utilizó gel de sílice SK-85 (maya 230-400) también fabricado por Merck o

Chromatorex NH (maya 200-350, FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) como el gel de sílice para las columnas. Además de la cromatografía de columna usual, se utilizó adecuadamente un aparato automático de cromatografía Biotage (SP-1). Los solventes descritos en cada ejemplo fueron usados como
5 solventes de elución en relaciones prescritas (o esta relación fue cambiada adecuadamente de acuerdo con las necesidades). La abreviaturas que se usan en los ejemplos significan lo siguiente:

mg: miligramo, g: gramo, ml: mililitro, MHz: megahertz.

10

En los siguientes ejemplos, los espectros de resonancia magnética nuclear (en adelante se hará referencia a los mismos como ^1H RMN) están indicados como valores δ (ppm) en términos de valores de desplazamiento químico con tetrametilsilano como estándar. Los patrones de
15 división están representados por una s para singlete, d para doblete, t para triplete, q para cuarteto, m para múltiple, y br para amplio.

La espectrometría de masas (en adelante se hará referencia a la misma como MS) se llevó a cabo con los métodos de EI (ionización por electrones), o ESI (ionización por electroaspersión).

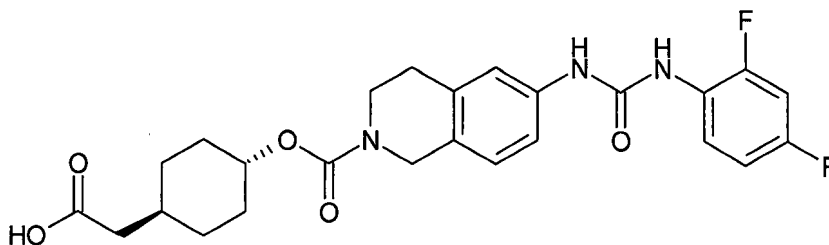
20

EJEMPLO 1

Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

25

[Fórmula 1]



(1a) Éster metílico de 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 le agregó hidruro de sodio (pureza: 55% o más, 7.03 g) en pequeñas porciones a 0°C. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A la misma se le añadió una solución de DMF (50 ml) de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno cetel (25.2 g) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Esta solución fue agitada durante 19 horas y se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por dos extracciones con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, y después fue concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía (hexano/acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (29.7 g, 87%) como un aceite incoloro.

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

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

(1b) Éster metílico de ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acético

Una suspensión de etanol (50 ml) del compuesto (6.57 g) obtenido en el ejemplo (1a) y paladio carbono (10% en peso) fue hidrógeno-reducida a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía (hexano/acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (4.99 g, 75%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.94 (4H, s), 3.67 (3H, s),

2.25 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.89-1.81 (1H, m), 1.74 (4H, d, J = 9.8 Hz), 1.63-1.53 (2H, m), 1.36-1.25 (2H, m)

MS (EI) m/z: 214 (M)⁺.

5 (1c) Éster metílico de ácido (4-oxo-ciclohexil)-acético

Una mezcla de una solución acuosa de 1 N ácido clorhídrico (50 ml)/acetona (200 ml) del compuesto (4.99 g) obtenido en el ejemplo (1b) fue agitada a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente orgánico fue removido usando un evaporador. La solución acuosa restante fue sometida a
10 dos extracciones con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, y después fue concentrada para obtener el compuesto del título (4.30 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.71 (3H, s), 2.41-2.24
15 (7H, m), 2.12-2.05 (2H, m), 1.54-1.43 (2H, m);

MS (EI) m/z: 170 (M)⁺.

(1d) Éster metílico de ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético

A una solución de metanol (50 ml) del compuesto (4.18 g)
20 obtenido en el ejemplo (1c), se le añadió borohidruro de sodio (1.86 g) en pequeñas porciones a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora y se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% (100 ml). El solvente orgánico fue removido usando un evaporador. La solución acuosa restante fue sometida a dos extracciones con acetato de etilo. La capa
25 orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, y después fue concentrada para obtener éster metílico de ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (2.56 g, 60%) como un aceite incoloro.

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

5 (1e) Éster 4-metoxycarbonilmetil-ciclohexílico de ácido 6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico

A una solución de diclorometano (100 ml) de trifosgeno (13.1 g), se le agregó en forma gradual, gota a gota una solución de diclorometano (200 ml) del compuesto (18.9 g) obtenido en el ejemplo (1d) y piridina (8.9 ml) a 0°C . La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente, después se agitó durante 2 horas, y después se concentró. El residuo fue agitado vigorosamente en diisopropil éter y se filtró. El filtrado se concentró para obtener cloroformato como un aceite incoloro. Se añadió una solución de diclorometano (100 ml) de este aceite a temperatura ambiente, a una suspensión de diclorometano (200 ml) de clorhidrato de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (J. Med. Chem. 1996, 39, 1084; or J. Org. Chem. 1998, 63, 4116) (21.5 g) y trietilamina (42 ml). Después de 3.5 horas, la mezcla de reacción fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después se secó (sulfato de sodio), y después fue concentrada. El residuo se disolvió en diclorometano, se agregó hexano a la solución hasta que se depositó un sólido. La suspensión obtenida fue agitada vigorosamente, y el sólido se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (30.4 g, 81%) como un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.07-8.05 (2H, m), 7.29-7.27 (1H, m), 4.70 (2H, s), 4.67-4.61 (1H, m), 3.73 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.68 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 2.23 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 2.07-2.03 (2H, m), 1.85-1.76 (3H, m), 1.47-1.37 (2H, m), 1.18-1.08 (2H, m).

(1f) Éster 4-metoxycarbonilmetil-ciclohexílico de ácido 6-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico

Una suspensión de acetato de etilo (400 ml) del compuesto (43.1 g) obtenido en el ejemplo (1e) y paladio carbono (10%, 4.30 g) fue agitada a temperatura ambiente durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (NH gel de sílice, diclorometano) para obtener el compuesto del título (39.6 g, rendimiento cuantitativo).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm)=6.91 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J=7.8$ y 2.3 Hz), 6.48 (1H, s), 5.31-5.28 (4H, m), 4.65-4.57 (1H, m), 4.49 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.64 (2H, brs), 2.74 (2H, brs), 2.22 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 2.05-2.02 (2H, m), 1.83-1.75 (3H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.17-1.07 (2H, m).

(1g) éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

Una solución de tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto (253 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2,4-difluoro-fenilo (0.10 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 40 minutos y después fue concentrada. El residuo se purificó por cromatografía (diclorometano/acetato de etilo; 1:0→4:1) para obtener éster metílico (302 mg, 83%). A una solución mezclada de tetrahidrofurano (2 ml)/metanol (2 ml) de este éster metílico (302 mg), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1.0 mol/l de solución acuosa, 1.2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y se concentró. Se diluyó el residuo con agua, se neutralizó luego con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (1.5 ml) y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (271 mg, 93%) como un sólido blanco.

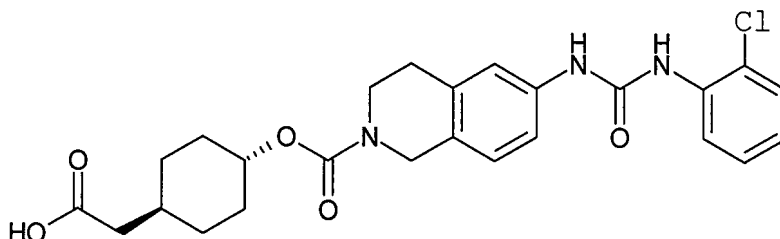
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.12-8.06 (1H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.07-7.02 (1H, m), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 488 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 2

Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

[Fórmula 2]



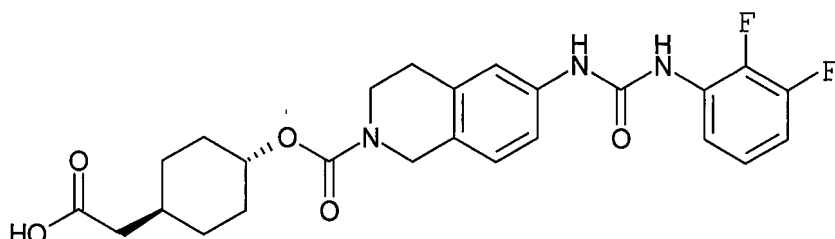
Se obtuvo éster metílico (296 mg, 94%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (219 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2-cloro-fenilo (0.09 ml). Se hidrolizó este éster metílico (296 mg) para obtener el compuesto del título (272 mg, 95%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.17 (1H, dd, $J=8.4$ y 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, $J=7.8$ y 1.6 Hz), 7.34 (1H, s), 7.32-7.28 (1H, m), 7.24-7.22 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 7.05-7.01 (1H, m), 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, $J=6.7$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.78-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 486 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 3**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 3]



10 A una solución de diclorometano (4 ml) de trifosgeno (82 mg), se le agregó gradualmente a temperatura ambiente una solución de diclorometano del compuesto (240 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y trietilamina (0.2 ml). Después de 10 minutos se añadió a la misma una solución de diclorometano (4 ml) de 2,3-difluoro-anilina (0.07 ml) y trietilamina (0.2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (diclorometano/acetato de etilo; 1:0→4:1) para obtener éster metílico (190 mg, 55%). A una solución mezclada de tetrahidrofurano (4 ml)/metanol (4 ml) de este éster metílico (190 mg), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1.0 mol/l de solución acuosa, 1.4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y se concentró. Se diluyó el residuo con agua, se neutralizó luego con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (1.6 ml) y se recogió por filtración para obtener el compuesto de título (154 mg, 83%) como un sólido blancuzco.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J=7.6$ and 7.6 Hz), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.17-7.10 (2H, m), 7.06-6.99 (1H, m), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.95-1.91

(2H, m), 1.78-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI)m/z: 488 (M + H)⁺.

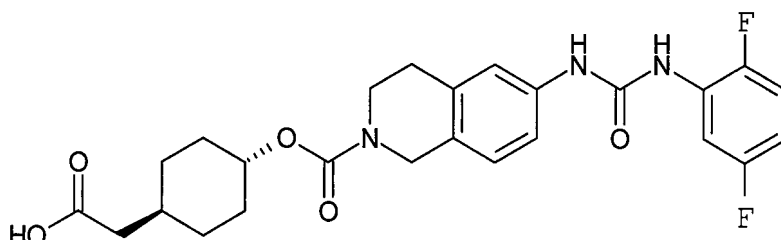
5

EJEMPLO 4

Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,5-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

[Fórmula 4]

10



Se obtuvo éster metílico (163 mg, 44%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (254 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 2,5-difluoro-anilina (0.22 ml). Se hidrolizó este éster metílico (163 mg) para obtener el compuesto del título (138 mg, 87%) como un sólido blanco.

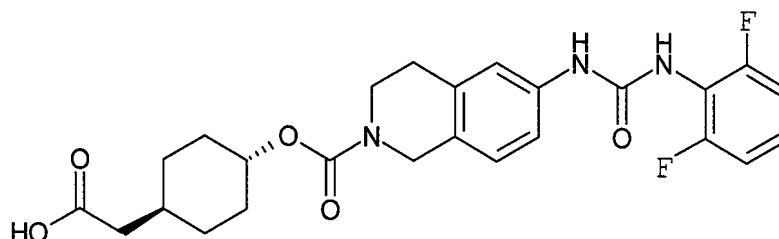
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.07-8.02 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.31-7.26 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.85-6.79 (1H, m), 4.52-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.77 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.12 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI)m/z: 488 (M + H)⁺.

25

EJEMPLO 5**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,6-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 5]



10 Se obtuvo éster metílico (187 mg, 42%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (308 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 2,6-difluoro-anilina (115 mg). Se hidrolizó este éster metílico (187 mg) para obtener el compuesto del título (166 mg, 92%) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.35-7.27 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.15 (2H, dd, J=8.1 y 8.0 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.73 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.12 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.76-1.73 (2H, m), 1.67-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI)m/z: 488 (M + H)⁺.

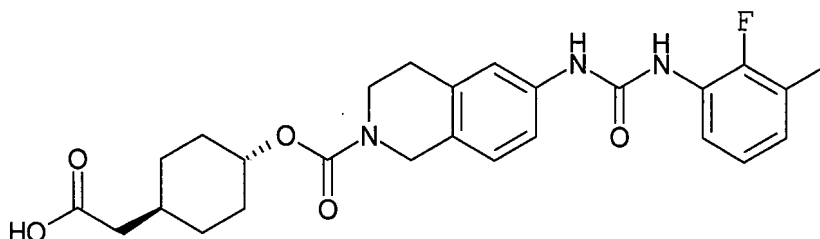
20

EJEMPLO 6**Éster 2-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5

[Fórmula 6]

10



Se obtuvo éster metílico (330 mg, 73%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (313 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 2-fluoro-3-metil-anilina (113 mg). Se hidrolizó este éster metílico (330 mg) para obtener el compuesto del título (275 mg, 86%) como un sólido blancuzco.

15

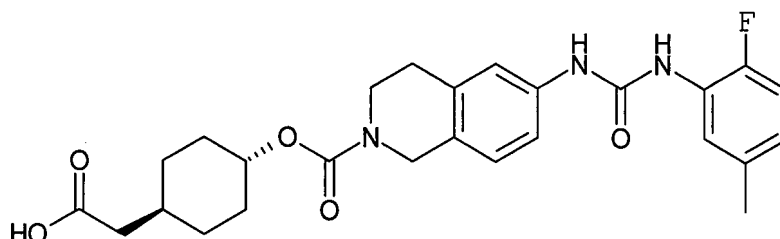
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J=7.4$ y 7.4 Hz), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=7.8$ y 7.8 Hz), 6.88 (1H, dd, $J=7.1$ y 7.0 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.25 (3H, d, $J=1.9$ 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), 1.40-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20

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

EJEMPLO 7**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 7]



10 Se obtuvo éster metílico (363 mg, 86%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (293 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2-fluoro-5-metil-fenilo (0.13 ml). Se hidrolizó este éster metílico (363 mg) para obtener el compuesto del título (338 mg, 96%) como un sólido blancuzco.

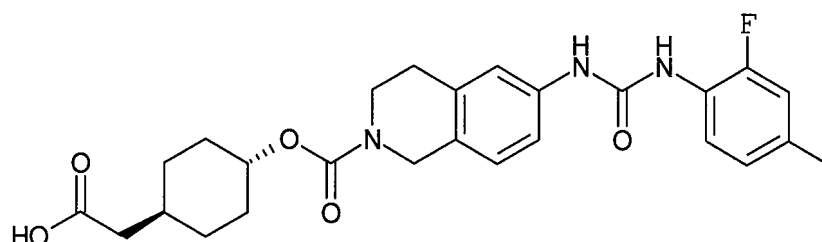
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=7.8$ y 2.0 Hz), 7.34 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.13-7.08 (2H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20

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

EJEMPLO 8**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 8]



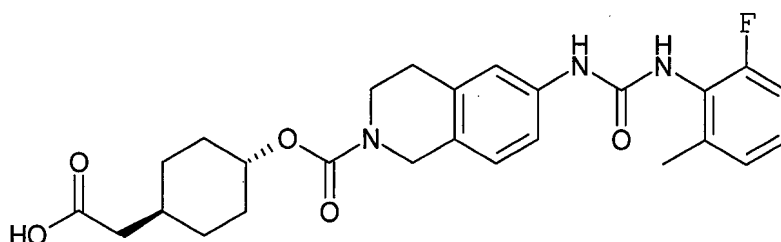
10 Se obtuvo éster metílico (369 mg, 81%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (315 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 2-fluoro-4-metil-anilina (114 mg). Se hidrolizó este éster metílico (369 mg) para obtener el compuesto del título (307 mg, 86%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, brs), 8.93 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.6 y 8.7 Hz), 7.31 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.08-7.05 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.75 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.26 (3H, s), 2.12 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.38-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI)m/z: 484 (M + H)⁺.

EJEMPLO 9**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-6-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 9]



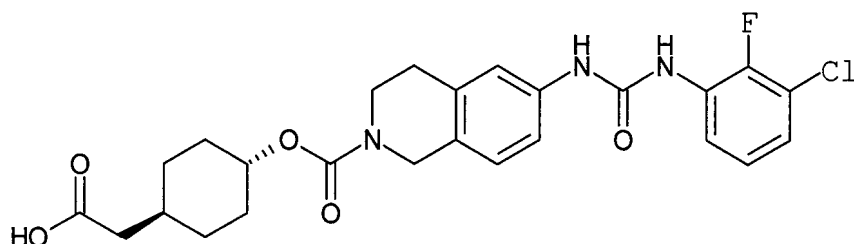
10 Se obtuvo éster metílico (305 mg, 71%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (299 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 2-fluoro-6-metil-anilina (108 mg). Se hidrolizó este éster metílico (305 mg) para obtener el compuesto del título (269 mg, 91%) como un sólido blancuzco.

15 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.33 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=15.0 y 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J=9.0 y 9.0 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.76 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.14 (3H, d, J=1.5 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), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI)m/z: 484 (M + H)⁺.

EJEMPLO 10**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-2-fluorofenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 10]



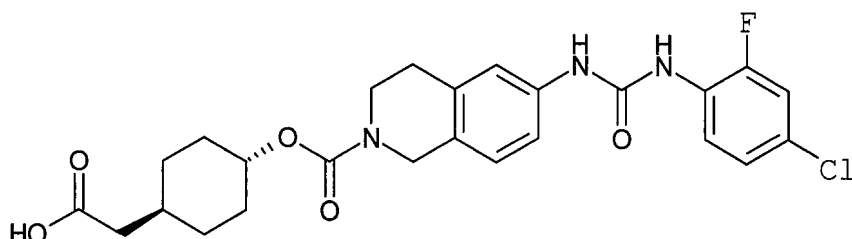
10 Se obtuvo éster metílico (276 mg, 64%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (288 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 3-cloro-2-fluoro-anilina (121 mg). Se hidrolizó este éster metílico (276 mg) para obtener el compuesto del título (243 mg, 91%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.14-8.10 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.27-7.14 (3H, m), 7.11 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.76 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.12 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI)m/z: 504 (M + H)⁺.

EJEMPLO 11**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 11]



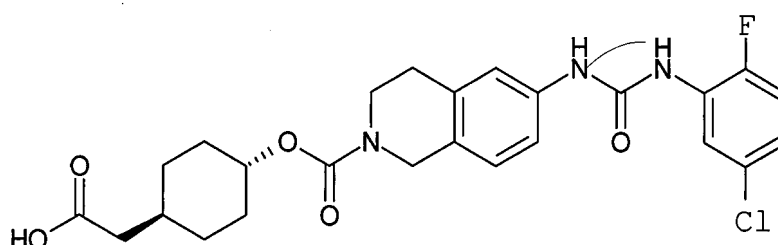
10 Se obtuvo éster metílico (283 mg, 63%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (300 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 4-cloro-2-fluoro-anilina (126 mg). Se hidrolizó este éster metílico (283 mg) para obtener el compuesto del título (257 mg, 94%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, brs), 9.04 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.18 (1H, dd, J=9.0 y 9.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J=11.2 y 2.5 Hz), 7.31 (1H, s), 7.25-7.21 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.12 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI)m/z: 504 (M + H)⁺.

EJEMPLO 12**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(5-cloro-2-fluorofenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 12]



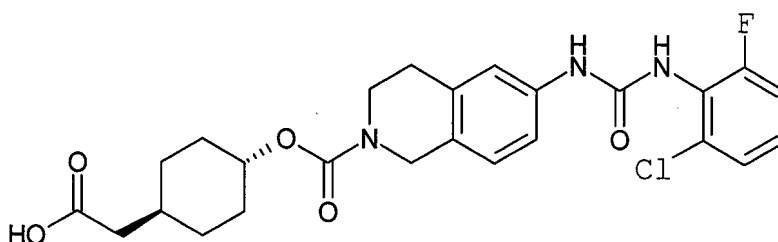
10 Se obtuvo éster metílico (258 mg, 62%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (278 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 5-cloro-2-fluoro-anilina (117 mg). Se hidrolizó este éster metílico (258 mg) para obtener el compuesto del título (201 mg, 80%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J=7.1 y 2.8 Hz), 7.33 (1H, s), 7.31-7.28 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.07-7.03 (1H, m), 4.49-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.77 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.78-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI)m/z: 504 (M + H)⁺.

EJEMPLO 13**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isouquinolin-2-carboxílico,**

5 [Fórmula 13]



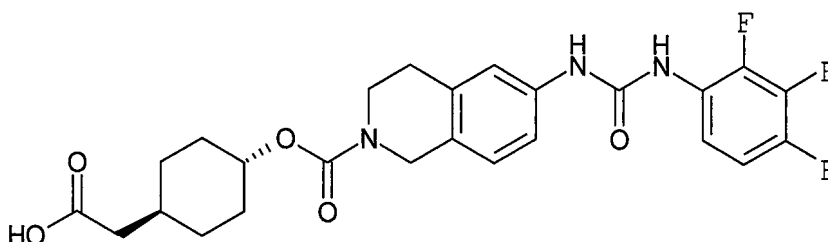
10 Se obtuvo éster metílico (67 mg, 18%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (248 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 2-cloro-6-fluoro-anilina (104 mg). Se hidrolizó este éster metílico (67 mg) para obtener el compuesto del título (50 mg, 76%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.33-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.23-7.20 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.74 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J=7.0 Hz), 1.94-1.90 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.67-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.01 (2H, m)

MS (ESI)m/z: 504 (M + H)⁺.

EJEMPLO 14**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 14]



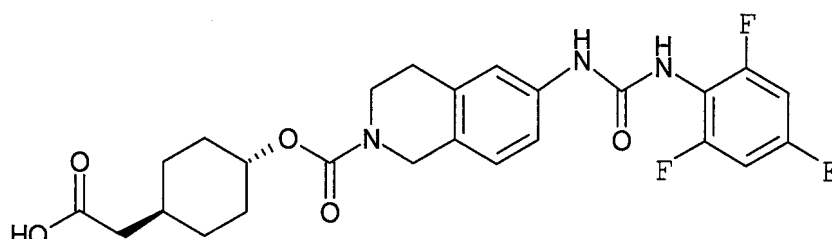
10 Se obtuvo éster metílico (248 mg, 62%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (268 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 2,3,4-trifluoro-anilina (114 mg). Se hidrolizó este éster metílico (248 mg) para obtener el compuesto del título (229 mg, 96%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, brs), 8.99 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.91-7.85 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.28-7.21 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.76 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.12 (2H, d, J=7.1 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), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI)m/z: 504 (M - H)⁻.

EJEMPLO 15**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 15]



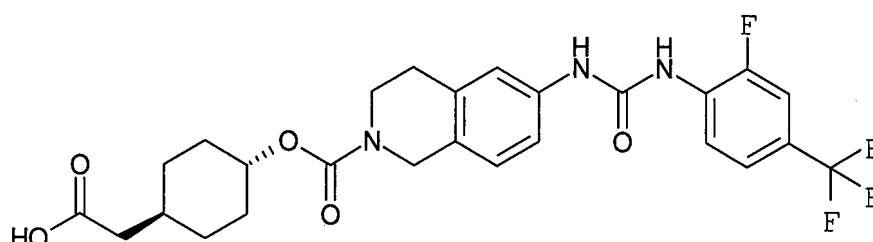
10 Se obtuvo éster metílico (181 mg, 43%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (279 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 2,4,6-trifluoro-anilina (118 mg). Se hidrolizó este éster metílico (181 mg) para obtener el compuesto del título (74 mg, 42%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.28-7.21 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 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), 1.77-1.74 (2H, m), 1.69-1.62 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 504 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 16**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isouquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 16]



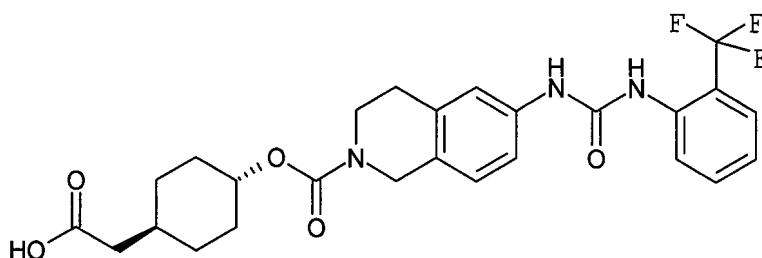
10 Se obtuvo éster metílico (125 mg, 31%) de la misma manera que en el ejemplo 3 a partir del compuesto (253 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y 2-fluoro-4-trifluorometil-anilina (131 mg). Se hidrolizó este éster metílico (125 mg) para obtener el compuesto del título (121 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blancuzco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J=8.2$ y 8.2 Hz), 7.71 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.51-4.48 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.77 (2H, t, $J=5.6$ 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), 1.39-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 536 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 17**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 17]



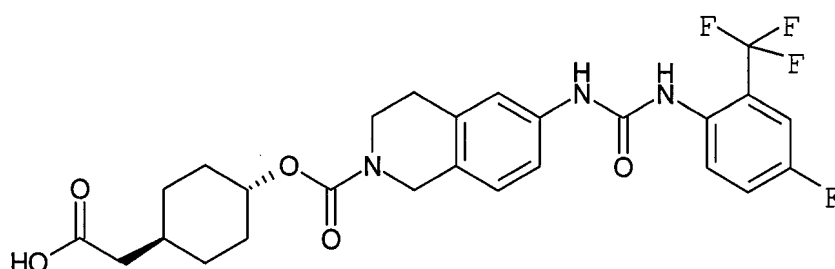
10 Se obtuvo éster metílico (291 mg, 86%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (220 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2-trifluorometil-fenilo (0.12 ml). Se hidrolizó este éster metílico (291 mg) para obtener el compuesto del título (255 mg, 90%) como un sólido blancuzco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=7.6$ y 7.6 Hz), 7.33 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J=8.2$ y 8.2 Hz), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.49-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m),
 20 1.68-1.62 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 518 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 18**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 18]



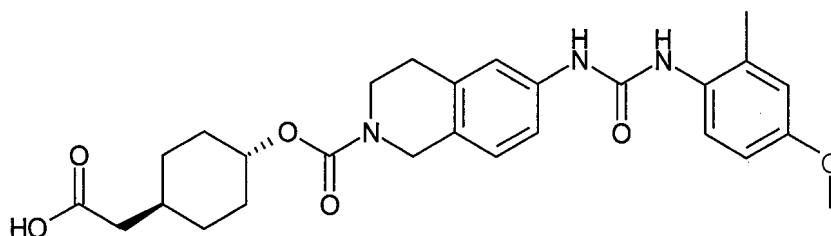
10 Se obtuvo éster metílico (368 mg, 88%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (265 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo (368 mg). Se hidrolizó este éster metílico (368 mg) para obtener el compuesto del título (330 mg, 92%) como un sólido amarillo.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.90 (1H, dd, $J=9.0$ y 5.0 Hz), 7.60 (1H, dd, $J=9.0$ y 3.1 Hz), 7.57-7.52 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.94-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29
20 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 536 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 19**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 19]



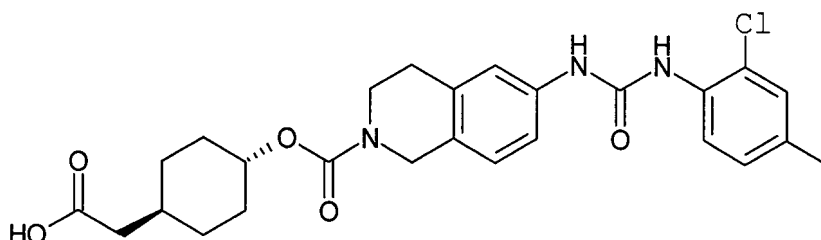
10 Se obtuvo éster metílico (337 mg, 81%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (284 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo (337 mg). Se hidrolizó este éster metílico (337 mg) para obtener el compuesto del título (314 mg, 96%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J=8.6$ y 3.1 Hz), 4.51-4.45 (3H, m), 3.72 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.74 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m),
20 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 496 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 20**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 20]



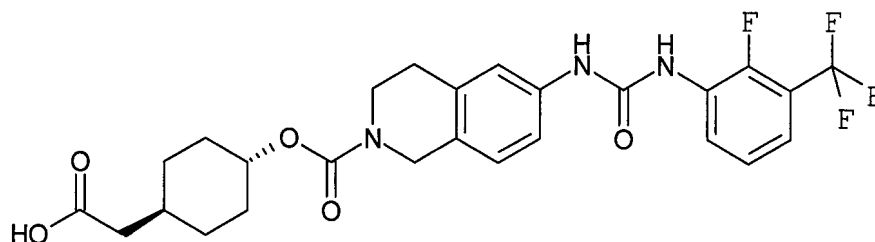
10 Se obtuvo éster metílico (343 mg, 94%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (246 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2-cloro-4-metil-fenilo (143 mg). Se hidrolizó este éster metílico (343 mg) para obtener el compuesto del título (296 mg, 89%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.78-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.39-1.29 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 500 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 21**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isouquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 21]



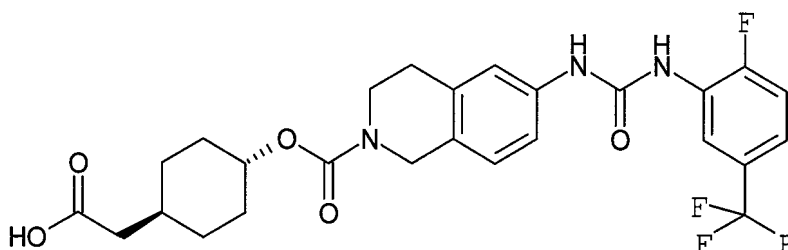
10 Se obtuvo éster metílico (448 mg, 87%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (322 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo (0.16 ml). Se hidrolizó este éster metílico (448 mg) para obtener el compuesto del título (397 mg, 91%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.48-8.43 (1H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.52-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.77 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.67-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 536 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 22**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 22]



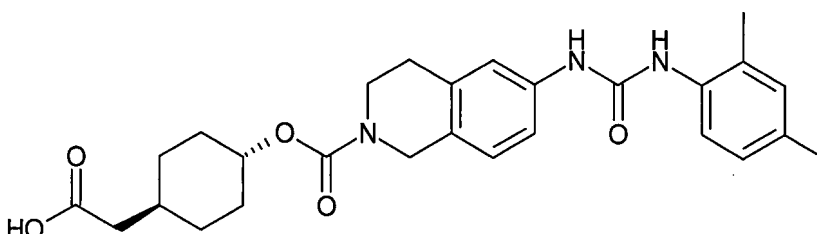
10 Se obtuvo éster metílico (426 mg, 88%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (305 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo (0.15 ml). Se hidrolizó este éster metílico (426 mg) para obtener el compuesto del título (381 mg, 92%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.63 (1H, dd, $J=7.6$ y 1.8 Hz), 7.50 (1H, dd, $J=9.8$ y 9.8 Hz), 7.41-7.36 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.77 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 538 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 23**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 23]



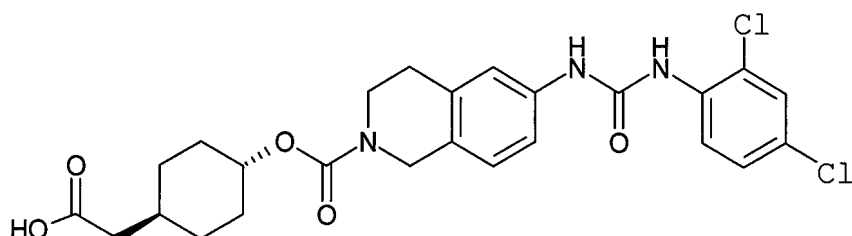
10 Se obtuvo éster metílico (412 mg, 84%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (342 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2,4-dimetil-fenilo (0.25 ml). Se hidrolizó este éster metílico (412 mg) para obtener el compuesto del título (384 mg, 96%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.86 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.99 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.48-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.22 (3H, s), 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),
20 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 480 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 24**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 24]



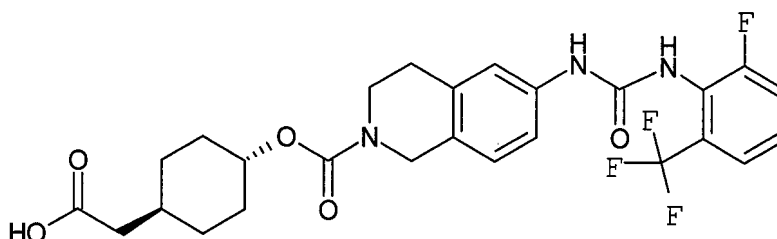
10 Se obtuvo éster metílico (393 mg, 88%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (290 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2,4-dicloro-fenilo (189 mg). Se hidrolizó este éster metílico (393 mg) para obtener el compuesto del título (358 mg, 94%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=9.0$ y 2.4 Hz), 7.32 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ 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, $J=5.9$ 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
20 (2H, m), 1.13-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 521 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 25**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 25]



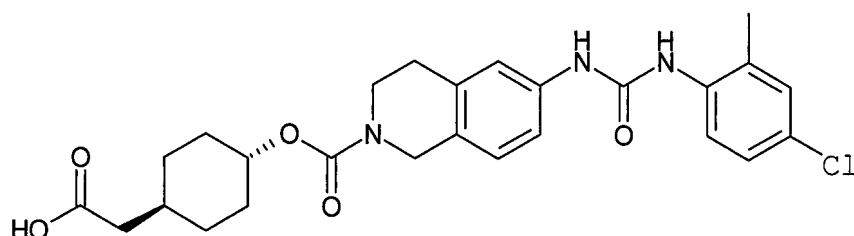
10 Se obtuvo éster metílico (301 mg, 87%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (218 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2-fluoro-6-trifluorometil-fenilo (0.11 ml). Se hidrolizó este éster metílico (301 mg) para obtener el compuesto del título (265 mg, 90%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.67-7.60 (2H, m), 7.56-7.51 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J=7.8$ y 1.1 Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.74 (2H, t, $J=5.9$ 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), 1.12-1.01 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 538 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 26**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 26]



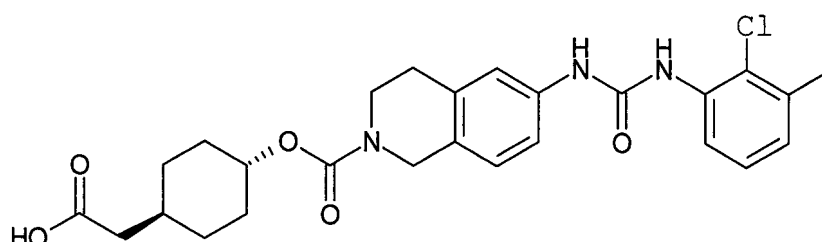
10 Se obtuvo éster metílico (218 mg, 89%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (166 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 4-cloro 2-metil-fenilo (96 mg). Se hidrolizó este éster metílico (218 mg) para obtener el compuesto del título (190 mg, 90%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 9.01 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.23-7.18 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 2.24 (3H, s), 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), 1.40-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 500 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 27**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-3-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 27]



10 Se calentó a reflujo una solución con tetrahidrofurano (4 ml) de ácido 2-cloro-3-metil-benzoico (127 mg), DPPA (0.2 ml) y trietilamina (0.15 ml) durante 3 horas. Se le añadió a la mezcla de reacción una solución de tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto (257 mg) obtenido en el ejemplo (1f). Se calentó a reflujo aún más la mezcla de reacción durante 1 hora, después

15 se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (diclorometano/acetato de etilo; 1:0→4:1) para obtener éster metílico (263 mg, 69%). A una solución mezclada de tetrahidrofurano (2 ml)/metanol (2 ml) de este éster metílico (263 mg), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1.0 mol/l de solución acuosa, 2.2 ml) a

20 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró. Se diluyó el residuo con agua, se neutralizó luego con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (2.5 ml) y se recogió por filtración para obtener el compuesto de título (245 mg, 96%) como un sólido blancuzco.

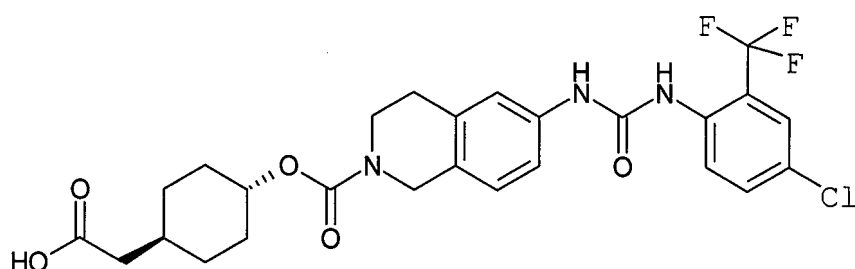
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.34 (1H, s), 7.24-7.17 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.48-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.76 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.35 (3H, s), 2.12 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI)m/z: 500 (M + H)⁺.

EJEMPLO 28

Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

[Fórmula 28]



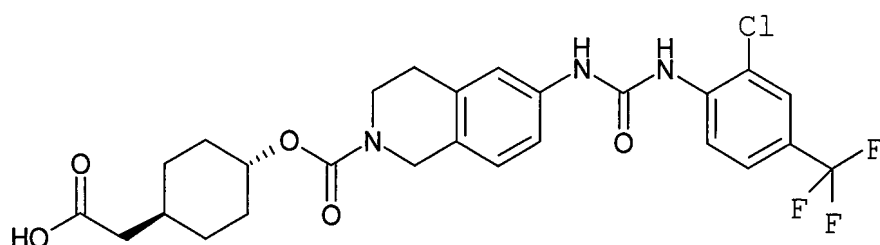
Se obtuvo éster metílico (326 mg, 92%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (217 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo (0.11 ml). Se hidrolizó este éster metílico (326 mg) para obtener el compuesto del título (285 mg, 90%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J=2.6 y 2.5 Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.8 y 2.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.23 (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=5.9 Hz), 2.76 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.12 (2H, d, J=7.1 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.76-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI)m/z: 554 (M + H)⁺.

EJEMPLO 29**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 29]



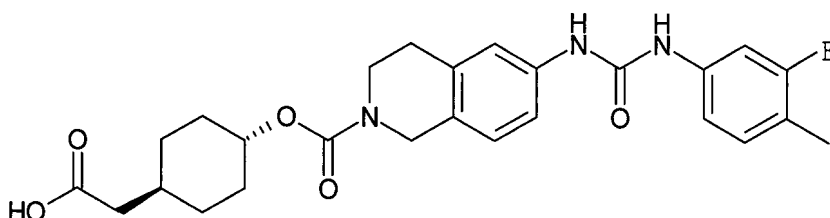
10 Se obtuvo éster metílico (344 mg, 84%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (249 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo (0.13 ml). Se hidrolizó este éster metílico (344 mg) para obtener el compuesto del título (298 mg, 89%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.56 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=9.0$ y 1.5 Hz), 7.35 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.51-4.48 (3H, m), 3.58 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.78 (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), 1.68-1.63 (1H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 554 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 30**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 30]



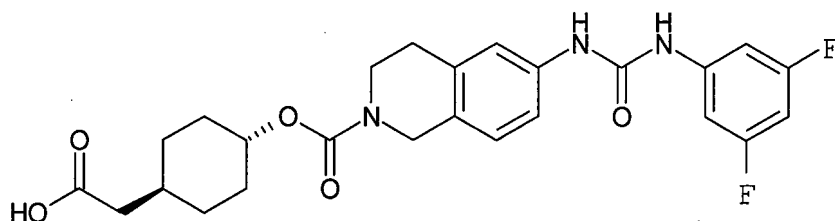
10 Se obtuvo éster metílico (373 mg, 99%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (262 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3-fluoro-4-metil-fenilo (0.12 ml). Se hidrolizó este éster metílico (373 mg) para obtener el compuesto del título (278 mg, 77%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, brs), 8.75 (1H, s), 8.62 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J=12.7$ y 2.1 Hz), 7.31 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=8.0$ y 8.0 Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=8.4$ y 2.1 Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m),
 20 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

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

EJEMPLO 31**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 31]



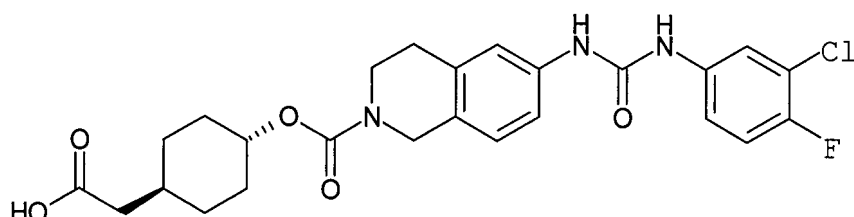
10 Se obtuvo éster metílico (107 mg, 84%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (235 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3,5-difluoro-fenilo (0.10 ml). Se hidrolizó este éster metílico (107 mg) para obtener el compuesto del título (89 mg, 86%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.24-7.18 (3H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J=9.5$ y 9.5 Hz), 4.50-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.01 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 486 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 32**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 32]



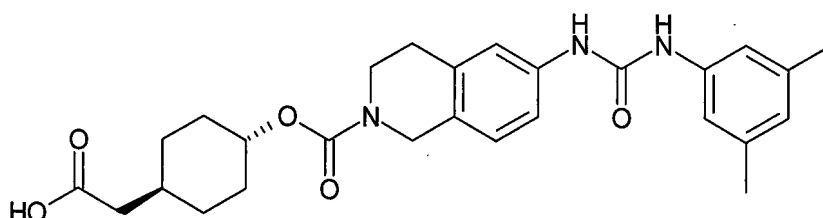
10 Se obtuvo éster metílico (252 mg, 52%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (273 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3-cloro-4-fluoro-fenilo (0.12 ml). Se hidrolizó este éster metílico (252 mg) para obtener el compuesto del título (227 mg, 93%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.81 (1H, dd, $J=6.8$ y 2.5 Hz), 7.36-7.27 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=6.7$ 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)

20 MS (ESI) m/z : 504 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 33**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 33]



10 Se obtuvo éster metílico (348 mg, 92%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (265 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3,5-dimetil-fenilo (0.13 ml). Se hidrolizó este éster metílico (348 mg) para obtener el compuesto del título (313 mg, 93%) como un sólido amarillo.

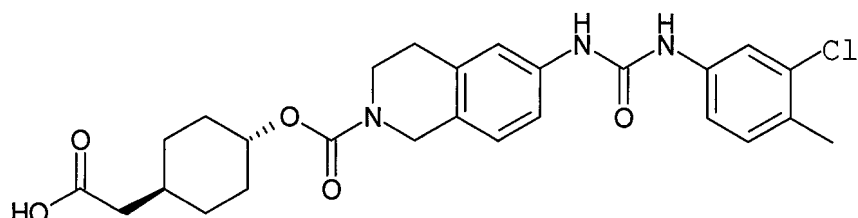
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.07 (2H, s), 6.61 (1H, s), 4.48-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.23 (6H, s), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.78-1.73 (2H, m), 1.69-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 478 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 34**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5

[Fórmula 34]



10

Se obtuvo éster metílico (317 mg, 94%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (228 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3-cloro-4-metil-fenilo (0.11 ml). Se hidrolizó este éster metílico (317 mg) para obtener el compuesto del título (282 mg, 92%) como un sólido amarillo.

15

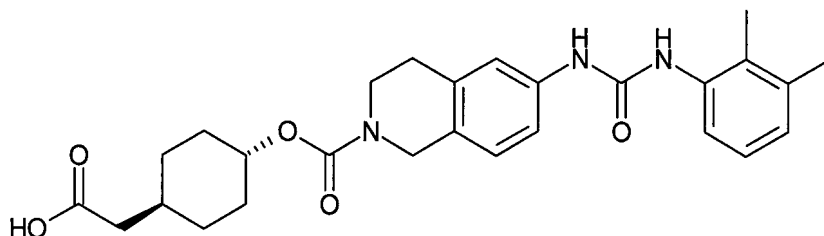
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.25-7.20 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J=8.2$ y 1.9 Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.48-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ 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), 1.12-1.02 (2H, m)

20

MS (ESI) m/z : 500 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 35**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 35]



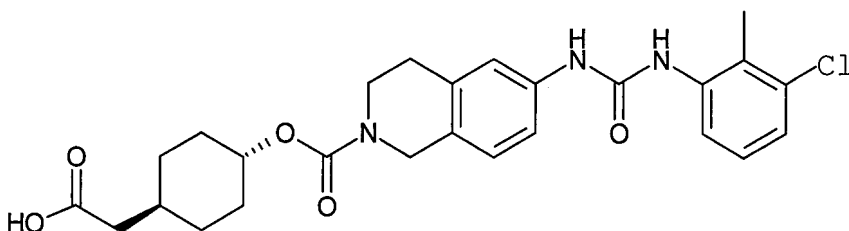
10 Se obtuvo éster metílico (312 mg, 92%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (237 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2,3-dimetil-fenilo (0.12 ml). Se hidrolizó este éster metílico (312 mg) para obtener el compuesto del título (258 mg, 85%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 8.87 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=7.6$ y 7.6 Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.12 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m),
20 1.68-1.63 (1H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 478 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 36**Éster 3-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 36]



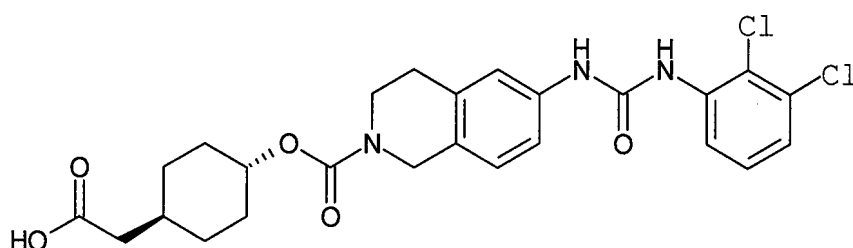
10 Se obtuvo éster metílico (366 mg, 91%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (271 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3-cloro-4-metil-fenilo (0.13 ml). Se hidrolizó este éster metílico (366 mg) para obtener el compuesto del título (329 mg, 92%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.76 (1H, dd, $J=7.2$ y 2.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.19-7.13 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.52-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.29 (3H, s), 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), 1.12-1.02 (2H, m)

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

EJEMPLO 37**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 37]



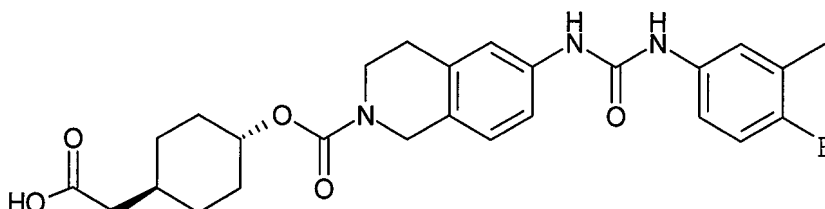
10 Se obtuvo éster metílico (386 mg, 93%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (268 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 2,3-dicloro-fenilo (0.12 ml). Se hidrolizó este éster metílico (386 mg) para obtener el compuesto del título (338 mg, 90%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 9.48 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.17 (1H, dd, $J=8.0$ y 1.8 Hz), 7.35-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.51-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.77 (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), 1.68-1.63 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 519 ($M - H$) $^-$.

EJEMPLO 38**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 38]



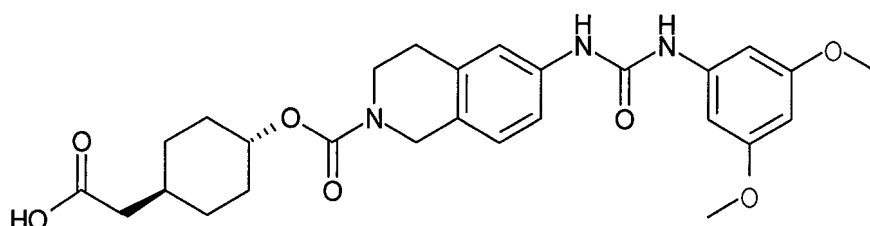
10 Se obtuvo éster metílico (395 mg, 94%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (293 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 4-fluoro-3-metil-fenilo (0.13 ml). Se hidrolizó este éster metílico (395 mg) para obtener el compuesto del título (356 mg, 93%) como un sólido amarillo pálido.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, brs), 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=7.4$ y 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.25-7.19 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=9.2$ y 9.2 Hz), 4.50-4.44 (3H, m), 3.54 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.72 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.18 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.08 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 1.92-1.89 (2H, m), 1.75-1.72 (2H, m), 1.66-1.61 (1H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.09-0.99 (2H, m)

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

EJEMPLO 39**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 39]



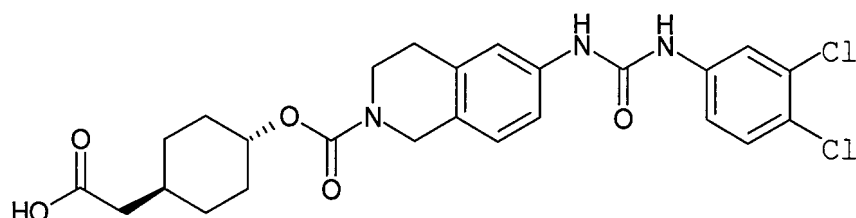
10 Se obtuvo éster metílico (203 mg, 79%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (169 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3,5-dimetoxi-fenilo (105 mg). Se hidrolizó este éster metílico (203 mg) para obtener el compuesto del título (182 mg, 92%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.67 (2H, d, $J=1.9$ Hz), 6.14 (1H, dd, $J=2.4$ y 2.4 Hz), 4.48-4.46 (3H, m), 3.71 (6H, s), 3.56 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.5$ 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),
20 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 512 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 40**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 40]



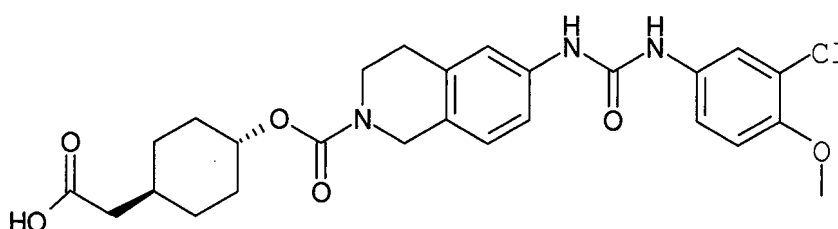
10 Se obtuvo éster metílico (236 mg, 91%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (169 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3,4-dicloro-fenilo (111 mg). Se hidrolizó este éster metílico (236 mg) para obtener el compuesto del título (212 mg, 92%) como un sólido amarillo.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J=8.8$ y 2.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.49-4.46 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.6$ 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
20 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 521 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 41**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 41]



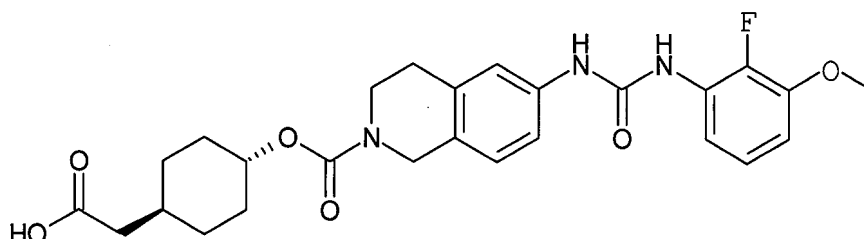
10 Se obtuvo éster metílico (181 mg, 75%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (158 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3-cloro-4-metoxi-fenilo (101 mg). Se hidrolizó este éster metílico (181 mg) para obtener el compuesto del título (153 mg, 87%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J=9.0$ y 2.7 Hz), 7.21 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.08 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.49-4.45 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m),
20 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 516 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 42**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 42]



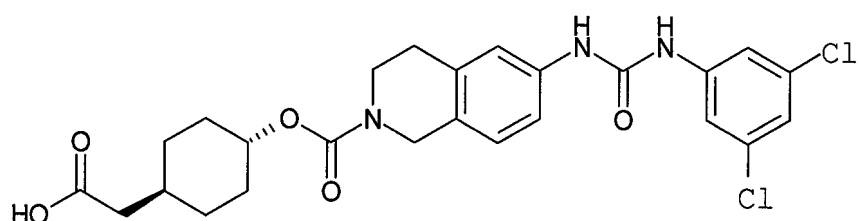
10 Se obtuvo éster metílico (266 mg, 75%) de la misma manera que en el ejemplo 27 a partir del compuesto (241 mg) obtenido en el ejemplo (1f) y ácido 2-fluoro-3-metoxi-benzoico (118 mg). Se hidrolizó este éster metílico (266 mg) para obtener el compuesto del título (225 mg, 87%) como un sólido blancuzco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=7.0$ y 7.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=8.4$ y 8.5 Hz), 6.80 (1H, dd, $J=8.2$ y 8.2 Hz), 4.51-4.46 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.76-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 500 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 43**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 43]



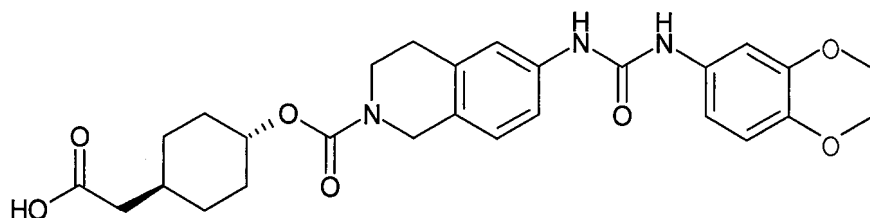
10 Se obtuvo éster metílico (268 mg, 95%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (184 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3,5-dicloro-fenilo (120 mg). Se hidrolizó este éster metílico (268 mg) para obtener el compuesto del título (234 mg, 90%) como un sólido amarillo.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 8.84 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J=1.9$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=1.9$ y 2.0 Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.52-4.47 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=6.7$ 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)

20 MS (ESI) m/z : 521 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 44**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 44]



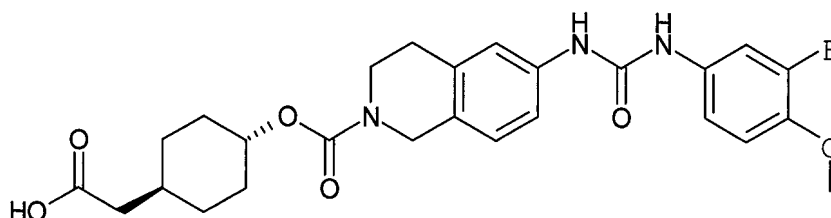
10 Se obtuvo éster metílico (377 mg, rendimiento cuantitativo) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (221 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3,4-dimetoxi-fenilo (0.11 ml). Se hidrolizó este éster metílico (377 mg) para obtener el compuesto del título (181 mg, 55%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.0 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.22-7.18 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.86 (2H, s), 4.49-4.45 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.56 (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), 1.69-1.61 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 512 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 45**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 45]



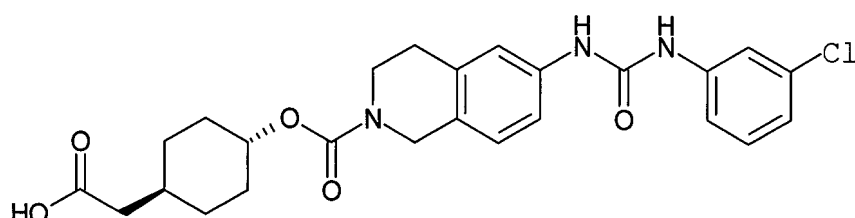
10 Se obtuvo éster metílico (303 mg, 96%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (213 mg) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3-fluoro-4-metoxi-fenilo (124 mg). Se hidrolizó este éster metílico (303 mg) para obtener el compuesto del título (275 mg, 93%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.50-7.46 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J=9.6$ y 1.8 Hz), 7.12-7.07 (2H, m), 4.49-4.46 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.12 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.69-1.62 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.13-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI) m/z : 500 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 46**Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 [Fórmula 46]



10 Se obtuvo éster metílico (5.16 g, 92%) de la misma manera que en el ejemplo (1g) a partir del compuesto (3.89 g) obtenido en el ejemplo (1f) e isocianato de 3-cloro-fenilo (1.90 g). Se hidrolizó este éster metílico (5.16 g) para obtener el compuesto del título (3.98 g, 79%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.1 (1H, brs), 8.96 (1H, brs), 8.78 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.33 (1H, brs), 7.32-7.27 (1H, m), 7.24-7.21 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (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=5.8 Hz), 2.12 (2H, d, J=7.0 Hz), 1.95-1.91 (2H, m), 1.76-1.74 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.12-1.02 (2H, m)

20 MS (ESI)m/z: 486 (M + H)⁺.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

(1) Preparación de la enzima DGAT1

Se preparó y almacenó la enzima DGAT1 de acuerdo con el
5 método descrito en el documento US2007/0249620.

(2) Prueba de la actividad inhibidora de DGAT1

Una solución de la reacción que tiene la composición siguiente
fue incubada a temperatura ambiente (23°C) durante 30 minutos: 175 mM de
10 Tris-HCl (pH 8,0), 8 mM de MgCl₂, 1 mg/ml de BSA, 0.3 mM de 1,2-dioleoil-
sn-glicerol (concentración décupla de solución de EtOH, 10% agregado), 10
μM [14C]-oleoil-CoA (aproximadamente 50 mCi/mmol) 0.5% de Triton X-100,
la enzima DGAT1 (10 μg) obtenida en el ejemplo de prueba 1(1), y un
compuesto o vehículo de prueba (DMSO/MeOH, solución a 7:3, 5%
15 agregado), 50 μl en total. Una solución de detención de reacción (70 μL) que
consiste en isopropanol/1-heptano/agua (80:20:2, v/v/v) fue añadida a la
solución de reacción y fue agitada. Subsiguientemente, agua (30 μl) y de 1-
heptano (100 μl) fueron agregados a la misma y fueron agitados. La capa de
1-heptano (50 μl) fue colocada sobre una placa de TLC y desarrollado con un
20 solvente de revelado consistente en 1-hexano/éter dietílico/ácido acético
(85:15:1, v/v/v). Se cuantificó la radioactividad de la fracción de triglicéridos
utilizando un analizador Bio Image BAS2500 (FUJIFILM) y comparado con el
control. Se calculó la actividad inhibidora del compuesto de prueba de
acuerdo con la fórmula que se muestra a continuación. En este contexto, no
25 se utilizó como fondo la radioactividad en ninguna reacción (incubación de 0
minutos).

Tasa inhibidora = $100 - \frac{[(\text{radioactividad de la muestra complementada con el compuesto de prueba}) - (\text{fondo})]}{[(\text{radioactividad de$

control) - (fondo)] $\times$ -100

Los compuestos de los ejemplos 1 a 46 exhibieron una tasa inhibidora del 50% o más alta a la concentración del compuesto de prueba de 0.05 μ g/ml.

5 En este contexto, la prueba de la actividad inhibidora de DGAT no es limitada al método descrito anteriormente. Por ejemplo, se pueden utilizar microsomas preparados del intestino delgado, de tejido adiposo o del hígado de animales (por ejemplo ratas o ratones) como la enzima DGAT. Además, se pueden utilizar también microsomas preparadas de células
10 cultivadas (células adiposas 3T3-L1, células adiposas principalmente cultivadas, células Caco2, células HepG2, etc.) o células cultivadas que expresen DGAT en alto grado como la enzima DGAT. Además, se pueden utilizar placas de enjuague (PerkinElmer) que no requieren procedimiento de extracción para evaluar eficientemente muchos compuestos de prueba en un
15 tiempo corto.

Como es evidente de estos resultados, los compuestos de la presente invención tienen excelente bioactividad inhibidora de DGAT1.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

20 La enzima DGAT1 es importante para la digestión y la absorción de triglicéridos, y de la inhibición de DGAT1 en el intestino delgado suprime la absorción de triglicéridos. Se evaluó la actividad in vivo de su efecto inhibidor de DGAT1 con la absorción suprimida de triglicéridos después de carga de grasa como índice. Machos de ratones C57BL/6N (7-12 semanas de edad,
25 peso corporal: 17-25 g, Charles River Laboratories Japan Inc.) en ayuno durante la noche fueron asignados al grupo 1 de vehículo, al grupo 2 de vehículo, y cada grupo de compuestos de prueba, al cual se le administró oralmente un vehículo (0.5% de metilcelulosa) o cada compuesto de prueba (1

a 10 mg/kg) suspendido en el vehículo (5 ml/kg). Después de un tiempo determinado, se le administró intraperitonealmente un inhibidor de lipasa de lipoproteína (Pluronic-F127: Sigma-Aldrich Corp., 1 g/kg, 20% en peso disuelto en solución salina) (5 ml/kg) a cada grupo. Inmediatamente después, se les administró oralmente a los mismos agua destilada para el grupo 1 de vehículo o una emulsión con contenido de grasa al 20% (Intralipid 20%: TERUMO CORP., Japón) para el grupo 2 de vehículos y los grupos de compuestos (0.2 ml/ratón). Después de un tiempo determinado de 1 a 4 horas después de la administración, se reunió la sangre de la vena caudal o del ventrículo derecho, y se separó y reunió plasma de inmediato. Luego, se midió la concentración de triglicéridos en el plasma utilizando un kit disponible comercialmente (Triglyceride E-Test Wako: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). En este método, la administración del inhibidor de lipasa de lipoproteína suprime la hidrólisis de los triglicéridos en la sangre a tal grado 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. Se calculó la actividad supresora de la absorción de triglicéridos de cada compuesto de prueba con base en la ecuación mostrada eliminando la influencia de los triglicéridos endógenos. En este contexto, se confirmó por separado que cada compuesto de prueba tiene influencia en la concentración de los triglicéridos endógenos.

$$\text{Actividad supresora de la absorción de triglicéridos (\%)} = 100 - \frac{[(\text{concentración de triglicéridos de cada grupo de compuestos de prueba}) - (\text{concentración de triglicéridos del grupo 1 de vehículo})]}{[(\text{concentración de triglicéridos del grupo 2 de vehículo}) - (\text{concentración de triglicéridos del grupo 1 de vehículo})]} \times 100$$

Los compuestos de los ejemplos 1 a 46 exhibieron 60% o más de actividad supresora de la absorción de triglicéridos a una dosis de 10

mg/kg o menos.

Como es evidente por estos resultados, los compuestos de la presente invención tienen excelente actividad supresora de la absorción de triglicéridos.

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Machos de ratones C57BL/6N (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) durante 1 semana o más para su aclimatación. Con base en la ingesta de alimento durante el período, los animales fueron asignados igualmente a grupos experimentales y sometidos a ayuno durante la noche. Entonces, se le administró oralmente (10 ml/kg) a cada grupo un vehículo (0.5% de metilcelulosa) o cada compuesto de prueba (1 a 10 mg/kg) suspendido en el vehículo. Treinta minutos después de la administración, los animales fueron alimentados con una dieta alta en grasas, y la ingesta de alimento fue medida 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.

$$\text{Actividad inhibidora de la alimentación (\%)} = \frac{[(\text{ingesta de alimento del grupo de vehículo}) - (\text{ingesta de alimento de cada grupo de compuestos de prueba})]}{[(\text{ingesta de alimento del grupo de vehículo})] \times 100}$$

El compuesto del ejemplo 2 exhibió 70% de actividad supresora de la alimentación en a una dosis de 3 mg/kg.

Como es evidente por estos resultados, los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto supresor de la alimentación.

En este contexto, la dieta alta en grasas utilizada como alimento no está limitada a la dieta alta en grasas mencionada anteriormente. Por ejemplo, se puede utilizar el alimento para roedores que contiene de 45 a 60% de triglicéridos como calorías.

	Ejemplo de formulación 1: cápsula	
	Compuesto del ejemplo 2 o 3	50 mg
	Lactosa	128 mg
	Almidón de maíz	70 mg
5	Estearato de magnesio	2 mg
		250 mg

Se mezcla un polvo de esta formulación y se pasa a través de un
10 tamiz de malla 60. Luego, se incorpora este polvo en 250 mg de cápsula de
gelatina para preparar una cápsula.

Ejemplo de formulación 2: tableta

Compuesto del ejemplo 2 o 3	50 mg
Lactosa	126 mg
Almidón de maíz	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg

	200 mg

5

Se mezcla un polvo de esta formulación, se granula utilizando una pasta de almidón de maíz, se seca luego y se comprime luego formando una tableta (200 mg/tableta) utilizando una máquina tableteadora. Esta tableta puede estar recubierta de azúcar según se necesite.

10

Aplicabilidad industrial

Un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto inhibidor de DGAT y un efecto inhibidor de la alimentación excelentes y es útil por consiguiente como agente farmacéutico.

15

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster
- 10 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,5-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,6-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-3-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-
- 15 ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-6-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de
- 20 ácido trans-6-[3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de
- 25 ácido trans-6-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-ureido]-3,4-

- dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-3-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-4-

- fluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-dimetil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,5-dicloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, o éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

2.- Una acil-coenzima A: inhibidor de diacilglicerol aciltransferasa que comprende como ingrediente activo del mismo un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo como el que se reclama en la

reivindicación 1.

3.- Un supresor de la alimentación y/o un anoréxico que comprende como ingrediente activo del mismo un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo como el que se reclama en la
5 reivindicación 1.

4.- Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo del mismo un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo como el que se reclama en la reivindicación 1.

5.- La composición farmacéutica de conformidad con la
10 reivindicación 4, caracterizada además porque la composición farmacéutica tiene un efecto inhibidor de acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa.

6.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la composición farmacéutica tiene un efecto supresor de la alimentación y/o un efecto anoréxico.

7.- La composición farmacéutica de conformidad con la
15 reivindicación 4, caracterizada además porque la composición farmacéutica está destinada al tratamiento y/o prevención de una enfermedad cuyos síntomas se tratan, mejoran, alivian y/o evitan al inhibir la acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferasa de manera que se inhiba la síntesis de
20 triglicéridos, dando como resultado absorción suprimida de triglicéridos.

8.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la composición farmacéutica está destinada al tratamiento y/o prevención de una enfermedad cuyos síntomas se tratan, mejoran, alivian y/o evitan al inhibir la acil-coenzima A:
25 diacilglicerol aciltransferasa de manera que se inhiba la síntesis de triglicéridos.

9.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, 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 alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad cardíaca isquémica, o bulimia.

10.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la composición farmacéutica está destinada al tratamiento y/o prevención de adiposidad u obesidad.

11.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la composición farmacéutica está destinada al tratamiento y/o prevención de diabetes.

12.- El uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo como el que se reclama en la reivindicación 1 para producir una composición farmacéutica.

13.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica es una composición destinada para el tratamiento y/o prevención de adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad cardíaca isquémica, o bulimia.

14.- Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad, que

comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo como el que se reclama en la reivindicación 1 a un animal de sangre caliente.

15.- El método de conformidad con la reivindicación 14, en
5 donde la enfermedad es adiposidad, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, lipidosis, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, y macroangiopatía diabética), catarata, diabetes mellitus gestacional,
10 esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis diabética, enfermedad cardíaca isquémica, o bulimia.

16.- El método de conformidad con la reivindicación 14 o 15, caracterizado además porque el animal de sangre caliente es un humano.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene un efecto inhibitorio de DGAT y efecto supresor de la alimentación excelentes; la presente invención proporciona éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,5-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,6-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, o similares, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

3A*6A*1A*

P12/155F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/064550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D217/06(2006.01)i, A61K31/472(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, A61P27/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i 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, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P15/08, A61P27/02, A61P43/00 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 1996-2010 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Caplus/REGISTRY (STN)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT														
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 2007/074753 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 05 July 2007 (05.07.2007), claims; page 63, compounds 3-66 to 3-70; test examples (Family: none)	1-13												
X	JP 2006-45209 A (Sankyo Co., Ltd.), 16 February 2006 (16.02.2006), claims; page 59, compounds 3-66 to 3-70; test examples & US 2007/0249620 A1 & EP 1764360 A1 & WO 2006/004200 A1 & CA 2572874 A	1-13												
P, X	WO 2009/119534 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.), 01 October 2009 (01.10.2009), entire text (Family: none)	1-13												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.														
<table border="0"><tr><td>* Special categories of cited documents:</td><td>"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</td></tr><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"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</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"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</td></tr><tr><td>"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)</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td></td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			* Special categories of cited documents:	"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	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"&" document member of the same patent family	"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	
* Special categories of cited documents:	"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													
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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													
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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													
"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)	"&" document member of the same patent family													
"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														
Date of the actual completion of the international search 28 September, 2010 (28.09.10)		Date of mailing of the international search report 12 October, 2010 (12.10.10)												
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer												
Facsimile No.		Telephone No.												

110
11/

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/064550

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. ☒ Claims Nos.: 14-16 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 14-16 involve "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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.	

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 217/006
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
(30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 2009-198540 28/08/2009 JP	(72) Inventor(es) YOSHIKAZU UTO Y OTROS
	(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/03/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27/08/2010 No. de solicitud PCT/JP2010/064550	(87) Publicación internacional Fecha: 03/03/2011 N° publicación: WO 2011/024932 A1
(54) Título: COMPUESTOS NOVEDOSOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA	

Resumen:

La presente invención se refiere a un compuesto o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene un efecto inhibitorio de DGAT y efecto supresor de la alimentación excelentes; la presente invención proporciona éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2-cloro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,3-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,5-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster 4-carboximetil-ciclohexílico de ácido trans-6-[3-(2,6-difluoro-fenil)-ureido]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, o similares, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

112
113

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0022713
		Bogotá D.C., Marzo 05 de 2012 - 07:27:53

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157716591	02/03/2012	45.270.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-047670- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 11:57:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

Colo: 15869-841-033-5

TS
1/4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0022644

Bogotá D.C., Marzo 05 de 2012 - 07:27:53

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157716591	02/03/2012	45.270.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-047670-00000-0000

Fecha: 2012-03-21 11:57:52
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 115

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 116

Colo: 15869-841-033-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 5 de 2012 - 07:28:04

115

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0024855
		Bogotá D.C., Marzo 12 de 2012 - 07:29:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157717630	09/03/2012	64.070.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00 30.000.00
			\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-047670- -00000-0000
Fecha: 2012-03-21 11:57:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

C210: 15869-841-033-5



No. 12-047670-00000-0000
Fecha: 2012-03-21 11:57:52
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 115



2020 DIR.NUEVASCR
78 FASENACIONALI
ps: 116

PATENTE DE INVENCION ☐

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 INVENCION 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 ☐