SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-113824- -00000-0000
Fecha: 2012-07-06 17:27:10 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 298

Act. 411 PRESENTACION Folios: 299

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTO DE ANILLO DE SIETE MIEMBROS Y USO FARMACÉUTICO PARA EL MISMO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** DAIICHI SANKYO, LIMITED

DOMICILIO TOKYO, JAPÓN

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

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

(FORMA P-10)

115198-Imprenta Nacional de Colombia-2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -035-0

No. 12-113824- -00000-0000

Fecha 2012-07-06 17:27:10 Dep 2020 DIR NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTES II Eve. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios 298

Act. 411 PRESENTACION Folios: 299

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/JP2010/073879	Fecha	2010/12/24
Publicación Internacional No.	WO 2011/078413 A1	Fecha	2011/06/30

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN

COMPUESTO DE ANILLO DE SIETE MIEMBROS Y USO FARMACÉUTICO PARA EL MISMO

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A61K 031/551, A61P 001/004, A61P 003/010, A61P 009/000, A61P 009/004, A61P 009/006, A61P 009/010, A61P 009/012, A61P 011/000, A61P 011/006, A61P 013/012, A61P 017/012, A61P 019/002, A61P 027/002, A61P 027/006, A61P 027/016, A61P 029/000, A61P 035/000, A61P 037/008, A61P 043/000, C07D 243/008, C07D 401/012, C07D 403/012, C07D 405/012, C07D 409/012, C07D 413/012, C07D 487/004

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	Tokyo 1038426,	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA	Japón		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MUTO	Tsuyoshi	Japonés
2. TANAKA	Taisaku	Japonés
3. FUTAMURA	Junko	Japonés
4. IMAJO	Seiichi	Japonés
5. SUGAWARA	Hajime	Japonés

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Hyogo 6500047,	c/o Asubio Pharma Co., Ltd., 6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe-shi,
2. Japón		Hyogo 6500047,	c/o Asubio Pharma Co., Ltd., 6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe-shi,
3. Japón		Hyogo 6500047,	c/o Asubio Pharma Co., Ltd., 6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe-shi,
4. Japón		Hyogo 6500047,	c/o Asubio Pharma Co., Ltd., 6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe-shi,
5. Japón		Hyogo 6500047,	c/o Asubio Pharma Co., Ltd., 6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe-shi,

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555

DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 **DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
JAPON	JP	2009-296113	2009/12/25

11 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 **REDUCCIÓN DE TASAS**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 **AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	**COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO**	**No.** 12-0063654 / **No.** 12-0060065 / **No.** 12-0057899	**Fecha:** 2012/06/25 / **Fecha:** 2012/06/15 / **Fecha:** 2012/06/12

12-0068979

16 **FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL**
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Nombre del Firmante **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma
C.C 35.456.344 de Usaquen	Tarjeta Profesional 23.555

SCT\SDC\ID-AF221052\WPC15869

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 251
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 18
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del solicitante **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.**

☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de nombre del inventor **Seiichi IMAJO.**

Documentación Jurídica

9. ☒ Poder de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

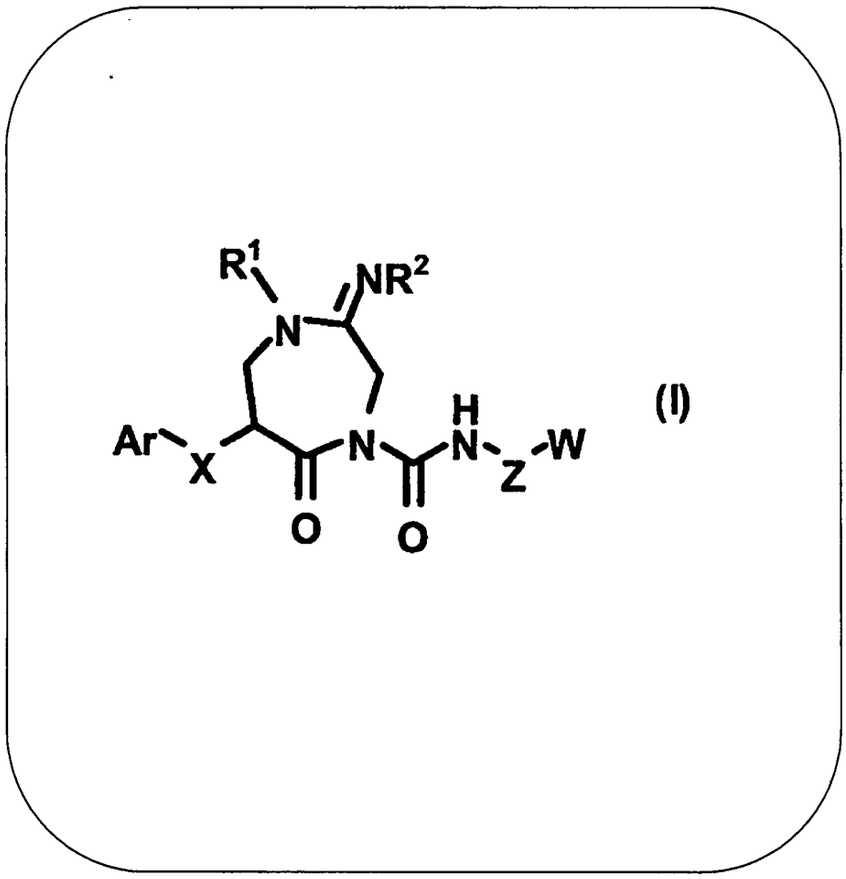
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.

☐ Hoja de información complementaria.

☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales a 10, por valor de $240.000.

FIGURA CARACTERISTICA



(I)

(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 6 月 30 日(30.06.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/078413 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 243/08 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)	*A61P 27/06* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	*A61P 27/16* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)	*A61P 37/08* (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	*C07D 401/12* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	*C07D 403/12* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	*C07D 405/12* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	*C07D 409/12* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	*C07D 413/12* (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)	*C07D 487/04* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	*C07D 498/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/073879

(22) 国際出願日: 2010 年 12 月 24 日(24.12.2010)

(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 2009-296113 2009 年 12 月 25 日(25.12.2009) 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): 武藤 毅(MUTO, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町６－４－３アスビオファーマ株式会社内 Hyogo (JP). 田中 太作(TANAKA, Taisaku) [JP/JP]; 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町６－４－３アスビオファーマ株式会社内 Hyogo (JP). 二村 純子(FUTAMURA, Junko) [JP/JP]; 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町６－４－３アスビオファーマ株式会社内 Hyogo (JP). 今城 精一(IMAJO, Seichi) [JP/JP]; 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町６－４－３アスビオファーマ株式会社内 Hyogo (JP). 菅原 肇(SUGAWARA, Hajime) [JP/JP]; 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町６－４－３アスビオファーマ株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 青木 篤, 外(AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目５番１号 虎ノ門３７森ビル青和特許法律事務所 Tokyo (JP).

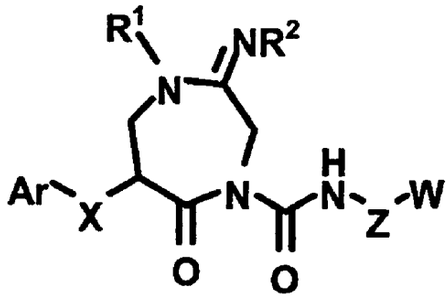
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

[続葉有]

(54) Title: SEVEN-MEMBERED RING COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREFOR

(54) 発明の名称 : ７員環化合物並びにその医薬用途



(I)

(57) Abstract: Provided is a compound that has a nitrogen-containing seven-membered ring skeleton represented by formula (I) and is useful in the prevention or treatment of pathological conditions in which chymase is involved. Also provided is a drug, containing the aforementioned compound, for prevention or treatment of disorders in which chymase is involved.

(57) 要約: 式（Ｉ）：で表される窒素を含む７員環骨格を有する、キマーゼが関与する病態の予防または治療に有用な化合物及びそれを含むキマーゼが関与する疾患の予防または治療薬。

WO 2011/078413 A1

(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)）

COMPUESTO DE ANILLO DE SIETE MIEMBROS Y USO FARMACÉUTICO PARA EL MISMO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un compuesto de anillo de 7 miembros que tiene una actividad inhibidora de quimasa y es útil como un fármaco para la prevención y/o tratamiento de enfermedades, en las cuales está implicada la quimasa, tal como asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, urticaria, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, rinitis, artritis reumatoide, alergias alimentarias, colitis, enteritis alérgica, mastocitosis, escleroderma, falla del corazón, hipertrofia cardíaca, hipertensión, arritmia, aterosclerosis, aneurisma aórtico abdominal, infarto al miocardio, restenosis después de PTCA, restenosis después de cirugía de injerto de bypass, trastornos circulatorio periféricos isquémicos, hiperaldosesteronismo, diabetes, retinopatía diabética, nefropatía diabética, nefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, tumor sólido, fibrosis, adhesión postoperatoria, cicatriz, glaucoma e hipertensión ocular.

TÉCNICA ANTERIOR

La quimasa se almacena como un ingrediente en gránulos de mastocitos (MC), que son una de las células inflamatorias más estrechamente relacionadas con inflamación y están ampliamente presentes principalmente en el tejido tal como piel, corazón, paredes vasculares, intestinos, etc. (ver Documento 1 que no es Patente). La quimasa humana se conoce como una enzima para producir específicamente angiotensina II (es decir, Ang II) de angiotensina I (es decir, Ang I)

independientemente de enzima de conversión de angiotensina. Se reporta que, en el tejido cardíaco humano, el 80% de la producción de angiotensina II se deriva de quimasa (ver Documento 2 que no es Patente). Ang II se conoce por estar estrechamente relacionada con la regulación de la presión sanguínea, regulación diurética e hipertrofia y remodelando el sistema cardiovascular, es decir, la migración y proliferación de células del músculo liso, etc., y el crecimiento de la matriz extracelular en el tejido del sistema cardiovascular. De estos hallazgos, se sugiere que la quimasa está estrechamente relacionada con las lesiones cardiovasculares a través de la producción de Ang II. Además de la producción de Ang II, se reporta que la quimasa tiene las siguientes acciones con base en su actividad de proteasa:

1) degradación de matriz extracelular (ver Documento 3 que no es Patente) y la producción de colágeno (ver Documento 4 que no es Patente);

2) Activación de metaloproeteasa de matriz (ver Documento 5 que no es Patente y Documento 6 que no es Patente).

3) Procesar y activar citoquina, por ejemplo, liberación de TGFβ1 latente de matriz extracelular (ver Documento 7 que no es Patente), activación de TGFβ1 latente para activar TGFβ1 (ver Documento 8 que no es Patente) y activar IL-1β (ver Documento 9 que no es Patente);

4) activación de factor de células madre (SCF) que induce la diferenciación y proliferación de MCs (ver Documento 10 que no es Patente);

5) degradación de apolipoproteína B en LDL (ver Documento 11 que no es Patente) y la degradación de

apolipoproteína A en HDK (ver Documento 12 que no es Patente); y

6) conversión de endotelina grande a un péptido bioactivo comprendido de residuos de 31 aminoácido (ET(1-31)) (ver Documento 14 que no es Patente).

Además, se reporta que la quimasa estimula los mastocitos peritoneales de ratas para inducir la desgranulación (ver Documento 15 que no es de Patente) y que la administración de quimasa humana interperitonealmente a ratones o subcutáneamente a los conejillos de la india induce la infiltración de eosinófilos y otros leucocitos (ver Documento 16 que no es de Patente) y las casas continuas incrementan la permeabilidad vascular que no es a través de la acción de histamina (ver Documento 17 que no es de Patente). Estos diferentes reportes que se refieren a la acción de quimasa sugieren que la quimasa juega un papel importante en los procesos de inflamación de tejidos, reparación y curación y en condiciones alérgicas. Se piensa que en estos procesos, la reacción excesiva de quimasa está implicada en varias enfermedades.

A partir de los hallazgos mencionados antes, se espera que un inhibidor de quimasa sea útil como un fármaco para la prevención o tratamiento de, por ejemplo, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, urticaria, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, rinitis, artritis reumatoide, alergias alimenticias, colitis, enteritis alérgica, mastocitosis, escleroderma, falla del corazón, hipertrofia cardíaca, hipertensión, arritmia, ateroesclerosis, aneurisma aórtica abdominal, infarto al miocardio, restenosis después de PTCA, restenosis después de cirugía de injerto de bypass, trastornos circulatorios

periféricos isquémicos, hiperaldoesteronismo, diabetes, retinopatía diabética, nefropatía diabética, nefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, tumor sólido, fibrosis, adhesión postoperatoria, cicatriz, glaucoma e hipertensión ocular.

Por otro lado, en libros ya se mostraron los inhibidores de quimasa de moléculas pequeñas (ver Documento 18 que no es Patente) o artículos de revisión (véase Documentos 19, 20 y 21 que no son de Patentes). Se ha reportado la eficacia de varios inhibidores entre estos en modelos de enfermedad de animales.

Falla del Corazón: véase Documento 22 que no es de Patente,

Infarto al Miocardio: véase Documento 23 que no es de Patente y véase Documento 24 que no es de Patente,

Arritmia; véase Documento 25 que no es de Patente,

Aneurisma Aórtico Abdominal: véase Documento 26 que no es de Patente y Documento 27 que no es de Patente,

Restenosis vascular: véase Documento 28 que no es de Patente,

Acumulación de lípidos en la aorta: véase Documento 29 que no es de Patente,

Diabetes: véase Documento 30 que no es de Patente,

Nefritis: véase Documento 31 que no es de Patente,

Fibrosis: véase Documento 32 que no es de Patente y Documento 33 que no es de Patente,

Adhesión post-operatoria: véase Documento 34 que no es de Patente,

Glaucoma: véase Documento 1 que no es de Puente,

Hipereosinofilia: véase Documento 2 que no es de Patente,

Dermatitis Atópica: véase Documento 35 que no es de Patente,

Prurito: véase Documento 37 que no es de Patente,

Asma: véase Documento 37 que no es de Patente,

Enteritis: véase Documento 38 que no es de Patente.

Adicionalmente, de manera reciente, además de los inhibidores de quimasa descritos en los libros y revisiones anteriores, los derivados de imidazoledinadiona (ver Documento 3 de Patente), derivados de ácidos fosfórico y ácido fosfínico (ver Documento 4 de Patente, Documento 5 de Patente y Documento 6 de Patente), derivados de sulfonamida de benzotiofeno (ver Documento 7 de Patente y Documento 8 de Patente), derivados de imidazol, tiazolimina y oxazolimina (ver Documento 9 de Patente y Documento 10 de Patente), derivados de triazolidina (ver Documento 11 de Patente), derivados de piridona (ver Documento 12 de Patente), derivados de indol (ver Documento 13 de Patente y Documento 14 de Patente), derivados de pirrol fusionados en anillo (ver Documento 15 de Patente), derivados d eimidazopiridina (ver Documento 16 de Patente), derivados de benzimidazolona (ver Documento 17 de Patente), derivados de quinazolinadinona (ver Documento 18 de Patente), derivados de ftalazinona (ver Documento 20 de Patente), derivados de azabenzoimidazolona (ver Documento 21 de Patente) y derivados de azaquinazolinadinona (ver Documento 22 de Patente) se describen como inhibidores de quimasa novedosos. Sin embargo, no hay ejemplos de aplicación práctica de los inhibidores de quimasa anteriores como fármacos.

Además, los derivados de 1,4-diazepan-2,5-diona se describen en documentos como inhibidores de quimasa similares a la estructura de la presente invención (ver Documento 19 de

Patentes), pero estos compuestos y los compuestos de la presente invención tienen estructura diferente.

LISTA DE CITAS

Documentos de Patentes

Documento 1 de Patente: Publicación de Patente Japonesa (A) No. 2004-131442

Documento de Patente 2: U.S. 2002-187989

Documento de Patente 3: U.S. 2004-110811

Documento de Patente 4: U.S. 2004-82544

Documento de Patente 5: U.S. 2005-176769

Documento de Patente 6: U.S. 2008-96844

Documento de Patente 7: E.P. 148646

Documento de Patente 8: WO08-084004

Documento de Patente 9: WO04-07464

Documento de Patente 10: U.S. 2007-105908

Documento de Patente 11: Publicación de Patente Japonesa (A) 2003-342265

Documento de Patente 12: Publicación de Patente Japonesa (A) 2004-67584

Documento de Patente 13: U.S. 2007-129421

Documento de Patente 14: U.S. 2008-96953

Documento de Patente 15: U.S. 2007-142452

Documento de Patente 16: WO08-045688

Documento de Patente 17: WO08-147697

Documento de Patente 18: WO09-023655

Documento de Patente 19: U.S. 2009-111796

Documento de Patente 20: WO2010-019417

Documento de Patente 21: WO2010-030500

Documento de Patente 22: WO2010-088195

Documentos que no son Patente

Documento 1 que no es Patente: Proteasas de Mastocitos en Inmunología y Biología; Caughey, G.H., Ed; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1995.

Documento 2 que no es Patente: J Biol Chem., 1990, 265 (36), 22348.

Documento 3 que no es Patente: J. Biol. Chem., 1981, 256 (1), 471.

Documento 4 que no es Patente: J. Biol. Chem., 1997, 272 (11), 7127.

Documento 5 que no es Patente: J. Biol. Chem., 1994, 269 (27), 18134.

Documento 6 que no es Patente: J Biol Chem., 2005, 280 (10), 15 9291.

Documento 7 que no es Patente: J. Biol. Chem., 1995, 270 (9), 4689.

Documento 8 que no es Patente: FASEB J., 2001, 15 (8), 1377.

Documento 9 que no es Patente: J. Exp. Med., 1991, 174 (4), 821.

Documento 10 que no es Patente: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1997, 94 (17), 9017.

Documento 11 que no es Patente: J. Biol. Chem., 1986, 261 (34), 16067.

Documento 12 que no es Patente: J. Clin. Invest., 1996, 97 (10), 2174.

Documento 13 que no es Patente: J. Immunol., 1997, 159 (4), 1987.

Documento 14 que no es Patente: J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 328 (2), 540.

Documento 15 que no es Patente: J. Immunol., 1986, 136 (10), 3812.

Documento 16 que no es Patente: Br. J. Pharmacol., 1998, 125 (7), 1491.

Documento 17 que no es Patente: Eur. J. Pharmacol., 1998, 352 (1), 91

Documento 18 que no es Patente: Inhibidores de Proteasa; Barrett et. al., Eds; Elsevier Science B.V.: Amsterdam, 1986.

Documento 19 que no es Patente: Curr. Pharm. Des., 1998, 4 (6), 439.

Documento 20 que no es Patente: Exp. Opin. Ther. Patents, 2001, 11, 1423.

Documento 21 que no es Patente: Idrugs, 2002, 5 (12), 1141.

Documento 22 que no es Patente: Circulation, 2003, 107 (20), 2555.

Documento 23 que no es Patente: Life Sci., 2002, 71 (4), 437-46.

Documento 24 que no es Patente: J. Pharmacol. Sci., 2004, 94 (4), 443.

Documento 25 que no es Patente: J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, 309 (2), 490.

Documento 26 que no es Patente: Hypertens Res., 2007, 30 (4), 349.

Documento 27 que no es Patente: Atherosclerosis, 2009, 204 (2), 359.

Documento 28 que no es Patente: J. Pharmacol. Exp., Ther. 2003, 304 (2), 841.

Documento 29 que no es Patente: Cardiovasc Res., 2002, 55 (4), 870.

Documento 30 que no es Patente: J. Pharmacol Sci., 2009, 110 (4), 459.

Documento 31 que no es Patente: J. Pharmacol. Sci., 2009, 111 (1), 82.

Documento 32 que no es Patente: Eur. J. Pharmacol., 2003, 478 (2-3), 179.

Documento 33 que no es Patente: Eur. J. Pharmacol., 2004, 493 (1-3), 173.

Documento 34 que no es Patente: Eur. J. Pharmacol., 2004, 484 (2-3), 357.

Documento 35 que no es Patente: J. Invest. Dermatol., 2007, 127 (4), 971.

Documento 36 que no es Patente: Eur. J. Pharmacol., 2008, 601 (1-3), 186.

Documento 37 que no es Patente: Am. J. Respir. Crit. Care med, 2009 Oct 29.

Documento 38 que no es Patente: J. Pharmacol., Exp. Ther., 2008, 324 (2), 422.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

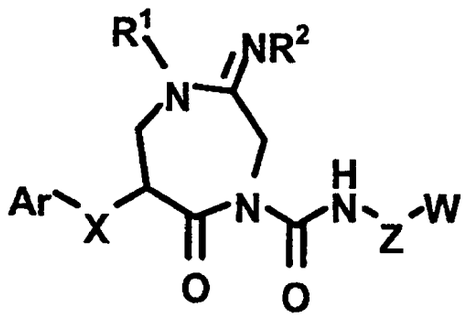
Problemas a ser Resueltos por la Presente Invención

Como se explicó antes, en la actualidad, se han descrito varios tipos de inhibidores de quimasa de moléculas pequeñas. Sin embargo, - hora, no se han provisto inhibidores de quimasa para aplicaciones clínicas. El objeto de la presente invención es proveer es proveer un inhibidor de quimasa novedosa que conduce a la prevención o tratamiento de enfermedades, en el cual se implica la quimasa, tal como asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, urticaria, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, rinitis, artritis reumatoide, alergias alimentarias, colitis, enteritis alérgica, mastocitosis, escleroderma, falla del corazón, mastocitosis cardíaca, hipertensión, arritmia,

aterosclerosis, aneurisma aortica abdominal, infarto al miocardio, resteonosis después de PTCA, restenosis después de cirugía de injerto de bypass, trastornos circulatorios periféricos isquémicos, hiperaldoesteronismo, diabetes, retinopatía diabética, nefropatía diabética, nefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, tumor sólido, fibrosis, adhesión postoperatoria, cicatriz, glaucoma e hipertensión ocular.

Medios para Resolver el Problema

Para resolver el problema anterior, la presente invención provee un compuesto, o una sal o silbato del mismo, que tiene la siguiente fórmula (I) caracterizada en estructura química teniendo esqueleto de anillo de 7 miembros;



(I)

en donde Ar indica (1) un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}, (2) un grupo heterocíclico aromático de 8 miembros incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, otro átomo de carbono o (3) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un anillo de hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14},

en donde los grupos (1) a (3) anteriores de Ar son no sustituidos, o sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) nitro,

(iii) ciano,

(iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(v) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(vii) cicloalquilo de C_3 a C_6,

(viii) hidroxilo,

(ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un átomo de halógeno, mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6, alcoxi de C_1 a C_6, mono o di--alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, mono- o di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, carboxilo y alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, o sustituido con 1 a 13 átomos de deuterio,

(x) alquilenodioxi de C_1 a C_5,

(xi) alquiltio de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un átomo de halógeno, mono- o dialquilamino de C_1 a C_6, alcoxi de C_1 a C_6, mono- o di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, mono- o di-aralquilcarbamoilo de C_7 a C_{16}, mono- o di-heteroarilo de C_1 a C_{10}, alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, carboxilo y alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, o sustituido con 1 a 13 átomos de deuterio,

(xii) amino,

(xiii) mono-alquilamino de C_1 a C_6,

(xiv) di-alquilamino de C_1 a C_6,

(xv) amino cílcico de 5 a 6 miembros,

(xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6,

(xvii) carboxilo,

(xviii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6,

(xix) carbamoilo,

(xx) tiocarbamoilo,

(xxi) mono-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6,

(xxii) dialquilcarbamoilo de C_1 a C_6,

(xxiii) aminocarbonilo cíclico de 6 a 6 miembros,

(xxiv) sulfo,

(xxv) alquilsufonilo de C_1 a C_6,

(xxvi) alcoxicarbonilamino de C_1 a C_6,

(xxvii) Alquilcarbonilamino de C_1 a C_6,

(xxviii) mono- o di-alquilaminocarbonilamino de C_1 a C_6,

(xxix) aminosulfonilo, y

(xxx) mono- o di-alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6, o sustituido con

(xxxi) de 1 a 9 átomos de deuterio,

X indica (1) un enlace de conexión, (2) alquileno de C_1 a C_6 lineal o ramificado no sustituido, o sustituido con 1 a 12 átomos de deuterio, (3) un átomo de oxígeno, (4) NR^3, en donde R^3 indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6, o (5) $-S(O)_m-$, en donde m indica un número entero de 0 a 2, Z indica (1) un enlace de conexión (2) CR^4R^5, en donde R^4 y R^5 son, independientemente,

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) un átomo de deuterio,

(C) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (1) carboxilo, (ii) alcoxicrbonilo de C_1 a C_6, (vi) un átomo de

halógeno y (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (viii) 1 a 13 átomos de deuterio,

(D) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alquilo no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o sustituido con (iii) 1 a 11 átomos de deuterio,

(E) $COOR^6$ en donde R^6 indica un átomo de hidrógeno o alquilo de C_1 a C_6, o

(F) $CONR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 son, independientemente,

(a) átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) carboxilo, (iv) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (v) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (vi) carbamoilo, (vii) mono-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (viii) di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (ix) arilo de C_6 a C_{12} y (x) heteroarilo de C_1 a C_{10},

(c) grupo hidrocarbono aromático de C_6 a C_{14},

(d) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo e oxígeno, diferente a un átomo de carbono, o

(e) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático y un anillo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14},

En donde cada uno de los grupos (c) a (e) es no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (v) alquenilo de C_2

a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vi) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (viii) hidroxilo, (ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (x) alquilenodioxi de C_1 a C_6, (xv) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (xix) carbamoilo, (xx) tiocarbamoilo, (xxi) mono-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xxii) di-alquilcarbomilo de C_1 a C_6, (xxiii) arilcarbamoilo de C_6 a C_{10} (xxiv) heteroarilcarbamoilo de C_1 a C_{10}, (xxv) sulfo, (xxvi) alquilsulfonilo de C_1 a C_6, (xxvii) aminosulfonilo, y (xxviii) mono- o di-alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6, o sustituido con (xxix) 1 a 9 átomos de deuterio,

W indica (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarbono aromático de C_6 a C_{14}, (3) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, diferente a un átomo de carbono, (4) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclcio aromático anterior y un anillo de hidrocarbono aromático de C_6 a C_{14}, o (5) átomo de deuterio,

En donde cada uno de los grupos (2) a (4) de W anterior es no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un átomo de halógeno, amino, alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, alcoxicarbonilamino de C_1 a C_6 y carboxilo, (v) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de

halógeno, (vi) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (viii) hidroxilo, (ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_1 a C_6, amino y mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6, (x) alquilenodioxi de C_1 a C_5, (xi) alquiltio de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_1 a C_6, amino y mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (xiv) di-alquilamino de C_1 a C_6, amino y mono- o dialquilamino de C_1 a C_6, (xv) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con un átomo de halógeno, (xix) aralquiloxicarbonilo de C_7 a C_{16} no sustituido, o sustituido con un átomo de halógeno, (xx) carbamoilo, (xxi) mono-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi de C_1 a C_6, amino y mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6, (xxii) di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con hidroxilo, (xxiii) aminocarbonilo cíclico de 5 a 6 miembros no sustituido, o sustituido con alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (xxiv) alrilcarbamoilo de C_6 a C_{10}, (xxv) heteroarilcarbamoilo de C_1 a C_{10}, (xxvi) aralquilcrbamoilo de C_7 a C_{16}, (xxvii) heteroarilo de C_1 a C_{10}-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xxviii) N-alquilo de C_1 a C_6-N-arilcarbamoilo de C_6 a C_{12}, (xxix) cicloalquilcarbamoilo de C_3 a C_6, (xxx) sulfo, (xxxi) alquilsulfonilo de C_1 a C_6, (xxxii) alquilsulfonilamino de C_1 a C_6, (xxxiii) arilsulfonilamino de C_6 a C_{12} no sustituido, o sustituido con alquilo de C_1 a C_6, (xxxiv)

heteroarilsulfonilamino de C_1 a C_{10}, (xxxv) alcoxicarbonilamino de C_1 a C_6, (xxxvi) alquilcarbonilamino de C_1 a C_6, (xxxvii) mono- o di-alquilaminocarbonilamino de C_1 a C_6, (xxxviii) arilo de C_6 a C_{12}, (xxix) heteriarilo de C_1 a C_{10}, (xl) ariloxi de C_6 a C_{10}, (xli) heteroariloxi de C_1 a C_{10}, (xlii) araquiloxi de C_7 a C_{16}, (xliii) heteroarilo de C_1 a C_{10}-alquiloxi de C_1 a C_6, (xliv) aminosulfonilo, (zlv) mono- o di-alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6, (xlvi) araliloxicarbamoilo de C_7 a C_{16}, y (xlvii) heteroarilo de C_1 a C_{10}-alquiloxicarbamoilo de C_1 a C_6, o sustituido con (xlviii) 1 a 9 átomos de deuterio,

R^1 indica

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (iii) 1 a 13 átomos de deuterio,

(3) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6 o, sustituido con (iii) 1 a 9 átomos de deuterio, o

(5) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cilcoalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (iii) 1 a 11 átomos de deuterio,

R^2 indica (1) OR^9 o (2) $NR^{10}R^{11}$

En donde R^9, R^{10} y R^{11} respectivamente indica independientemente

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) alquilo de C_1 a C_6,

(C) alquenilo de C_2 a C_6,

(D) cicloalquilo de C_2 a C_6,

(E) cicloalquilo de C_3 a C_6

(F) grupo hidrocarburo aromático de C_6 na C_{14},

(G) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, diferente a un átomo de carbono, o

(H) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un anillo de hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14},

en donde cada uno de los grupos anteriores (B) a (E) es no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) hidroxilo, (iv) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (v) amino, ((vi) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (vii) di-alquilamino de C_1 a C_6, (viii) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (ix) carboxilo, (x) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (xi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (xii) carbamoilo, (xiii), mono-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xiv) di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xv) arilo de C_6 a C_{12}, y (xvi) heteroarilo de C_1 a C_{10}, o sustituido con (xvii) 1 a 13 átomos de deuterio, además, cara uno de los grupos anteriores (F) a (H) es no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) amino, (ix) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (x) di-alquilamino de C_1 a C_6, (xi) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xii) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (xix) aminosulfonilo y (xx) mono-o di-alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6, o sustituido con (xxi) 1 a 9 átomos de deuterio, o

R^1 y R^2 pueden formar anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, junto con los átomos a los que se unen, en donde el anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros es no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de

(A) un átomo de halógeno

(B) oxo

(C) hidroxilo

(D) alquilo de C_1 a C_6,

(E) alquenilo de C_2 a C_6,

(F) alquinilo de C_2 a C_6,

(G) cicloalquilo de C_3 a C_6

(H) grupo hidrocarburo aromático C_6 a C_{14},

(I) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sea un átomo de carbono, y

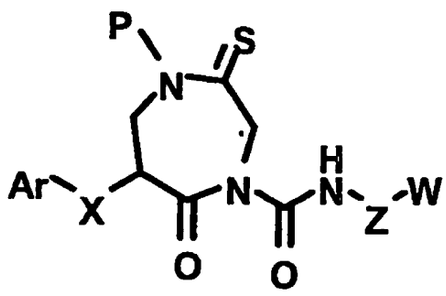
(J) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un anillo de hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}, sustituido o sustituido con (K) de 1 a 6 átomos de deuterio,

donde cada uno de los grupos anteriores (D) a (G) son no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) hidroxilo, (iv) alcoxi de Cl a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (v) amino, (vi) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (vii) di-alquilamino de C_1 a C_6, (viii) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (ix) carboxilo, (x) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (xi) alquilo carbonilo de C_1 a C_6, (xii) carbamoilo, (xiii) mono-carbamoilo de C_1 a C_6, (xiv) di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xv) arilo de C_6 a C_{12} y (xvi) heteroarilo de C_1 a C_{10} no

sustituido , o sustituido con (xvii) de 1 a 13 átomos de deuterio, cada uno de los grupos anteriores (H) a (J) es no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos que son seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, v) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (vi) hidroxilo, (vii) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) amino, (ix) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (x) di- alquilamino de Cl a C_6, (xi) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (XII) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (XIII) carboxilo, (xiv) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (XV) carbamoílo, (XVI) de mono-carbamoilo de C_1 a C_6, (XVII) di- carbamoilo de C_1 a C_6, (XVIII) alquilsulfonilo de C_1 a C_6, (XIX) aminosulfonilo, y (xx) mono- o di- alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con (XXI) de 1 a 9 átomos de deuterio.

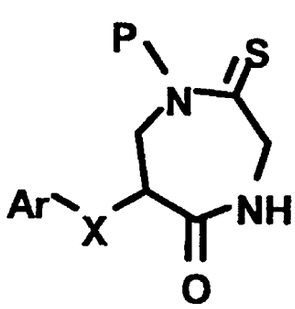
Además, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal o solvatos de la misma, una composición farmacéutica que comprende el compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos como un ingrediente activo, y un inhibidor de la quimasa que contiene un compuesto que tiene la fórmula (I).

Además, la presente invención proporciona un método para producir un compuesto que tiene la fórmula anterior (I) o una sal o solvato y un compuesto intermedio, que es útil para la producción de un compuesto (I), o una sal del mismo que tiene la fórmula (V):



(V)

donde Ar, W, X y Z son como se han definido anteriormente, P es un grupo protector de alilo, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetilcarbonilo, alquiloxicarbonilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alquilcarbonilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, aralquilo de C_7 a C_{16} no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro, arilcarbonilo de C_5 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro, araquiloxicarbonilo de C_7 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de Cl a C_6, o (iv) nitro, arilsulfonilo de C_5 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro o R^1 (R^1 es como se definió anteriormente), o la fórmula (XIII):



(XIII)

donde Ar, X y P son como se definió anteriormente.

Cuando los compuestos, o una sal o solvato del mismo, que tengan las fórmulas (I), (V}, o (XIII) tienen átomos de carbono asimétricos en sus estructuras, sus sustancias ópticamente activas y sus mezclas son también incluidas en el alcance de la presente invención. Cuando tienen dos o más carbonos asimétricos, las mezclas de diastereoisómeros también se incluyen en el alcance de la presente invención. Además, cuando los compuestos, o una sal o solvato de los mismos, teniendo las fórmulas (I), (V}, o (XIII) tienen dobles enlaces en sus estructuras, todas las formas cis y formas trans y sus mezclas están también incluidas en el alcance de la presente invención. Además, los tipos de resonancia posibles y tautómeros de los compuestos que tienen las fórmulas (I), (V}, o (XIII) también se incluyen en el alcance de la presente invención.

Además, los compuestos que tienen las fórmulas (I), (V), o (XIII) o una sal de las mismas pueden ser puestas en contacto con un disolvente tal como agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ácido fórmico, formiato de etilo, ácido acético, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de isobutilo o mezcla de disolventes incluyendo estos disolventes, o se recristalizó a partir de estos disolventes, etc., para formar sus solvatos. Estos solvatos también están incluidos en el alcance de la presente invención.

Además, los compuestos que tienen las fórmulas anteriores (I), (V), o (viii) o una sal o solvato del mismo puede contener proporciones no naturales de isótopos de arriba 1 de los átomos que forman los compuestos. A medida que el isótopo atómico, por ejemplo, se pueden mencionar

deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), carbono-14 (^{14}C), etc.. Además, los compuestos pueden ser marcados radiactivamente, por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), o de carbono-14 (^{14}C), u otros isótopos radiactivos. Los compuestos marcados radiactivamente son útiles como productos farmacéuticos para el tratamiento o prevención de la enfermedad, los reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo y agentes de diagnóstico, por ejemplo, en agentes de imagen in vivo de diagnóstico. Todas las variantes de isótopos de los compuestos de la presente invención están incluidas en el alcance de la presente invención, sin tener en cuenta la radiactividad.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención tiene una actividad inhibidora quimasa, es superior en estabilidad en el plasma sanguíneo y en la farmacocinética in vivo y es útil como un producto farmacéutico para la prevención o tratamiento de enfermedades tales como asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, urticaria atópica, dermatitis, conjuntivitis alérgica, rinitis reumatoide, artritis, alergias alimentarias, colitis, enteritis alérgica, mastocitosis, esclerodermia, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, hipertensión, arritmias, aterosclerosis, aneurisma de aorta abdominal, infarto de miocardio, restenosis tras PTCA, reestenosis después de cirugía de injerto de bypass, trastornos isquémicos circulatorios periféricos, hiperaldosteronismo, diabetes, la retinopatía diabética, nefropatía diabética, nefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, tumores

sólidos, fibrosis, adherencia postoperatoria, cicatriz, glaucoma e hipertensión ocular.

DESCRIPCIÓN DE MODALIDADES

En la descripción, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y "alcoxi" se incluyen tanto las formas lineales como las ramificadas.

1. Explicación de Compuestos que tienen la Fórmula (I)

En la fórmula (I) antes mencionada, como ejemplos del "grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" expresados por Ar, un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico, más específicamente, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, antrilo, fenantrilo (preferiblemente, fenilo, bifenilo, naftilo, etc., particularmente preferiblemente fenilo, etc.), o se pueden mencionar otros monocíclicos o policíclicos aromáticos de grupo hidrocarburo de 6 a 14 miembros, etc..

Además, como ejemplos del " grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y átomo de oxígeno, distinto de un átomo de carbono "expresada por Ar, por ejemplo, un grupo monocíclico incluyendo 1 o más (por ejemplo, de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3) heteroátomos que preferiblemente consisten entre 1 o 2 especies de heteroátomos seleccionadas, que no sean un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o su grupo heterocíclico aromático condensado, más específicamente, se pueden mencionar tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,

piridilo, piradinilo, pirimidinilo, piridazinilo, naftilidinilo, purinilo, y otros grupos heterocíclicos aromáticos (preferiblemente piridilo, tienilo y furilo), etc..

Además, como el grupo aromático "bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" representado por Ar, se pueden mencionar benzotienilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolil, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, ftalazinilo (preferiblemente, benzotienilo, benzofurilo, benzodioxolilo, y quinolilo), etc.

Entre éstos, como ejemplos mencionados antes son particularmente preferidos (1) grupo hidrocarburo aromático, (2) grupo heterocíclico aromático, o (3) grupo aromático bicíclico o tricíclico formados por condensación del grupo heterocíclico aromático y anterior de un anillo de hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} representado por Ar, fenilo y naftilo.

A continuación, los grupos sustituyentes (i) a (xxxi) de los grupos representados por Ar en la fórmula antes mencionada

(I) se muestran junto con ejemplos específicos:

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo pueden ser mencionadas).

(ii) nitro

(iii) ciano

(iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (como el átomo de halógeno, se

pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, y como el alquilo de C_1 a C_6, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo, etc. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo, etc. (preferiblemente metilo, etilo, y trifluorometilo, etc.)),

(v) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (como el átomo de halógeno, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, y como alquenilo de C_2 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo y 5-hexen-1-ilo, etc.),

(vi) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (como el átomo de halógeno, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, y como de C_2 a C_6, se pueden mencionar por ejemplo, 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo, etc.),

(vii) cicloalquilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.)

(viii) hidroxilo

(ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, mono-o di- alquilamina de C_1 a C_6, alcoxi de C_1 a C_6, mono- o di- carbamoilo de C_1 a C_6, mono- o di- aralquilcarbamoilo de C_7 a C_{16}, mono- o di- heteroarilo de Cl a C_{10} - carbamoilo de C_1 a C_6, carboxilo, y alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 13 átomos de deuterio (como

el alcoxi de C_1 a C_6, por ejemplo, puede ser mencionado metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, etc.. Como sustituyente del grupo alcoxi, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo, yodo, N-metilamino, N, N-dimetilamino, metoxi, etoxi, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoílo. N-bencilcarbamoil, N-(2- picolil) carbamoilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, átomos de deuterio y carboxilo, etc. Como ejemplos específicos, pueden ser mencionadas metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, trifluorometiloxi, tricloprometiloxi, metoximetiloxi, etoximetiloxi, N-metil-carbamoilmetiloxi, N,N dimetilcarbamoilmetiloxi, N-benzilcarbamoilmetiloxi, N-(2-picolil)-carbamoilmetiloxi, metoxicarbonilmetiloxi, t-butoxicarbonilmetiloxi y carboxilmetiloxi, etc. (preferiblemente metoxi, etoxi, N-metilcarbamoilmetiloxi, N-benzilcarbamoilmetiloxi, N-(2-picolil)-carbamoilmetiloxi, metoxicarbonilmetiloxi, t-butoxicarbonilmetiloxi, carboxilmetiloxi, [$^2H_3$]-metoxi, [$^2H_5$]-etoxi, [$^2H_1$]n-propoxi y [$^2H_7$] i-propoxi).

(x) alquilenodioxi de C_1 a C_5 (por ejemplo, se pueden mencionar metilendioxi y etilendioxi, etc.),

(xi) alquiltio de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, mono-o di-alquilamino de C_1 a C_6, alcoxi de C_1 a C_6, mono- o di- carbamoilo de Cl a C_6, mono- o di- aralquilcarbamoilo de C_7 a C_{16}, mono- o di- heteroarilo de C_1 a C_{10} - carbamoilo de C_1 a C_6, carboxilo, y alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, o sustituido con 1 a 13 átomos de deuterio (como alquiltio de Cl a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio, t-butiltio,

n-pentiltio, n-hexiltio, etc., como ejemplos de grupos sustituyentes de alquiltio de C_1 a C_6, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo, yodo, N- metilamino, N, N-dimetilamino, metoxi, etoxi, N-metilcarbamoilo, N, N-dimetilcarbamoílo, N-bencilcarbamoilo, N-(2-picolil)-carbamoilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, átomos de deuterio y carboxilo, etc. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar metiltio, etiltio, n- propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, t-butiltio, trifluorometiltio, triclorometiltio, metoximetiltio, etoximetiltio, N-metilcarbamoilmetiltio, N-benzilcarbamoilmetiltio, N-(2-picolil)-carbamoilmetiltio, metoxicarbonilmetiltio, t-butoxicarbonilmetiltio, carboxilmetiltio, [$^2H_3$] metiltio, [$^2H_5$] etiltio, [$_2H^7$] n-propiltio y [$^2H_1$] i-propiltio, etc..)

(xii) amino

(xiii) mono-alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, puede ser mencionado N-metilamino, etc.)

(xiv) di- alquilamina de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar N, N- dimetilamino, etc.)

(xv) amino cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, se puede mencionar morfolino, piperidina, piperazina, etc.)

(xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaroilo, etc.)

(xvii) carboxilo

(xviii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc.)

(xix) carbamoilo

(xx) tiocarbamoilo

(xxi) mono- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoílo, etc.)

(xxii) di- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede emencionar N, N-dimetilcarbamoílo, N, N-dietilcarbamoilo, etc.)

(xxiii) aminocarbonilo cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, se pueden mencionar morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, piperadinocarbonilo, etc.)

0036

(Xxiv) sulfo

(xxv) alquilsulfonilo de Cl a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metanosulfonilo, etc.)

(xxvi) alcoxicarbonilamino de Cl a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, etc.)

(xxvii) alquilcarbonilamino de Cl a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar acetoamida grupo etc.)

(xxviii) mono- o di- alquilaminocarbonilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilaminocarbonilamino etc.)

(xxix) aminosulfonilo

(xxx) mono- o di- alquilaminosulfonilo Cl a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilaminosulfonilo etc.) y

(xxxi) átomos de deuterio.

Entre los grupos sustituyentes para los grupos anteriormente expresados por el Ar, (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) hidroxilo, (ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, mono- o di-alquilamina de C_1 a C_6, alcoxi de C_1 a C_6, mono- o di-carbamoilo de C_1 a C_6, mono- o di- aralquilcarbamoilo de C_7 a C_{16}, mono- o di- heteroarilo de C_1 a C_{10}- carbamoilo de C_1 a

C_6, carboxilo, y alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, o sustituido con 1 a 13 átomos de deuterio, y

(XXXI) átomos de deuterio, etc. son particularmente preferibles.

En la fórmula anterior (I), X indica (1) un enlace de conexión, (2) alquileno lineal o ramificado de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 12 átomos de deuterio, (3) un átomo de oxígeno, (4) NR^3, donde, R^3 indica un átomo de hidrógeno o grupo alquilo de C_1 a C_6, o (5) $S(O)_m$, donde, m indica un número entero de 0 a 2.

Como ejemplos específicos de "alquileno lineal o ramificado de C_1 a C_6" expresado por X, se pueden mencionar metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, etc.. Además, como ejemplos específicos de "NR^3, donde R^3 indica un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_1 a C_6" expresado por X, se pueden mencionar -NH-,-NMe-,-NEt-,-N^n Pr,-N^iPr-, etc. Como X, un grupo de metileno es particularmente preferible.

A continuación, en la fórmula antes mencionada (I), el (A) a (F), que indican R^4 y R^5 de "CR^4R^5 expresado por Z independientemente, se muestran a continuación junto con ejemplos específicos:

(A) un átomo de hidrógeno

(B) átomos de deuterio

(C) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) carboxilo, (ii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (iii) fenilo, (iv) hidroxilo, (v) alcoxi de Cl a C_6, (vi) un átomo de halógeno, y (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (viii) 1 a 13 átomos de deuterio (como ejemplos de alquilo de C_1 a C_6, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo,

etc. Como ejemplos de los grupos sustituyentes de alquilo de C_1 a C_6, se pueden mencionar carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, i-butoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, fenilo, metoxi hidroxilo, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, átomos de deuterio, etc.).

(D) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alquilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o sustituido con (iii) de 1 a 11 átomos de deuterio (como ejemplos de cicloalquilo de C_3 a C_6, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. Como ejemplos del grupo sustituyente, se puedenmencionar flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, trifluorometilo, [$^2H_3$] metil etc.).

(E) $COOR^6$ (R^6 indica un átomo de hidrógeno o alquilo de C_1 a C_6) (como ejemplos específicos se pueden mencionar carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, i-butoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.).

(F) $CONR^7R^8$ (donde los ejemplos específicos de (a) a (e) en donde R^7 y R^8 son independientemente muestran como sigue)

(a) un átomo de hidrógeno

(b) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) carboxilo, (iv) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (v)

alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (vi) carbamoilo, (vii) mono-carbamoilo de C_1 a C_6, (viii) di- carbamoilo de Cl a C_6, (ix) arilo de C_6 a C_{12}, y (x) heteroarilo de C_1 a C_{10} (como ejemplos específicos de grupos alquilo de C_1 a C_6, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.. Aquí, como ejemplos de los grupos sustituyentes (i) a (x) de grupos alquilo de C_1 a C_6,

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, pueden ser mencionadas flúor, cloro, bromo y yodo).

(ii) cicloalquilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.)

(iii) carboxilo

(iv) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, etc.)

(v) alquilcarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaroilo, etc.)

(vi) carbamoilo

(vii) mono- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoílo, etc.)

(viii) di- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puedenmencionar N, N-dimetilcarbamoílo, N, N-dietilcarbamoilo, etc.)

(ix) arilo de C_6 a C_{12} (por ejemplo, se pueden mencionar fenilo, tolilo, xililo, bifenilo, naftilo y indenilo, etc.)

(x) heteroarilo de C_1 a C_{10} (por ejemplo, pueden ser mencionados tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,

oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naphtilidinilo y purinilo, etc.)).

(c) grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} (ejemplos específicos mismos como "grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" en Ar se ha explicado anteriormente. Como ejemplo preferible, fenilo pueden ser mencionadas).

(d) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sea el átomo de carbono, (ejemplos específicos son lo mismo que "un grupo heterocíclico aromático 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sean un átomo de carbono" en Ar se ha explicado anteriormente. Como ejemplo preferible, se pueden mencionar piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo, etc.).

(e) grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior de los anteriores (d) y un hidrocarburo de anillo aromático de C_6 a C_{14} (los ejemplos específicos son los mismos que " un grupo aromático bicíclico o tricíclico formada por la condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un grupo hidrocarbonado aromático de C_6 a C_{14}" en Ar se ha explicado anteriormente. Como ejemplos preferibles, pueden

ser mencionados benzotienilo, indolilo, benzofurilo, bencimidazolilo, benzopyrazolilo y benzotriazolilo).

Ejemplos específicos de los grupos sustituyentes (i) a (xxviii) que dichos grupos (c) a (e) pueden tener que mostrarse a continuación.

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, pueden ser mencionadas flúor, cloro, bromo y yodo).

(ii) nitro

(iii) ciano

(iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados de flúor, cloro, bromo, y yodo (por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.), como específica ejemplos, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo etilo, y 2,2,2-trifluoroetilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo, etc. (preferiblemente pueden ser mencionados metilo, etilo y trifluorometilo, etc)).

(v) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno elegidos entre flúor, cloro, bromo y yodo (por ejemplo, puede ser mencionado vinilo, propenilo, isopropenilo, 2- buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo y 5-hexen-1-ilo, etc.)).

(vi) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno elegidos entre flúor, cloro, bromo, y yodo (por ejemplo,

pueden ser mencionados 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo y 5-hexin-1-ilo, etc.))

(vii) cicloalquilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, pueden ser mencionados ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.)

(viii) hidroxilo

(ix) C_1 a C_6 alcoxi sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, trifluorometiloxi y triclorometiloxi, etc.)

(x) alquilendioxi de C_1 a C_5 (por ejemplo, se pueden mencionar metilendioxi y etilendioxi, etc.)

(xi) alquiltio de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, hexiltio-n, trifluorometiltio y triclorometiltio, etc.)

(xii) amino

(xiii) mono-alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilamino, etc.)

(xiv) di-alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N,N-dimetilamino, etc.)

(xv) amino cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, se pueden mencionar morfolino, piperidino y piperazina, etc.)

(xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y pivaroilo, etc.)

(xvii) carboxilo

(xviii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, etc.)

(xix) carbamoilo

(xx) tiocarbamoil

(xxi) mono- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilcarbamoil y N-etilcarbamoílo, etc.)

(xxii) di- carbamoilo de Cl a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N,N-dimetilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo, etc.)

(xxiii) arilcarbamoilo de C_6 a C_{10} (por ejemplo, se pueden mencionar N-fenilcarbamoílo, etc.)

(xxiv) heteroarilcarbamoilo de C_1 a C_{10} (por ejemplo, se pueden mencionar N-piridilcarbamoilo etc.)

(xxv) sulfa

(xxvi) alquilsulfonilo de Cl a C_6 (por ejemplo, puede ser mencionado metanosulfonilo etc.)

(xxvii) aminosulfonilo

(xxviii) mono- o di-alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilaminosulfonilo etc.), y

(xxix) átomos de deuterio.

Como ejemplos de "grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}", pueden ser mencionados "grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sean un átomo de carbono" y "grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" expresado por W, siendo igual que los ejemplos de "grupo de hidrocarburos aromáticos C_6 a C_{14}", "un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sea un átomo de carbono" y "un grupo

bicíclico o tricíclico aromático formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}", representado por Ar se ha explicado anteriormente.

Como ejemplos de " grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}", son preferibles el "grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sea un átomo de carbono" y "un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" expresada por W, en particular, fenilo, piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo e isooxazolilo.

A continuación, los grupos sustituyentes (i) a (xlviii) del " grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}", " grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, distinto de un átomo de carbono" y "grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" expresado por W en la fórmula anterior (I) se muestran junto con ejemplos específicos.

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, pueden ser mencionadas flúor, cloro, bromo y yodo).

(ii) nitro

(iii) ciano

(iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos que son seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, amino, alcoxicarbonilo de C_1 a C_6,

alcoxicarbonilamino de C_1 a C_6 y carboxilo (como alquilo de C_1 a C_6, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc., como grupos sustituyentes de alquilo de C_1 a C_6, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo, yodo, amino etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, t-butoxicarbonilamino y carboxilo, como ejemplos específicos, pueden ser mencionadas metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, carboxilmetilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, aminoetilo, metoxicarboniletil, t-butoxicarbonilaminoetil, carboxiletil, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo, etc. (preferiblemente metilo, etilo, trifluorometilo, metoxicarboniletilo, aminoetilo y carboxilmetil, etc.))

(v) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (como átomo de halógeno, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, como alquenilo de C_2 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo y 5-hexen-1-ilo, etc.)

(vi) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (como átomo de halógeno, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, como alquinilo de C_2 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar 2-butin-1-ilo, 4-il-pentinilo y 5-hexin-1-ilo, etc.).

(vii) cicloalquilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, puede ser mencionado ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.)

(viii) hidroxilo

(ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos que son seleccionados entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_1 a C_6 y amino, y mono- o di-alquilamina de C_1 a C_6 (como alcoxi de C_1 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi, etc. Como grupos sustituyentes de alcoxi de C_1 a C_6, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, amino, N-metilamino, N, N-dimetilamino, metoxi y etoxi, etc. Como ejemplos específicos, pueden ser mencionadas metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, trifluorometiloxi, triclorometiloxi, metoximetiloxi y etoximetiloxi, etc. (preferiblemente metoxi y etoxi)) .

(x) alquilenodioxi de C_1 a C_5 (por ejemplo, se pueden mencionar metilendioxi y etilendioxi, etc.)

(xi) alquiltio de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_1 a C_6 y amino, y mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6 (como alquiltio de C_1 a C_6, se pueden mencionar ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio, etc. Como grupos sustituyentes de alquiltio de Cl a C_6 se pueden mencionar, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, N-metilamino, N,N-dimetilamino, metoxi y etoxi, etc. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, butiltio, t-butiltio, trifluorometiltio, triclorometiltio, etoximetiltio, y metoximetiltio, etc.).

(xii) amino

(xiii) mono-alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilamino etc.)

(xiv) di-alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N, N-dimetilamino, etc.)

(xv) amino cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, se pueden mencionar morfolino, piperidino y piperadino, etc.)

(xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y pivaroilo, etc.)

(xvii) carboxilo

(xviii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 sustituido o sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, etc.)

(xix) aralquiloxicarbonilo de C_7 a C_{16} no sustituido, o sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, puede ser mencionado benciloxicarbonilo, etc.)

(xx) carbamoilo

(xxi) mono- carbamoilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos que son seleccionados entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C_1 a C_6, amino, y mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6 (como mono-carbamoilo de C_1 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar N-metilcarbamoilo y N-etilcarbamoilo, etc. Como grupos sustituyentes de los mono-carbamoilos de C_1 a C_6, pueden ser mencionados flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, carboxilo, metoxi, etoxi, amino, N-metilamino y N, N-dimetilamino, etc.)

(xxii) di- carbamoilo de Cl a C_6 no sustituido o sustituido con hidroxilo (por ejemplo, se pueden mencionar N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoilo y N-hidroxietil-N-metilcarbamoilo, etc.)

(xxiii) aminocarbonilo cíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar morfolinocarbonilo,

piperidinocarbonilo, piperadinocarbonilo, y t-butoxicarbonilo-piperadinocarbonilo, etc.)

(xxiv) arilcarbamoilo de C_6 a C_{10} (por ejemplo, puede ser mencionado N- fenilcarbamoilo, etc.)

(xxv) heteroarilcarbamoilo de C_1 a C_{10} (por ejemplo, puede ser mencionado N-piridilcarbamoilo, etc.)

(xxvi) aralquilcarbamoilo de C_1 a C_{16} (por ejemplo, se puede mencionar N-bencilaminocarbonilo, etc.)

(xxvii) heteroarilo de C_1 a C_{10}- alquilcarbamoílo de Cl a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-piridilmetilcarbamoilo y N-piridiletilcarbamoilo, etc.)

(xxviii) N-alquilo de C_1 a C_6-N-arilcarbamoilo de C_6 a C_{12} (por ejemplo, se pueden mencionar N-metil-N-fenilcarbamoílo, etc.)

(xxix) cicloalquilcarbamoilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-ciclopropilcarbamoilo y N-ciclohexilcarbamoilo, etc.)

(xxx) sulfo

(xxxi) alquilsulfonilo de Cl a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar metanosulfonilo etc.)

(xxxii) alquilsulfonilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar metanosulfonilamino, etc.)

(xxxiii) arilsulfonilamino de C_6 a C_{12} no sustituido o sustituido con alquilo de cl a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar bencenosulfonilamino y metilbenzenesulfonilamino, etc.)

(xxxiv) heteroarilsulfonilamino de C_1 a C_{10} (por ejemplo, se puede mencionar piridilsulfonilamino etc.)

(xxxv) alcoxicarbonilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino y t-butoxicarbonilamino, etc.)

(xxxvi) alquilcarbonilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar acetoamids etc p.)

(xxxvii) mono- o di- alquilaminocarbonilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilaminocarbonilamino y N etilaminocarbonilamino, etc.)

(xxxviii) arilo de C_6 a C_{12} (por ejemplo, se puede mencionar fenilo, etc.)

(xxxix) heteroarilo de C_1 a C_{10} (el heteroarilo de C_1 a C_{10} incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre, y un átomo de oxígeno (por ejemplo, se pueden mencionar piridilo, pirazolilo e imidazolilo, etc.))

(xl) ariloxi de C_6 a C_{10} (por ejemplo, se puede mencioanr fenoxi, etc.)

(xli) heteroariloxi de C_1 a C_{10} (heteroariloxi de C_1 a C_{10} incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, se pueden mencionar piridiloxi, pirazoliloxi y imidazoliloxi, etc.))

(xlii) aralquiloxi de C_7 a C_{16} (por ejemplo, se puede mencionar benciloxi etc.)

(xliii) heteroarilo de C_1 a C_{10} - lquiloxi de Cl a C_6 (heteroaril de C_1 a C_{10} - lquiloxi de C_1 a C_6 incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno (por ejemplo, se pueden mencionar piridilmetiloxi, pirazolilmetiloxi y imidazolilmetiloxi, etc.))

(xliv) aminosulfonilo

(xlv) mono- o di- alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar N-metilaminosulfonilo etc.)

(xlvi) aralquiloxicarbamoilo de C_7 a C_{16} (por ejemplo, se puede mencionar N-benciloxicarbamoilo etc.)

(xlvii) heteroarilo de C_1 de C_{10}-alquiloxicarbamoilo de C_1-C_6 (heteroarilo de C_1 a C_{10} - lquiloxicarbamoilo de C_1 a C_6 incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre,y un átomo de oxígeno (por ejemplo, se pueden mencionar N-piridilmetiloxicarbamoilo, N-pirazolilmetiloxicarbamoilo, N-imidazolilmetiloxicarbamoilo, etc.))

(xlviii) átomos de deuterio.

Como ejemplos de los grupos sustituyentes del "grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}", "grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sean un átomo de carbono" y "grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un grupo hidrocarbonado aromático de C_6 a C_{14} "expresado por W, en particular, (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iv) alquilo de Cl a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, amino, alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, alcoxicarbonilamino de Cl a C_6 y carboxilo, (viii) hidroxilo, (xii) amino, (xvii) carboxilo, y (xlviii) átomos de deuterio son preferibles.

Los grupos de (1) a (5) que son expresados por R^1 en la fórmula anterior (I) se muestran a continuación junto con ejemplos específicos:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cicloalquilo de

C_3 a C_6, o sustituido con (iii) de 1 a 13 átomos de deuterio (como un átomo de halógeno, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, como cicloalquilo de C_3 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc., como alquilo de C_1 a C_6, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo, etc. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, ciclopentilmetilo ciclopropilmetilo, [$^2H_3$) metilo y [$^2H_5$] etilo, etc.)

(3) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (iii) de 1 a 11 átomos de deuterio, (como un átomo de halógeno, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, como cicloalquilo de C_3 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc., como alquenilo de C_2 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo y 5 - hexen-1-ilo, etc.)

(4) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (iii) de 1 a 9 átomos de deuterio (como un átomo de halógeno, pueden mencionarse flúor, cloro, bromo, yodo y, como cicloalquilo de C_3 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc., como alquinilo de C_2 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar 2 -butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo y 5-hexin-1-ilo, etc.)

(5) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii)

cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (iii) de 1 a 11 átomos de deuterio, (como un átomo de halógeno, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, como cicloalquilo de C_3 a C_6, por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.)

Como ejemplos del grupo expresado por R^1, son preferibles un átomo hidrógeno y metilo.

En la fórmula anterior (I), los grupos de (A) a (H) en los que R^9, R^{10}, y R^{11} de la "OR^9" y "$NR^{10}R^{11}$" expresados por R^2 independientemente indican se muestra a continuación junto con ejemplos específicos.

(A) un átomo de hidrógeno

(B) alquilo de Cl a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propiilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo, etc.)

(C) alquenilo de C_2 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo y 5-hexen-1-ilo, etc.)

(D) alquinilo de C_2 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar 2-butin-1-ilo, 4 - pentin-1-ilo y 5-hexin-1-ilo, etc.)

(E) cicloalquilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.)

(F) grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} (ejemplos específicos son los mismos que " grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" en Ar como se ha explicado anteriormente. Como ejemplos preferibles, puede ser mencionado fenilo).

(G) grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre

un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sea un átomo de carbono (los ejemplos específicos son los mismos que un "grupo heterocíclico aromático 5 - 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, que no sea un átomo de carbono" en Ar se ha explicado anteriormente. Como ejemplos preferibles, se puede mencionar piridilo).

(H) grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un anillo de hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} (ejemplos específicos son los mismos como "grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y por un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" en Ar se ha explicado anteriormente. Como ejemplos preferibles, se pueden mencionar benzotienilo, indolilo y benzofurilo).

0055

Como ejemplos de los grupos que la R9, R10 y R11 del

el "OR9" y "NR10R 11

expresado por R2 indican, una

un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo n, i-butilo, t-butilo, propenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo y piridilo son preferibles.

A continuación, ejemplos específicos de los grupos sustituyentes (i) a (XVII) que opcionalmente pueden ser poseídos por los grupos de (B) a (E), respectivamente, mostrado independientemente por R^9, R^{10} y R^{11} de "OR^9" y

"$NR^{10}R^{11}$" expresado por R^2 en la fórmula (I) anterior, se muestran ahora.

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo).

(ii) cicloalquilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencioanr ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.).

(iii) hidroxilo

(iv) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi y trifluorometiloxi, etc.).

(v) amino

(vi) mono-alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilamino etc.).

(vii) di- alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N, N-dimetilamino, etc.).

(viii) amino cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, se pueden mencionar morfolino, piperidino y piperadino, etc.).

(ix) carboxilo

(x) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, etc.).

(xi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y pivaroilo, etc.).

(xii) carbamoilo

(xiii) mono- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilcarbamoilo y N-etilcarbamoílo, etc.)

(xiv) di- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, N, N-dimetilcarbamoilo y N, N-dietilcarbamoilo, etc.).

(xv) arilo de C_6 a C_{12} (por ejemplo, se pueden mencionar fenilo, naftilo y bifenilo, etc.).

(xvi) heteroarilo de C_1 a C_{10} (por ejemplo, se pueden mencionar piridilo, tienilo y furilo, etc.)

(xvii) átomos de deuterio.

Entre éstos, son preferibles (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) hidroxilo, (iv) alcoxi de Cl a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y (xvii) átomos de deuterio.

Ejemplos específicos de los grupos sustituyentes (i) a (xxi) que opcionalmente pueden ser poseído por los grupos de (F) a (H), respectivamente, independientemente mostrado por R^9, R^{10} y R^{11} de la "OR^9" y "$NR^{10}R^{11}$" expresados por R2 en la fórmula (I) anterior, se muestran ahora.

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, pueden ser mencionados flúor, cloro, bromo y yodo).

(ii) nitro

(iii) ciano

(iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo e i-propilo, etc.).

(v) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.)

(vi) hidroxilo

(vii) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar metoxi, etoxi, propoxi n, i-propoxi y trifluorometiloxi, etc.)

(viii) amino

(ix) mono- alquilamina de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilamino, etc.).

(x) di-alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N, N-dimetilamino, etc.).

(xi) amino cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, se pueden mencionar morfolino, piperidino y piperadino, etc.).

(xii) alquilcarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y pivaroilo, etc.).

(xiii) carboxilo

(xiv) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, etc.).

(xv) carbamoilo

(xvi) mono- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilcarbamoil y N-etilcarbamoílo, etc.).

(xvii) di-carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N, N-dimetilcarbamoilo y N, N-dietilcarbamoilo, etc.).

(xviii) alquilsulfonilo de Cl a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metanosulfonilo etc.).

(xix) aminosulfonilo

(xx) mono- o di- alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilaminosulfonilo etc.).

(xxi) átomos de deuterio

Entre éstos, (i) un átomo de halógeno, (iii) ciano, (vi) hidroxilo, (xxi) de átomos de deuterio son los preferidos.

En la fórmula anterior (I), como grupos heterocíclicos de 5 a 6 miembros que están formados por R^1 y R^2 juntos con los átomos que están unidos con, por ejemplo, pueden mencionarse imidazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, pirimidina, triazina, oxadiazina, tiadiazina, y otros grupos heterocíclicos aromáticos o sus grupos heterocíclicos saturados o son parcialmente saturados, más específicamente, pueden ser mencionados imidazol, imidazolina, 1,2,4 -triazol, 1,2,4-triazolin, tetrazol, 1,2,4 - oxadiazoline, 1,2,4-tiadiazoline, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, dihidro-1,2,4-triazina, tetrahidro-1,2,4-triazina, dihidro-1,2,4-oxadiazina, tetrahidro-1,2,4-oxadiazina, dihidro-1,2,4-tiadiazina, tetrahidro-1,2,4-tiadiazina (preferiblemente imidazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazolina, 1,2,4-oxadiazolina y tetrahidro-1,2,4-oxadiazina).

En la fórmula anterior (I), los grupos sustituyentes (A) a (K), que puede estar opcionalmente poseídos por grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros formados por R^1 y R^2 junto con los átomos que están unidos con, se muestra a continuación, junto con ejemplos específicos de los mismos:

(A) un átomo de halógeno (por ejemplo, pueden ser mencionados flúor, cloro, bromo y yodo).

(B) oxo

(C) hidroxilo

(D) alquilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo, etc.).

(E) alquenilo de C_2 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo y 5-hexen-1-ilo, etc.).

(F) C_2 a C_6 alquinilo (por ejemplo, se pueden mencionar 2-butin-1-ilo, 4 - pentin-1-ilo y 5-hexin-1-ilo, etc.).

(G) cicloalquilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.)

(H) grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} (ejemplos específicos son los mismos que " grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" en Ar se ha explicado anteriormente. Como ejemplos preferibles, puede ser mencionado fenilo).

(I) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sean un átomo de carbono (ejemplos específicos son los mismos que "un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, que no sean un átomo de carbono "en Ar se ha explicado anteriormente. Como ejemplo preferible, puede ser mencionado piridilo).

(J) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y por un anillo de hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} (ejemplos específicos son los mismos como "un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}" en Ar se ha explicado anteriormente. Como ejemplos preferibles, se pueden mencionar benzotienilo, benzofurilo d indolilo).

(K) átomos de deuterio.

Entre éstos, (A) un átomo de halógeno, (B) oxo, (C) hidroxilo, (D) alquilo de C_1 a C_6 y (K) átomos de deuterio son los preferidos.

En la fórmula anterior (I), ejemplos específicos de los grupos sustituyentes (i) a (XVII) en donde los grupos de 1 a 3 grupos sustituyentes (D) a (G), que pueden ser opcionalmente poseídos por el grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros formados por R^1 y R^2 junto con los átomos que están unidos con, puede estar opcionalmente sustituidos con, serán mostrados ahora.

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo).

(ii) cicloalquilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.).

(iii) hidroxilo

(iv) alcoxi C_1 a C_6 nosustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi y trifluorometiloxi, etc.).

(v) amino

(vi) mono- alquilamino de Cl a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar N-metilamino etc.).

(vii) di-alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar N, N-dimetilamino, etc.).

(viii) amino cíclico de 5 - 6 miembros (por ejemplo, se puede mencionar morfolino, piperidino y piperadino, etc.).

(ix) carboxilo

(x) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, etc.).

(xi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y pivaroilo, etc.).

(xii) carbamoilo

(xiii) mono- carbamoilo de Cl a C_6 (por ejemplo, se puedenmencionar N-metilcarbamoilo y N-etilcarbamoílo, etc.).

(xiv) di- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N, N-dimetilcarbamoilo y N, N-dietilcarbamoilo, etc.).

(xv) arilo de C_6 a C_{12} (por ejemplo, se pueden mencionar fenilo, naftilo y bifenilo, etc.)

(xvi) heteroarilo de C_1 a C_{10} (por ejemplo, se pueden mencionar piridilo, tienilo y furilo, etc.).

(xvii) átomos de deuterio.

En la fórmula anterior (I), ejemplos específicos de los grupos sustituyentes (i) a (xxi), que los grupos de los 1 a 3 grupos sustituyentes (h) a (J), que pueden estar opcionalmente poseídos por grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros formados por R^1 y R^2 junto con los átomos con los que son aglomerados, ahora se muestran.

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo).

(ii) nitro

(iii) ciano

(iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo e i-propilo, etc.).

(v) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, pueden

mencionarse ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc.).

(vi) hidroxilo

(vii) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi y trifluorometiloxi, etc.).

(viii) amino

(ix) mono- alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar N-metilamino etc.).

(x) di- alquilamino de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar N, N-dimetilamino, etc.).

(xi) amino cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, se pueden mencionar morfolino, piperidina y piperadino, etc.).

(xii) alquilcarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y pivaroilo, etc.),

(xiii) carboxilo

(xiv) alcoxicarbonilo de Cl a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, etc.).

(xv) carbamoilo

(xvi) mono- carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N.metilcarbamoil y N-etilcarbamoilo, etc.).

(xvii) di-carbamoilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar N, N-dimetilcarbamoilo y N, N-dietilcarbamoilo, etc.).

(xviii) alquilsulfonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se pueden mencionar metanosulfonilo etc.).

(xix) aminosulfonilo

(xx) mono- o di- alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, se puede mencionar N-metilaminosulfonilo etc.).

(xxi) átomos de deuterio.

Como ejemplos preferibles de los compuestos que tienen la fórmula (I) anterior, lo siguiente puede ser mencionado.

1. El compuesto, o una sal o solvato del mismo, en donde, en la fórmula (I), X es lineal o ramificado alquileno de C_1 a C_6 y Ar es un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}.

2. Un compuesto, o una sal o solvato, en donde, en la fórmula (I), Ar es un grupo fenilo, de los cuales grupo Ar puede estar opcionalmente sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos que son seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo de Cl a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) no sustituido hidroxilo, (ix) alcoxi de C_1 a C_6, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o con 1 a 13 átomos de deuterio y (XXXI) átomos de deuterio.

3. Un compuesto, o una sal o un solvato del mismo, donde, en la fórmula (I), W es (1) un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} o (2) grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no se aun átomo de carbono.

4. El compuesto, o una sal, o un solvato del mismo, como se indica antes en 3, en donde, en la fórmula (I), Z es (1) un enlace de conexión o (2) son CR^4R^5 donde, R^4 y R^5, respectivamente de forma independiente,

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) átomos de deuterio

(C) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) carboxilo, (ii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (iii) fenilo, (iv) hidroxilo, (v) alcoxi de C_1 a C_6, (vi) un átomo de halógeno, y (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6 o sustituido con (viii) 1 a 13 átomos de deuterio, o

(D) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alquilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o sustituido con (iii) de 1 a 11 átomos de deuterio.

5. Un compuesto, o una sal o un solvato del mismo, en donde, en la fórmula (I), W es un átomo de hidrógeno o un átomo de deuterio.

6. Un compuesto, o una sal o solvato, como se indica en lo anterior 5, donde, en la fórmula (I), Z es (1) un enlace de conexión o (2) son CR^4R^5 donde, R^4 y R^5, respectivamente de forma independiente,

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) átomos de deuterio

(C) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) carboxilo, (ii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (iii) fenilo, (iv) hidroxilo, (v) alcoxi de Cl a C_6, (vi) un átomo de halógeno, y (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (viii) 1 a 13 átomos de deuterio,

(D) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alquilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o sustituido con (iii) de 1 a 11 átomos de deuterio,

(E) $COOR^6$ donde R^6 indica un átomo de hidrógeno o alquilo de C_1 a C_6, o

(F) $CONR^7R^8$ donde R^7 y R^8 son independientemente, (a) un átomo de hidrógeno,

(B) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo formado por (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) carboxilo, (iv) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (v) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (vi) carbamoilo, (vii) mono-alquilcarbamoilo deC_1 a C_6, (viii) di- carbamoilo de Cl a C_6, (ix) arilo de C_6 a C_{12}, y (x) heteroarilo de C_1 a C_{10},

(C) grupo hidrocarburo aromático cíclico de C_6 a C_{14}, o

(D) un 5 - 8 miembros grupo heterocíclico aromático incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sea un átomo de carbono, en donde los grupos anteriores (c) a (d) puede estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un átomo de halógeno, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) hidroxilo, (ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino de C_1 a C_6, por (xiv) di-alquilamino de C_1 a C_6, (xv) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (XVII) carboxilo, (xxvii) aminosulfonilo y (xxviii) mono-o di- alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6, o sustituido con (xxix) de 1 a 9 átomos de deuterio.

7. Un compuesto, o una sal o un solvato del mismo, como se indica en lo anterior 1 a 6, donde, en la fórmula (I), R^1 es (1) un átomo de hidrógeno o (2) alquilo de C_1 a C_6

no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) indica cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (iii) de 1 a 13 átomos de deuterio, y R2 indica (1) OR^6 o (2) $NR^{10}R^{11}$ donde R^9, R^{10} y R^{11} son independientemente

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) alquilo de C_1 a C_6,

(C) alquenilo de C_2 a C_6,

(E) cicloalquilo de C_3 a C_6,

(F) grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}, o

(G) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sean un átomo de carbono, donde cada grupo de los anteriores (B) a (E) puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) hidroxilo, (iv) alcoxi de Cl a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (v) amino, (vi) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (vii) di-alquilamino de C_1 a C_6, (viii) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (ix) carboxilo, y (XV) arilo de C_6 a C_{12} o sustituido con (XVIII) de 1 a 13 átomos de deuterio, además, cada grupo de lo anterior {F) a (G) puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vi) hidroxilo, (vii) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) amino, (ix) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (x) de di-alquilamino de C_1 a C_6, (xi) amino cíclico de 5 a 6 miembros y (xiii) carboxilo, o sustituido con (XXI) de 1 a 9 átomos de deuterio.

8. Un compuesto, o una sal, o un solvato del mismo, como se indica en lo anterior 1 a 6, en donde, en la fórmula (I), el grupo heterocíclico que está formado por R^1 y R^2 junto con los átomos que están unidos con (1) imidazol, (2) triazol, (3) oxadiazol, o (4) oxadiazina, parcialmente saturado o anillos heterocíclicos de la misma, donde (1) a (4) puede estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de

(A) un átomo de halógeno,

(B) oxo,

(C) hidroxilo,

(D) alquilo de C_1 a C_6 y

(K) átomos de deuterio.

9. Un compuesto, o una sal, o un solvato del mismo, tal como se establece adelante en 1 anterior, en donde el compuesto es

(1) ácido benzoico de 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-[(piridin-2-iloxi)imino]-1,4-diazepan-1-il}carbonil)amino]propilo},

(2) ácido benzoico de 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-ch1oro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino)butilo],

(3) ácido benzoico de 2-amino-4-{(1R)-1-[({(6S)-6-(5-C_1oro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi) imino]-1,4-diazepan-1-il}carbonil) amino]butilo},

(4) ácido benzoico de 2-amino-4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi)imino]-7-oxo-1, 4 -diazepan-1-i1} carbonil)amino]etilo},

(5) ácido benzoico de 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(metoxiimino)-4-metil-7-oxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino)butilo],

(6) ácido acético de (4-{(1R)-1-(({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3 -[(3,5-difluorofenoxi)imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil)amino]etil} fenilo)

(7) ácido benzoico de 2-amino-4-{[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi)imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil)metil amino]},

(8) ácido acético de {4-((1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxiimino)-1,4-diazepan-1 il]carbonil} amino)propil]fenilo},

(9) ácido benzoico de 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2- metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino)propilo], o

(10) ácido benzoico de 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino)butilo].

El compuesto que tiene la fórmula (I) se puede formar una sal farmacéuticamente aceptable, si es necesario. Cuando se tiene un grupo básico de amina o de otro tipo como un grupo sustituyente, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y otros minerales ácidos, sales con ácido fórmico, el ácido acético y ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido aspártico, el ácido glutámico, y otros ácidos carboxílicos orgánicos o sales con ácido metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, hidroxibenzenosulfónico, y otros ácidos sulfónicos, etc. se pueden mencionar. Cuando el compuesto que tiene la fórmula (I) tiene un ácido carboxílico o grupo ácido otro como un grupo sustituyente, por ejemplo, sodio, sal de metal alcalino de potasio, o de otro tipo, calcio, magnesio u otra sal de metal de tierra

alcalina, una sal con o amoniaco, trietilamina, o etilendiamina, propanodiamina, pirrolidina, piperidina, piperadina, piridina, lisina, colina, etanolamina, N, N-dimetiletanolamina, 4 - hidroxipiperidina, glucosamina, N-metilglucamina, u otras bases orgánicas pueden ser mencionadas.

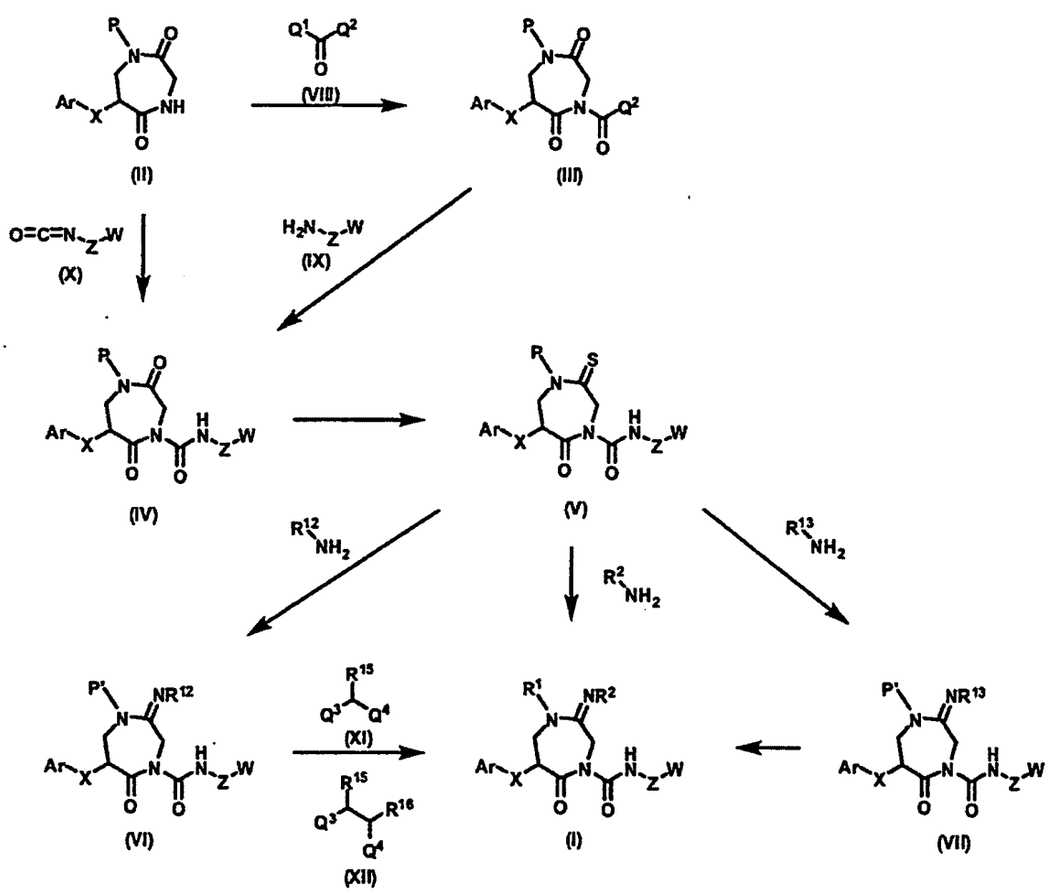
El compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal del mismo puede ser un no solvato o un solvato con agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ácido fórmico, formiato de etilo, ácido acético, acetato de metilo, acetato de etilo, propilo acetato y acetato de isobutilo, etc.

2. Explicación de los Métodos de Producción del Compuesto que tiene la Fórmula (I) o Sal o Solvato del Mismo

A continuación, los métodos de producción del compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal o solvatos será explicado. El compuesto de fórmula (I) o sal del mismo se puede producir por cualquiera o ambos de los dos métodos de producción (A) y (B) se explica a continuación.

Método de producción (A)

El compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo puede ser sintetizado por el método mostrado por el siguiente esquema, por ejemplo:



donde Ar, W, X, Z, R^1 y R^2 son iguales a los definidos anteriormente, R^{12} indica (1) OH o NHR^{11} (2) donde R^{11} es como se han definido anteriormente, R^{13} indica (1) OR^1 (2) $NR^{11}R^{14}$ donde R^{11} es el mismo que se definió anteriormente, R^{14} indica formilo, alquilcarbonilo de Cl a C_6, alquenilcarbonilo de C_2 a C_6, alquinilcarbonilo de C_2 a C_6, cicloalquilcarbonilo de C_3 a C_6, arilcarbonilo de C_6 a C_{14}, heteroarilcarbonilo de C_1 a C_{10}, o alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, o (3) grupo alquilo de C_2 a C_6 sustituido con dos alcoxilos de Cl a C_6, R^{15} y R^{16} independientemente indicando un átomo de hidrógeno u oxo, P indica un grupo protector tal como alilo, aliloxicarbonilo, 9 -fluorenilmetilcarbonilo, alquiloxicarbonilo de Cl a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alquilcarbonilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a

3 átomos de halógeno, aralquilo de C_7 a C_{16}no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, (iv) nitro, arilcarbonilo de C_5 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de Cl a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro, aralquiloxicarbonilo de C_7 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de Cl a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro, o arilsulfonilo de C_5 a C_{16} no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro o indica R^1 (R^1 es el mismo que se definió anteriormente), P' indica un átomo de hidrógeno o P (P es el mismo que se definió anteriormente), Q^1 y Q^2 independientemente indica un átomo de halógeno o ariloxi de C_6 a C_{10} no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o nitro, Q^3 y Q^4 independientemente indican un átomo de halógeno, grupo arilsulfoniloxi de C_6 a C_{10} no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, grupo alquilsulfoniloxi de Cl a C_4 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o ariloxi de C_6 a C_{10} de 1 a 3 átomos de halógeno o nitro.

Como el alquilo de C_2 a C_6 sustituido con dos grupos alcoxi de C_1 a C_6 está expresado por R^{13}, por ejemplo, se puede usar un aminoacetoaldehidodimetilacetal etc.

Como el grupo expresado por R^{14}, por ejemplo, formilo, alquilcarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, acetilo, propionilo y trifluoroacetilo, etc.), alquenilcarbonilo de C_2 a C_6 (por ejemplo, acriloilo, etc.), alquinilcarbonilo de C_2 a C_6 (por ejemplo, propioloilo etc.), cicloalquilcarbonilo de C_3 a C_6 (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo, etc.),

arilcarbonilo de C_6 a C_{14} (por ejemplo, benzoilo y naftolilo, etc.), heteroarilcarbonilo de C_1 a C_{10} (por ejemplo, piridilcarbonilo y imidazoilcarbonilo, etc.), alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 (por ejemplo, metoxicarbonilo, etc.), se pueden utilizar.

A medida que el "grupo protector", representado por P, por ejemplo, alilo, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetilcarbonilo, alquiloxicarbonilo lineal o ramificado de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, t-butoxicarbonilo, etc.), alquilcarbonilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado que es no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, trifluoroacetilo, etc.), aralquilo de C_7 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6 o (iv) nitro (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y 2,4,6-trimetoxibencilo, etc.), arilcarbonilo de C_5 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro (por ejemplo, benzoílo y p-nitrobenzoilo), aralquiloxicarbonilo de C_1 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro (por ejemplo, benciloxicarbonilo, etc.), arilsulfonilo de C_5 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro (por ejemplo, p-toluenosulfonilo, etc.), etc. se pueden utilizar.

Como los grupos sustituyentes expresados por Q^1 y Q^2, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo), ariloxi de C_6 a C_{10} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de un

átomo de halógeno o nitro (por ejemplo, feniloxi, p-nitrofeniloxi, p-clorofeniloxi y 2-clorofeniloxi, etc.), etc. puede ser utilizado. A medida que los grupos sustituyentes expresados por Q^3 y Q^4, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo), arilsulfoniloxi de C_6 a C_{10} sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, bencenosulfoniloxi y p-toluenosulfoniloxi, etc.) alquilsulfoniloxi de Cl a C 4 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, metanosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi, etc.), o ariloxi de C_6 a C_{10} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de un átomo de halógeno o nitro (por ejemplo, feniloxi, p-nitrofeniloxi, p-clorofeniloxi y 2-clorofeniloxi etc.), etc. se pueden utilizar.

El compuesto (II), compuesto (III), compuesto (IV), compuesto (V), compuesto (VI), compuesto (VII), compuesto (VIII), compuesto (IX), compuesto (X), compuesto (XI) y compuesto (XII) también pueden ser sales. Ejemplos específicos de sales preferidas son las mismas que las ilustraciones de las sales del compuesto que tiene la fórmula (I).

A continuación, se explicará el esquema de reacción anterior que muestra el método de producción (A).

En primer lugar, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en WO06-059801, el compuesto (II) y el compuesto (VIII) se puede hacer reaccionar para convertirlos en el compuesto (III), entonces el compuesto (IX) se hace reaccionar al obtener el compuesto (IV). Además, el compuesto (IV) puede, por ejemplo, ser obtenido también por la reacción del compuesto (II) con el compuesto (X) de acuerdo con el método descrito en WO07-139230. En el compuesto (IV),

un compuesto donde P es un átomo de hidrógeno se puede obtener al retirar el grupo protector P a partir del compuesto (IV) o se puede obtener por la desprotección del grupo protector P del compuesto (III), seguido por la reacción con el compuesto (IX).

A continuación, el compuesto (IV) puede ser procesado por un método conocido utilizando, por ejemplo, un reactivo tiocarbonilación general (reactivo de Lawesson y reactivo de Belleau, etc.) para obtener el compuesto (V). Además, en el compuesto (V), un compuesto en donde P es un átomo de hidrógeno puede obtenerse a través una reacción tionación del compuesto (IV) donde P es un átomo de hidrógeno.

En el compuesto (I), un compuesto en donde R^2 es (1) OR^9 y (2) $NR^{10}R^{11}$ puede obtenerse a través, por ejemplo, la reacción del compuesto (V) en presencia de un metal catalizador (por ejemplo, acetato de mercurio y acetato de plata, etc.), con R^2-NH_2 (donde R2 es (1) OR^9 o $NR^{10}R^{11}$ (2)) o una sal del mismo y, opcionalmente, realizando una reacción de desprotección. La reacción de desprotección cuando P es un grupo protector puede llevarse a cabo antes de la reacción del compuesto (V) y R^2-NH_2 o pueden realizarse después de ella. Cuando se utiliza una sal de R^2-NH^2, por ejemplo, la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como trietilamina, etc.

En el compuesto (I), un compuesto donde la forma R^1 y R^2 un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros junto con los átomos que están unidos con puede obtenerse a través de, por ejemplo, la reacción del compuesto (V) en presencia de un catalizador de metal (por ejemplo, acetato de mercurio y acetato de plata, etc.), con R^{12}-NH_2 (donde R^{12} es (1) OH o (2)

NHR^{11}) o una sal del mismo para obtener el compuesto (VI), y ciclación posterior por la reacción con el compuesto (XI) o el compuesto (XII), y opcionalmente, realiza una reacción de desprotección. La reacción de desprotección, cuando P' es un grupo protector puede llevarse a cabo antes de la reacción del compuesto (V) y R^{12}-NH_2 o puede llevarse a cabo después de ella. Cuando se utiliza una sal del R^{12}-NH^2, por ejemplo, la reacción para la conversión en el compuesto (VI) puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, etc.. Por otra parte, la reacción de ciclación el compuesto (VI) con el compuesto (XI) o el compuesto (XII) se puede realizar todos juntos en el mismo sistema, o realizó el paso a paso, es decir, el producto intermedio que se obtiene por la reacción del compuesto (VI) y el compuesto (XI) o el compuesto (XII) se aisló y, posteriormente, una reacción de ciclación se llevó a cabo.

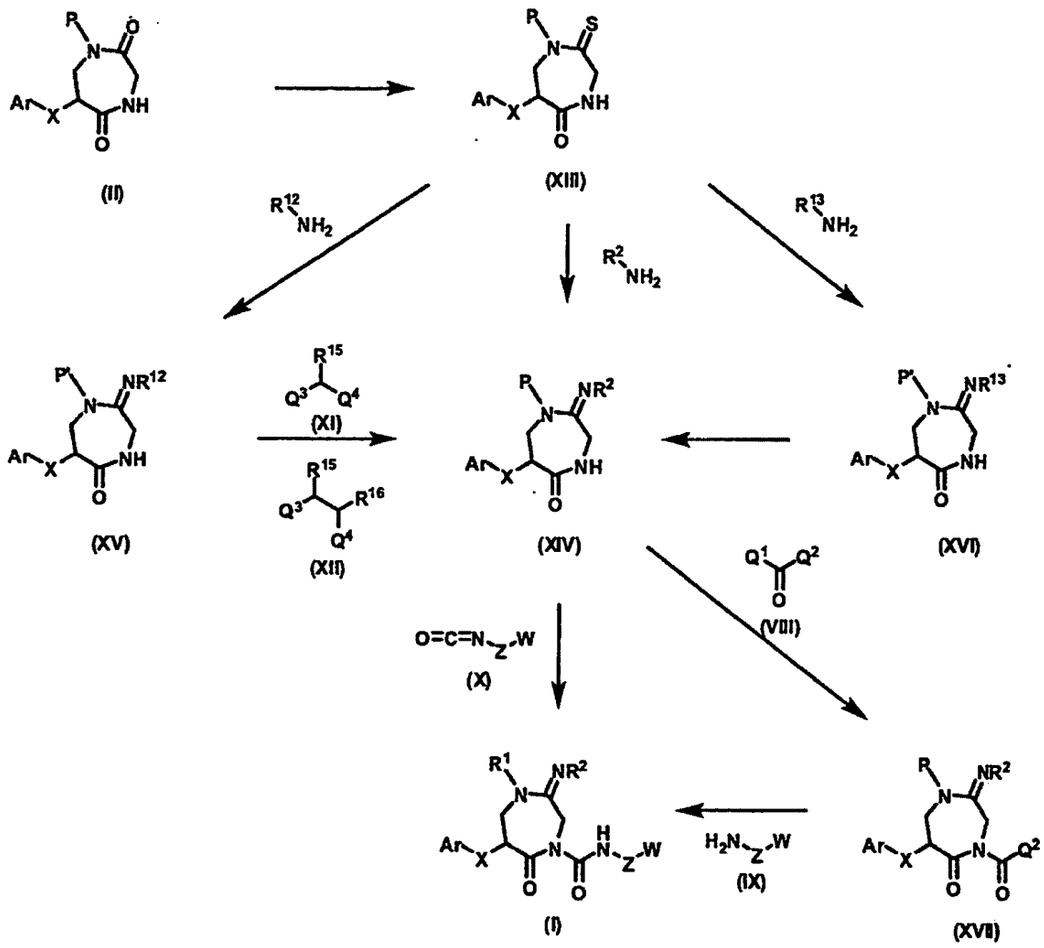
Además, en el compuesto (I), un compuesto en donde R^1 y R^2 forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros junto con los átomos que están unidos con puede obtenerse, por ejemplo, por la reacción del compuesto (V) en presencia de acetato y es (1) OR^{14}, un catalizador de metal (por ejemplo, acetato de mercurio, acetato de plata, etc.), con R13-NH_2 (donde R^{13} (2) $NR^{11}R^{14}$ (R^{11} y R^{14} son los mismos definidos antes) o (3) un alquilo de C_2 a C_6 sustituido con dos grupos alcoxi de C_1 a C_6 o una sal del mismo para obtener el compuesto (VII), y subsiguiente reacción de ciclación en presencia o ausencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico piridinio, etc.) a partir del compuesto (VII) y, opcionalmente, realizando una reacción de desprotección. La reacción de desprotección, cuando P 'es un grupo protector puede llevarse a cabo antes de la reacción

del compuesto (V) y R^{13}-NH_2 o puede realizarse después de ella. Cuando se utiliza una sal de R^{13}-NH_2, por ejemplo, la reacción para la conversión en el compuesto (VII) se puede realizar en presencia tal como una base de trietilamina, etc. Además, la reacción de ciclación del compuesto (VII) puede ser realizada en el mismo sistema de la reacción del compuesto (V) con el compuesto (VII), o el compuesto (VII) pueden ser aislados y una reacción de ciclación cabo paso a paso.

Método de Producción (B)

El compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo puede ser sintetizado por el método mostrado por el siguiente esquema, por ejemplo:

0093



donde Ar, W, X, Z, R^1, R^2, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, P, P', Q^1, Q^2, Q^3 y Q^4 son los mismos definidos anteriormente.

El compuesto (II), compuesto (XIII), compuesto (XIV), compuesto (XV), compuesto (XVI), compuesto (XVII), compuesto (VIII), compuesto (IX), compuesto (X), compuesto (XI) y compuesto (XII) puede estar también en forma de sales. Los ejemplos específicos de sales preferidas son las mismas que las ilustraciones de las sales del compuesto que tiene la fórmula (I).

En primer lugar, a partir del compuesto (II), el compuesto (XIII) se puede obtener por un método conocido utilizando, por ejemplo, un reactivo de tiocarbonilación general (reactivo de Lawesson y Reactivo de Belleau, etc.).

En el compuesto (XIV), un compuesto en donde R^2 es (1) OR^9 y (2) $NR^{10}R^{11}$ donde R^9, R^{10}, R^{11} y son los mismos como se definió anteriormente, se puede obtener, por ejemplo, la reacción del compuesto (XIII) obtenido anteriormente en presencia de un catalizador de metal (por ejemplo, acetato de mercurio y acetato de plata, etc.), con R^2-NH_2 o una sal de los mismos.

Además, en el compuesto (XIV), un compuesto en donde R^2 y P (donde P indica R^1: R^1 y R^2 son los mismos que se ha definido anteriormente) forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros de junto con los átomos que están unidos con puede obtenerse a través de, por ejemplo, la reacción del compuesto (XIII) obtenido anteriormente en presencia de un catalizador de metal (por ejemplo, acetato de mercurio y acetato de plata, etc.), con R12-NH_2 donde R^{12} es (1) OH y (2) NHR^{11} o una sal de los mismos para obtener el compuesto (XV),

y posterior ciclación mediante la reacción con el compuesto (XI) o el compuesto (XII).

Además, en el compuesto (XIV), un compuesto en el que R^2 y P (donde P indica R^1: R^1 y R^2 son los mismos que se ha definido anteriormente) forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros junto con los átomos que están unidos con puede obtenerse a través de por ejemplo, la reacción del compuesto (XIII) obtenido anteriormente, en presencia de un catalizador de metal (por ejemplo, acetato de mercurio y acetato de plata, etc.), con R^{13}-NH_2 {donde R^{13} es (1) OR^{14}, (2) $NR^{11}R^{14}$ (R^{11} y R^{14} son los mismos que se ha definido anteriormente), o {3) un grupo alquilo de C_2 a C_6 sustituido con dos alcoxi de C_1 a C_6 o sal del mismo para obtener el compuesto (XVI), y subsiguiente reacción de ciclación del compuesto (XVI) en presencia o ausencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico piridinio, etc.).

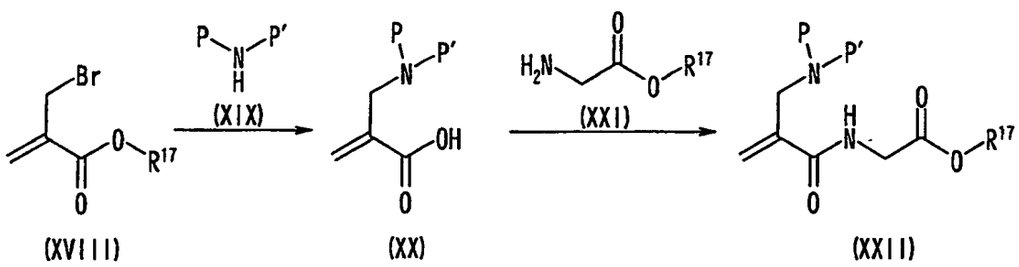
A partir del compuesto (XIV) obtenido anteriormente, el compuesto (I) pueden obtenerse por reacción con el compuesto (X) de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, W007-139230, y opcionalmente, realiza una reacción de desprotección. Además, a partir del compuesto (XIV), el compuesto (I) pueden obtenerse por reacción con el compuesto (VIII) de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, W006-059801 para convertirlo en el compuesto (XVII), realizando entonces una reacción con el compuesto (IX), y opcionalmente, realiza una reacción de desprotección.

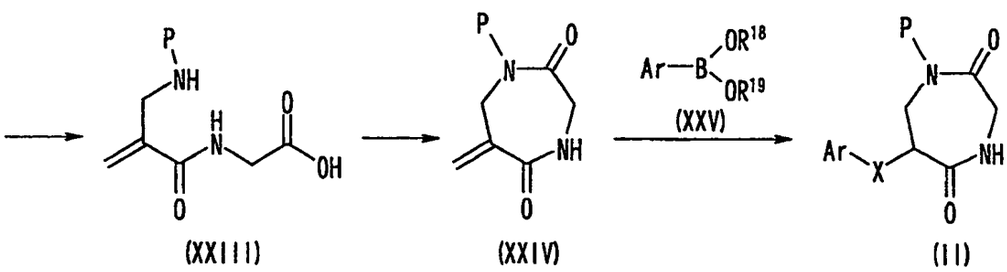
Es posible, cuando sea necesario, convertir los grupos funcionales después de la reacción de (A) o (B) anteriores para producir el compuesto (I) convertido en grupos funcionales de 1 a 5 pasos de un método ordinario, como una reacción de desprotección cuando el compuesto (I) de

la presente invención producido por el método de (A) o (B) tiene un grupo protector, la reacción de hidrogenación cuando se tiene un enlace carbono-carbono doble o triple enlace, la reacción de reducción cuando se tiene un grupo nitro, la reacción de esterificación y la reacción de amidación cuando tiene un ácido carboxílico, la reacción de hidrólisis cuando se tiene un grupo éster, (i) reacción de alquilación, (ii) reacción de acilación, y (iii) reacción de sulfonilación cuando tiene un grupo amino o un grupo hidroxilo, y (i) reacción de alquilación, (ii) reacción de acilación y (iii) reacción de sulfonilación cuando tiene un grupo amida primario o secundario.

En el método de producción anterior (A) o (B), el compuesto (II) utilizado como material de partida, o se pueden obtener los compuestos (IX) y (X) utilizado como reactivos, por ejemplo, por el método descrito en W006 - 059801 o W007-139230. Además, los compuestos (IX) y (X) usados pueden ser productos o compuestos comercialmente disponibles conocidos.

Además, en el compuesto (II), el compuesto donde X indica metileno puede ser sintetizados por el método mostrado por, por ejemplo, el esquema:





donde Ar, P y P' son los mismos que se han definido anteriormente, R^{17} indica (1) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, metilo, etilo y tricloroetilo, etc.) o (2) aralquilo de C_7 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) alcoxi de C_1 a C_6 o (ii) nitro (por ejemplo bencilo, y 4 -metoxibencilo, etc.), R^{18} y R^{19} independientemente indican (i) un átomo de hidrógeno o (ii) alquilo de C_1 a C_6, donde R^{18} y R^{19} pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos con los que están unidos. Aquí, X indica metileno.

Es decir, el compuesto (XVIII) y compuesto (XIX) comercialmente disponible o conocido se puede hacer reaccionar y de acuerdo con la necesidad de una reacción de desprotección realizada con el fin de obtener el compuesto (XX). El Compuesto A continuación (XXII) se puede obtener por la reacción de condensación del compuesto (XX) con un derivado de glicina (XXI), o una sal del mismo, por ejemplo, utilizando un agente de condensación en general (por ejemplo, DCC, etc.) u otro método conocido. A partir del compuesto obtenido (XXII), por ejemplo, una reacción de hidrólisis utilizando hidróxido de sodio, etc. u otro método conocido puede ser utilizado para eliminar los grupos protectores para obtener el compuesto (XXIII). Cuando sea necesario en este momento, antes o después de la reacción de hidrólisis, o antes y después de la reacción de hidrólisis, por ejemplo, los grupos protectores P' pueden ser eliminados de acuerdo con un método conocido utilizando un ácido y una base, etc., pero cuando P' es un átomo de hidrógeno, esta desprotección no se requiere necesariamente. A continuación, a partir del compuesto obtenido (XXIII), por ejemplo, una reacción de condensación utilizando un agente de condensación en general

(por ejemplo, DCC, etc.) u otro método conocido puede ser seguido por ciclación para obtener el compuesto (XXIV). Además, el compuesto obtenido (XXIV) y un derivado de ácido borónico (XXV) puede hacerse reaccionar por una reacción de acoplamiento utilizando, por ejemplo, un catalizador de metal de transición que tiene rodio y paladio, etc. en el centro metálico, para obtener el compuesto (II).

El R^2-NH_2, R^{12}-NH_2 y R^{13}-NH_2 (o sus sales) que se utilizan como agentes de reacción en el método anterior de producción (A) o (B) puede obtenerse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el J. Med.. Chem., 2005, 48, 1576, etc. Además, R^2-NH_2, R^{12}-NH_2 y R^{13}-NH_2 (o sus sales) utilizados pueden ser productos comercialmente disponibles o compuestos conocidos.

Además, los compuestos (XI) y (XII) pueden ser productos o compuestos utilizados comercialmente disponibles conocidos o compuestos obtenidos por métodos conocidos.

En un compuesto (I) o una sal o solvato de la presente invención y los intermedios sintéticos para la producción del compuesto (I), un compuesto que incluye deuterio en el grupo sustituyente puede ser sintetizado por el método de anterior (A) o (B) utilizando materiales de partida adecuadamente deuterados y los agentes de reacción. Los materiales de partida deuterados y agentes de reacción utilizados pueden ser productos comercialmente disponibles o conocidos.

Además, en el compuesto (I) o su sal o solvatos de la presente invención, los intermediarios sintéticos y los materiales de partida para la producción del compuesto (I), y agentes de reacción utilizado en los métodos de síntesis de la anterior (A) y (B), incluyendo compuestos de deuterio en

los grupos sustituyentes pueden ser obtenidos sustituyendo las posiciones deseadas con deuterio según el método conocido descrito en, por ejemplo, Synthesis, 2009, 2674 o Angewandte Chemie International Edition, 47, 29, 5394, etc.

El compuesto (I) de la presente invención o una sal o solvato, producido por el método de (A) o (B) y los intermedios sintéticos para la producción del compuesto (I) puede ser purificado por métodos conocidos, por ejemplo extracción con disolvente, cambio de f, intercambio de disolventes, desalado, cristalización, recristalización y cromatografía, etc. Cuando el compuesto (I) de la presente invención y el intermedio de síntesis para la producción del compuesto (I) son compuestos ópticamente activos e incluyen otro isómero óptico, un método óptico general de resolución puede ser utilizado para la separación en los enantiómeros.

Cuando el compuesto (I) de la presente invención producido por el método de la anterior (A) o (B) tiene un grupo básico de amina o de otro tipo como un grupo sustituyente, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y otros ácidos minerales, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido glutámico y otros ácidos carboxílicos orgánicos, sales de ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido hidroxibenzenosulfónico, y otros ácidos sulfónicos, etc. se pueden formar de acuerdo con un método ordinario. Cuando el compuesto (I) tiene un ácido carboxílico u otro grupo ácido como un grupo sustituyente, sodio, potasio, u otra sal de metal alcalino, calcio, magnesio u otra sal de metal alcalinotérreo, o un sales con amoníaco, trietilamina,

etilendiamina, propanodiamina, pirrolidina, piperidina, piperadina, piridina y lisina, colina, etanolamina, N, N-dimetiletanolamina, 4-hidroxipiperidina, glucosamina, N-metilglucamina, o una base orgánica otro puede estar formado de acuerdo con un método ordinario.

El compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención producida por el método de (A) o (B) pueden ponerse en contacto con un disolvente tal como agua, incluyendo metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ácido fórmico, formiato de etilo, ácido acético, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, y acetato de isobutilo, o mezcla de disolventes estos disolvente, o recristaliza estos disolventes, etc., para formar sus solvatos.

El compuesto (I) o una sal o solvato de la presente invención, tienen una actividad inhibitoria quimasa superior y tienen baja toxicidad (LD_{50}> 1 g/kg), por lo que puede ser utilizado de forma segura para los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ratas, ratones, perros y ganado, etc.) para la prevención y/o tratamiento del asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, urticaria, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, rinitis alimentos, artritis reumatoide, alergias, colitis, enteritis alérgica, mastocitosis, esclerodermia, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardiaca, hipertensión, arritmias, aterosclerosis, aneurisma de aorta abdominal, infarto de miocardio, reestenosis después de ATC, restenosis después de la cirugía de injerto de bypass, accidente isquémico, trastornos circulatorios periféricos, hiperaldosteronismo, diabetes, retinopatía diabética, nefropatía diabética, nefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, tumores

sólidos, fibrosis, adherencias postoperatorias, cicatriz, glaucoma e hipertensión ocular.

La vía de administración farmacéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades antes mencionadas pueden ser oral o parenteral.

La preparación utilizada en la presente invención también puede contener, como ingredientes activos, otros ingredientes farmacéuticos, excepto el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como tal un ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, los esteroides (por ejemplo, betametasona, etc.), inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus y pimecrolimus etc.), agente antialérgico (fumarato de clemastina, d-maleato de clorfeniramina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de prometazina, hidrocloruro homoclorciclizina, mequitazina, clorhidrato de difenhidramina, ebastina, cetirizina, clorhidrato de olopatadina, clorhidrato de fexofenadina, cromoglicato de sodio, emedastina fumarato, tosilate suplatast y clorhidrato de epinastina, etc.), etc. se pueden mencionar. Estos ingredientes no son particularmente limitados siempre y cuando el objeto de la presente invención se consigue, y puede ser utilizado en proporciones aproximadas. Como ejemplos específicos de las formas de dosificación, por ejemplo, tabletas (incluyendo tabletas recubiertas de azúcar y comprimidos recubiertos con película), píldoras, cápsulas (incluyendo microcápsulas), gránulos, partículas finas, polvos, jarabes, emulsiones, suspensiones, inyecciones, inhalantes, pomadas y gotas para los ojos, etc. se pueden utilizar. Estos productos farmacéuticos se pueden preparar de acuerdo con métodos

ordinarios (por ejemplo, los métodos descritos en la Farmacopea de Japón, etc.).

En las preparaciones de la presente invención, el contenido del compuesto de acuerdo con la presente invención difiere según el tipo de preparación, pero generalmente es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100% en peso, basado en el peso total de la preparación, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20% en peso o menos.

Específicamente, las tabletas pueden ser producidas por granulando una mezcla homogénea de farmacéutica como es o con un excipiente, aglutinante, agente disgregante, u otros aditivos adecuados mediante un método adecuado, a continuación, añadiendo un agente lubricante, y sometiendo la mezcla a la configuración de la compresión; sometiendo una mezcla homogénea de farmacéutica como es o con un excipiente, aglutinante, agente desintegrante, u otros aditivos adecuados, para la compresión directa de conformación; o sometiendo una mezcla homogénea de los gránulos de productos farmacéuticos, ya que se prepara de antemano o con aditivos adecuados, para la compresión directa de conformación. Además, estas tabletas pueden, si es necesario, se da un agente colorante, agente saborizante, y puede ser revestida con un agente de recubrimiento adecuado.

Como el método de producción de una inyección, es posible disolver, suspender o emulsionar una cierta cantidad del producto farmacéutico en agua de inyección, solución salina fisiológica y solución de Ringer, etc., en el caso de un disolvente a base de agua, o en un aceite vegetal, etc. ordinaria en el caso de un no- disolvente a base de agua,

para obtener un volumen determinado, o para tomar una cierta cantidad del producto farmacéutico y sellar en un envase uso de la inyección.

A medida que los portadores para preparaciones orales, por ejemplo, almidón, manitol, celulosa cristalina de sodio, carboximetilcelulosa y otras sustancias comúnmente utilizadas en el campo de las preparaciones pueden ser utilizados. A medida que los portadores para inyecciones, por ejemplo, agua destilada, solución salina fisiológica, solución de glucosa y las transfusiones, etc. se pueden utilizar. Además, es posible añadir adecuadamente aditivos generalmente utilizados en las preparaciones.

La dosificación de estas preparaciones difiere según la edad, peso corporal, los síntomas, la vía de administración, el número de dosis, etc., pero por ejemplo, para un paciente adulto, la dosis diaria de estas preparaciones es habitualmente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente alrededor de 1 a 50 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg, en base a la dosis diaria de ingrediente activo (compuesto de la presente invención), administrada por vía oral una vez o en tres porciones diarias.

EJEMPLOS

Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Ensayo se utilizan ahora para explicar la presente invención en más detalle, pero la presente invención es de ninguna manera limitada a los mismos. Las fracciones incluyendo las sustancias deseadas en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia fueron detectados por TLC (cromatografía en capa fina) o

LC/MS (cromatografía líquida/espectrometría de masas). En la observación de TLC, como una placa de TLC, un Merck $60F_{254}$ fue utilizado, mientras que el método de detección, un detector de UV se utilizó. Para los Estados miembros, el Método ESI (es decir, electrones método de ionización de pulverización) fue utilizado para detectar los iones positivos.

Ejemplo de Referencia 1: 4-[(1S)-1-hidroxietil] benzoato de ter-butilo (compuesto S1)

Para 4-acetilbenzoato de ter-butilo (3.33 g) en un tetrahidrofurano (23 ml), (-)-B-clorodiisopinocamfenilborano en una solución de hexano 65% (11.2 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo, a continuación, la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1.5 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se diluyó con éter dietílico. A la solución así obtenida, dietanolamina (4.3 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los precipitados se separaron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1 a 4/1) para obtener el compuesto del título (3.47 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.50 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.59 (9H, s), 1.90 (1H, br.s), 4.87-4.99 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8, 3Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 2: benzoato de clorhidrato de 4-[(LR)-1-aminoetil] ter-butilo (compuesto S2)

Paso (1): Para el compuesto S1 (2.45 g) en un tetrahidrofurano (24 ml), ftalimida (2.43 g), trifenilfosfina (5.78 g) y azodicarboxilato de dietilo en un 10% de solución de tolueno (10 ml) se añadieron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 5/1 - 1/1) para obtener benzoato de 4-[(LR)-1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) etil] metilo de ter-butilo (compuesto S2a) (2.21 g).

Paso (2): Para el compuesto S2a (2.21 g) en una solución de metanol (22 ml), hidrato de hidrazina (0.92 ml) se añadió a 60°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1.5 horas. La solución de reacción se concentró, se añadió agua al residuo, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue de nuevo extraída por el ácido clorhídrico 1M, a continuación, la capa acuosa se alcalinizó utilizando una solución acuosa 4M de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego ácido clorhídrico 4M en una solución de acetato de etilo (1.6 ml) se añadió a la solución, y la mezcla resultante se concentró. El residuo se tituló utilizando éter dietílico y hexano, a continuación, el apareció sólido se filtró para obtener el compuesto del título (1.02 g).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.51 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1.55 (9H, s), 4.48 (1H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.66 (3H, br.s).

Ejemplo de Referencia 3: 4-[(1R)-1-azidopropyl] benzoato de ter-butilo (compuesto S3)

Paso (1): En lugar del material de partida del Ejemplo de Referencia 1, es decir, 4-acetilbenzoato de ter-butil, 4-propionilbenzoato de ter-butilo fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 1 para obtener 4-[(1S)-1-hidroxipropil] benzoato de ter-butilo (Compuesto S3a).

Paso (2): Para el compuesto S3a (3.62 g) en una solución de tetrahidrofurano, trietilamina (4.38 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1.46 ml) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Además, trietilamina (1.1 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0.48 ml) se añadieron y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Para la solución de reacción, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se disolvió en N, N-dimetilformamida (15 ml), azida de sodio se añadió bajo enfriamiento con hielo (1.32 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 19/1 a 9/1) para obtener el compuesto del título (1.63 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.60 (9H, s), 1.70-1.95 (2H, m), 4.41 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 4: 4-[(1R)-1 -aminopropil] benzoato de ter-butilo (compuesto S4)

Para el compuesto S3 (1.63 g) en un tetrahidrofurano (15.2 ml), agua (0.8 ml) y trifenilfosfina (1.64 g) se añadieron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró, tolueno (20 ml) se añadió al residuo, y la mezcla se extrajo con 0.5 M de ácido clorhídrico (20 ml x 3). La capa acuosa se basificó con una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (NH_2 gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 8/1 a 3/1) para obtener el compuesto del título (1.37 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.58 (9H, s), 1.63-1.80 (2H, m), 3.87 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz).

MS: 236 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 5: 4-[(1R)-1-aminopentil] benzoato de ter-butilo (compuesto S5).

En lugar del material de partida del Ejemplo de Referencia 1, es decir, 4-acetilbenzoato de ter-butilo o 4-pentanoilbenzoato de ter-butilo fue utilizado para un procedimiento similar sucesivamente en el Ejemplo de Referencia 1, Ejemplo de Referencia 3, 4 y Ejemplo de Referencia para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.86 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.9 a 1.22 (1H, m), 1.23-1.35 (3H, m), 1.59 (9H, s), 1.60 a 1.717 (2H,

m), 3.90-3.96 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.5 Hz).

MS: 219 $(M-NH_2)^+$

Ejemplo de Referencia 6: 4-cloro-2-nitrobenzoato de ter-butilo (Compuesto S6)

Al ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico (262 g) en una solución de piridina (1.3 litros), se añadió lentamente cloruro de p- toluenosulfonilo (272.6 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota alcohol ter-butílico (249 ml), a continuación, la mezcla se agitó durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió tolueno (1 litro) y la mezcla se agitó durante 1.5 horas, a continuación, el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró, se añadió al residuo acetato de etilo (1.3 litros), la mezcla se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, a continuación, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El metanol (470 ml) se añadió al residuo y después de que se confirmó la precipitación cristales, se añadió agua (142 ml). La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1.5 horas, a continuación, los cristales se recogieron por filtración. El procedimiento de recristalización mismo que el anterior se realizó de nuevo para obtener el compuesto del título (297 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.55 (9H, s), 7.61 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 7: 2-nitro-4-butirilbenzoato de ter-butilo (Compuesto S7)

El compuesto S6 (15.45 g), tris (dibenciliden acetona) dipaladio (1.1 g), 2-(di-ter-butilo fosfino)-2'-metilbifenilo (1.5 g) y fosfato tripotásico (18.6 g) se añadieron a un matraz de reacción, el interior del sistema de reacción se hizo una atmósfera de argón, a continuación se agregaron sucesivamente dimetoxietano (300 ml) y n-nitrobutano (12 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 minutos. Además, la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción, agua (75 ml) se añadió, el sistema de reacción se hizo una atmósfera de oxígeno y la mezcla se agitó durante 2 días. El dimetoxietano se separó por destilación y la mezcla acuosa así obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (Gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1 a 6/1) para obtener el compuesto del título (17.5 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.02 (3H, t, J = 715 Hz), 1.57-1.59 (9H, m),1.74-1.86 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 7.7 Hz 1.61), 8.40 (1H, d, J=1.6 Hz)

Ejemplo de Referencia 8: 4-[(1R)-1-aminobutil] -2-nitrobenzoato D-tartrato de ter-butilo (compuesto S8)

En lugar del material de partida de referencia del Ejemplo 1, es decir, 4-acetilbenzoato de ter-butilo, el compuesto S7 se utilizó para los procedimientos sucesivamente similares como en el Ejemplo de Referencia 1, Ejemplo de

Referencia 3 y el Ejemplo de Referencia 4 para obtener 4-[(1R)-1-aminobutil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (1.48 g). Este se disolvió en etanol (10 ml), entonces D-tartárico (565 mg) fue añadió a esta solución y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La solución se enfrió gradualmente - la temperatura ambiente, a continuación acetato de etilo (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 0°C durante otras 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (1.21 g).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.8 a 1.30 (2H, m), 1.50 (9H, s), 1.64-1.84 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.23-4.32 (1H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 8.11 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 9: 4-[(1R)-1-aminopentil] -2-nitrobenzoato D-tartrato de ter-butilo (compuesto S9)

Paso (1): En lugar del agente de reacción, es decir, n-nitrobutano, del Ejemplo de Referencia 7, n-nitropentano fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 7 para obtener benzoato de 2-nitro-4-pentanoilo de ter-butilo (compuesto S9A).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, 4-acetilbenzoato de ter-butilo, del Ejemplo de Referencia 1, el compuesto S9A fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 8 para obtener el compuesto del título.

MS: 309 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 10: 4-[(1R)-1-aminoetil]-2-nitrobenzoato D-tartrato de ter-butilo (compuesto S10)

Paso (1): En lugar del agente de reacción, es decir, n-nitrobutano, del Ejemplo de Referencia 7, el

nitroetano fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 7 para obtener 2-nitro-4-acetilbenzoato de ter-butilo (compuesto S10a).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, 4-acetilbenzoato de ter-butilo, del Ejemplo de Referencia 1, el compuesto S10a fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 8 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.44 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.50 (9H, s), 3.17 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.47 (1H, q, J = 6.9 Hz), 7.83-7.91 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 0.8 Hz)

MS: 267 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 11: 2-amino-4-aminometil benzoato de metilo de ter-butilo (compuesto S11)

Paso (1): En lugar del agente de reacción, es decir, n-nitrobutano, del Ejemplo de Referencia 7, nitrometano fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 7 para obtener 2-nitro-4-nitrometilbenzoato de ter-butilo (compuesto S11a).

Paso (2): Para el compuesto S11a (1.69 g) en una solución de etanol, el níquel Raney se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2.5 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, a continuación, fue filtrada por un filtro de vidrio con propagación de Celite ®. El filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH_2, cloroformo/acetato de etilo/metanol = 10/4/1) para obtener el compuesto del título (308 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.58 (9H, s), 3.78 (2H, s), 5.70 (2H, br.s), 6.56 (1H, dd, J = 1.2, 8.3 Hz), 6.60 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 12: ácido 2-(benciloxi)-4-(1-aminoetil) benzoato de metilo de ter-butilo (compuesto S12)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico, del Ejemplo de Referencia 6, 2-(benciloxi)-4-clorobenzoico se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 6 para obtener 2-(benciloxi)-4-clorobenzoato de ter-butilo (compuesto S12a).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S6, del Ejemplo de Referencia 7, el compuesto S12a y se utilizó en lugar del agente de reacción, es decir, n-nitrobutane, nitroetano fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 7 para obtener 2-(benciloxi)-4-acetilbenzoato de ter-butilo (S12B compuesto) como un producto crudo.

Paso (3): Para el compuesto S12B como un producto bruto (6.89 g) en una mezcla de etanol (10 ml), clorhidrato de hidroxilamina (1.3 g) y acetato de sodio (2.09 g) se añadieron, a continuación, la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se concentró. Al residuo se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (170 ml), polvo de zinc (17 g) se añadió, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, a continuación, se lavó con una solución acuosa

saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (NH_2 gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol = 4/6 a 0/1) para obtener el compuesto del título (3.21 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.34 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.51-1.54 (9H, m), 4.7 a 4.14 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 1.2, 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.28 a 7.34 (1H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz)-

Ejemplo de Referencia 13: del ácido 2-(benciloxi)-4-(1-aminopropil) benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S13)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S6, del Ejemplo de Referencia 7, el compuesto S12a y se utilizó en lugar del agente de reacción, es decir, n-nitrobutano, n-nitropropano fue utilizado para un procedimiento similar que en el Ejemplo de Referencia 7 para obtener 2-(benciloxi)-4-propionilbenzoato de ter-butilo (compuesto S13a) como un producto bruto.

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, compuesto S12B bruto del producto, del Ejemplo de Referencia 12, Paso (3), el producto compuesto S13a bruto obtenido en el Paso (1) fue utilizado para un procedimiento similar al del Ejemplo 12 de referencia, Paso (3), para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.81 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.52 (9H, s), 1.58-1.80 (2H, m), 2.03 (3H, s), 3.83 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4.60 (3H, br.s), 5.16 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J = 1,2,

8.1 Hz), 6.98 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), desde 7.34 - 7.41 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 7-3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz).

MS: 342 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 14: 2-amino-4-[(1R)-1-aminopentil]benzoato de tosilato de ter-butilo (compuesto S14)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S12B, del Ejemplo de Referencia 12 del Paso (3), el producto compuesto S9A bruto se utiliza para un procedimiento similar que en el Ejemplo de Referencia 12 Paso (3) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.82 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.96-1.32 (4H, m), 1.53 (9H, s), 1.64-1.88 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.98-4.08 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.6 - 7.16 (2H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.19 (2H, br.s).

Ejemplo de Referencia 15: clorhidrato de 2,2,2-tricloroetilo 2-[(1R)-1-aminopropil] oxazol-4-carboxilato (compuesto S15)

Paso (1): A (2R)-2-(ter-butoxicarbonilamino) butanoico (5 g) en una mezcla de diclorometano (100 ml), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (7.1 g), 1-hidroxibenzotriazol (5 g), clorhidrato de L-serina de éster metílico (5.7 g), y N, N-dietilisopropilamina (6.4 ml) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio saturada, una

solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 4/6 a 3/7) para obtener éster metílico de (2S)-2-{[(2R)-2-ter-butoxicarbonilamino] butirilamino}-3-hidroxipropanoato de metilo (compuesto S15A) (5.27 g).

Paso (2): Para el compuesto S15A (2.64 g) en diclorometano (50 ml), trifluoruro N, N-dietilazufre (DAST) (1.26 ml) se añadió gota a gota a -20°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Para la solución de reacción, bromotriclorometano (3.0 ml) y 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undeca-7-no (4.5 ml) se añadieron sucesivamente, la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. Entonces se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de hexano/acetato de etilo= 8/2 a 7/3) para obtener 4-carboxilato de 2-[(1R)-1-(ter-butoxicarbonilamino) propil] oxazol (Compuesto S15b) (1.0 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.44 (9H, s), 1.78-1.91 (1H, m), 1.91 a 2.04 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.83-4.94 (1H, m), 5.17 a 5.26 (1H, m), 8.19 (1H, s).

MS: 229 $(M-tBu)^+$

Paso (3): Para el compuesto S15b (1.0 g) en metanol (20 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 4M (1.18 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El metanol se separa por destilación, a continuación, el residuo se diluyó con agua y acetato de

etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 6M, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 2-[(1R)-1-(terc butoxicarbonilamino) propil] oxazol 4-carboxílico (compuesto S15c) (0.76 g).

Paso (4): Para el compuesto S15c (0.76 g) en una mezcla de diclorometano (15 ml), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.65 g), 4-dimetilaminopiridina (34 mg), y 2 2,2 -tricloroetanol (0.4 ml) se añadieron sucesivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró, a continuación, el residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio, solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (Gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 6/1 a 3/1) para obtener 2,2,2-tricloroetilo 2-[(1R)-1-(terc butoxicarbonilamino) propil] oxazol-4-carboxilato de etilo (compuesto S15d) (0.75 g).

Paso (5): Para compuesto S15d (0.75 g), ácido clorhídrico 4M en solución de acetato de etilo (5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró para obtener el compuesto del título (0.51 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.11 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.27-2.38 (2H, m), 4.75-4.83 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 14.2Hz), 4.93 (1H, d, J = 14.2Hz), 8.39 (1H, s), 9.43 (3H, br.s)

MS: 301 $(M + H)^+$

Ejemplo de referencia 16: clorhidrato de 2,2,2-tricloroetilo de ácido 2-[(1R)-1-aminopropil] tiazol 4-carboxílico (compuesto S16)

Paso (1): A {[(1R)-1-amino-1-tioxo] butano-2-il} carbamato de terbutilo (2.8 g) en un dimetoxietano (60 ml), hidrogenocarbonato de potasio (10.3 g) y bromopiruvato de etilo (4.9 ml) se añadieron sucesivamente a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos ya temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró, el residuo se diluyó con cloroformo y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se concentró. El residuo se disolvió en dimetoxietano (60 ml), sucesivamente se agregaron ácido trifluoroacético anhídrido (3.6 ml) y piridina (4.7 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, a continuación, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. La capa de fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1 a 6/1) para obtener 2-[(1R)-1-(terbutoxicarbonilamino) propil]tiazol 4-carboxilato de etilo (Compuesto S16a) (4.25 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.98 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.45 (9H, s), 1.79-1.94 (1H, m), 2.9 a 2.22 (1H, m), 4.38 a 4.46 (2H, m), 4.88-5.00 (1H, m), 5.17 a 5.27 (2H, m), 8,08 (1H, s)

MS: 315 $(M + H)^+$

Paso (2): En lugar del material de partida del Ejemplo de Referencia 15, Paso (3), es decir, el compuesto S15b, compuesto S16a se utiliza para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 15, las pasos (3) a (5), para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.02 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.70 a 1.88 (1H, m), 1.97-2.11 (1H, m), 4.28 a 4.34 (1H, m), 4.95 a 5.03 (2H, m), 8.26 (1H, s).

MS: 316 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 17: (6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-metil-1,4-diazepano-2,5-diona (compuesto S17)

Paso (1): A una dispersión de aceite mineral al 60% de hidruro de sodio (1.9 g) en un tetrahidrofurano (50 ml), yoduro de metilo (2.7 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo, a continuación, el (2S)-3-[(ter-butoxicarbonil) amino]-2-(5-cloro-2-metoxibencil) propanoico (5 g), que se describe en el documento WO 06-059801A, en un tetrahidrofurano (20 ml) se añadió lentamente, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Para la solución de reacción, agua (50 ml) y acetato de etilo (20 ml) se añadieron y se separaron las capas. La capa orgánica se extrajo con agua (20 ml) y se combinó con la capa acuosa obtenida anteriormente, y se acidifica (pH 2) con ácido clorhídrico 6M. Esta mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo, a continuación, el extracto combinado se lavó con agua, solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró para obtener (2S)-3-[ter-butoxicarbonil (metil) amino]-2-ácido (5-cloro-2-metoxibencil) propanoico (5-28 g) (compuesto S17a).

Paso (2): Para la S17a compuesto obtenido en el Paso (1) (7.12 g) en una solución de acetonitrilo (75 ml), glicina clorhidrato de éster etílico (3.05 g), 1-hidroxibenzotriazol (1.83 g) y trietilamina (2.62 ml) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Para la solución de reacción, se añadió N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (4.77 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió 3% de sodio acuoso solución de carbonato ácido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con hidrogenosulfato de potasio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró para obtener éster etílico de N-[(2S)-3-[ter-butoxicarbonilo (metil) amino)-2-(5-cloro-2-metoxibencil) propanoil] glicina (9.04 g) (compuesto S17b).

Paso (3): Para la S17b compuesto obtenido en el paso (2) (9.04 g) en una mezcla de etanol (35 ml), se añadió ácido metanosulfónico (2.7 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 14 horas, a continuación, se añadió solución acuosa 4M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 6M, la mezcla se concentró por completo, a continuación, se añadió agua (10 ml) al residuo. La suspensión así obtenida se agitó a 80°C durante 30 minutos. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se enfrió adicionalmente - -20°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1.5 horas. El sólido se recogió por filtración y se secó para obtener N-[(2S)-3-(metilamino)-2-(5-cloro-2-metoxibencil) propanoil] glicina como un producto bruto (2.7 g) (compuesto S17c).

Paso (4): 1-hidroxibenzotriazol (339 mg) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (319 mg) en acetonitrilo (15 ml) se calentaron a 60°C. A esta solución, se añadió el compuesto S17c obtenido en el paso (3) (473 mg) en lotes. Después del final de la adición, la mezcla se agitó a 60°C durante 15 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego con agua y acetato de etilo y se añadió la solución separada. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró para obtener el compuesto del título como un producto bruto. El producto bruto del compuesto del título obtenido por el mismo procedimiento que el anterior en otro experimental se combinaron y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo/metanol = 45/45/10 a 40/40/20) para obtener el compuesto del título (3.30 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ2.69 (1H, dd, J = 7.9, 13.6Hz), 2.91 (3H, s), 3.15 a 3.36 (3H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.91 (1H, dd, J = 6.1, 16.6Hz), 4.04 (1H, dd, J = 5.7, 16.6Hz), 6.00-6.13 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.16-7.18 (1H, m), 7.18 - 7.22 (1H, m)

MS: 297 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 18: clorhidrato de O-(3,4-difluorofenil) de hidroxilamina (compuesto SL8)

Paso (1): Para tamices moleculares 4A (1.5 g) en un dicloroetano (120 ml) de suspensión, 3,4-difluorobenceno borónico (5.2 g), N-hidroxiftalimida (3.9 g) y piridina (1.5 ml) se añadieron sucesivamente, a continuación, la mezcla se agitó bajo una atmósfera de oxígeno a 60°C durante 18 horas.

La mezcla de reacción se filtró utilizando una columna de gel de sílice, a continuación, el eluato se concentró para obtener 2-(3,4-difluorofenoxi)-isoindolin-1,3-diona (Compuesto S18a) (2.55 g).

Paso (2): Para el compuesto S18a (1.64 g) en una mezcla de cloroformo (25 ml) y metanol (2 ml), se añadió monohidrato de hidrazina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró, entonces el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (Gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 4/1 a 3/2) para obtener 3,4-difluorofenil hidroxilamina (1.18 g). Este se disolvió en éter dietílico (10 ml), ácido clorhídrico 4M en solución de dioxano se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (0.92 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ6.94 a 7.01 (1H, m), 7.05 a 7.19 (2H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 7.89-7.96 (2H, m).

MS: 276 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 19: 4-[(1R)-1-isocianatopropil] benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S19)

Para el compuesto S4 (891 mg) en un cloruro de metileno (15 ml), solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (15 ml) y cloroformiato de triclorometilo (0.46 ml) se añadieron bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. La solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró para obtener el compuesto del título (988 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.59 (9H, s), 1.77-1.92 (2H, m), 4.61 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 20: ácido 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il) carbonil} amino) propil] benzoico de ter-butilo (compuesto S20)

Para el compuesto S140c descrito en el documento WO 06-059801A, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepano-2,5-diona (1.35 g) en una acetonitrilo (20 ml), el compuesto SL9 obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 (988 mg) se añadió con hielo y la mezcla se agitó durante varios minutos. Entonces se añadió ter-butóxido potásico en una solución 1M de tetrahidrofurano (0.29 ml) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 10 minutos. Solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió, y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/2) para obtener el compuesto del título (2.07 g).

^{1}H-NMR (CDC_{13}) δ0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.57 (9H, s), 1.71-1.97 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J = 9.3, 14.0 Hz), 2.96-3.07 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 4,5, 14,0 Hz), 3.45-3.63 (1H, m), 3.71 (6H, s), 3.78 (3H, s), 3.,85 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 17.3Hz), 4.33 (1H, d, J = 13.8Hz), 4.78 (1H, d, J = 13.8Hz), 4.85 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 5.31 (1H, d, J = 17.3Hz), 6,08 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, d,

J = 2.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.52 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 724 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 21: 4-[(LR)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino) propil] benzoato metílico de ter-butilo (compuesto S21)

Para el compuesto S20 (1.67 g) en un cloruro de metileno (20 ml), agua (1 ml) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (1.57 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción, se le agregaron sulfato de sodio y cloroformo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtró. El filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (NH_2 gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 3/2 para 1/2) para obtener el compuesto del título (1,0 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.58 (9H, s), 1.75-1.97 (2H, m), 2.61 (1H, dd, J = 8.5, 13.8Hz), 3.19 (1H, dd, J = 5.3, 13.8Hz), 3.25 a 3.38 (2H, m), 3.58-3.74 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (1H, d, J = 17.5Hz), 4.82 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 5.34 (1H, d, J = 17.5Hz), 5.97 (1H, br. s), 6,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.,3 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.54 (1H, d, J = 7.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 22: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato metílico de ter-butilo (compuesto S22)

Para el compuesto S21 (995 mg) en un tetrahidrofurano (25 ml), reactivo de Belleau (582 mg) se añadió bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, a continuación, se lavó sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 3/1 a 2/1) para obtener el compuesto del título (717 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.55 (9H, s), 1.76-1.96 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J = 8.7, 13.8Hz), 3.20 (1H, dd, J = 4.7, 13.8Hz), 3.33 a 3.52 (2H, m), 3.73 - 3.88 (4H, m), 4.36 (1H, d, J = 17.9 Hz), 4.71-4.89 (1H, m), 5.91 (1H, d, J = 17.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 7.29-7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (1H, br.s), 7.92 a 8.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.43 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 504 $(M-tBu)^+$

Ejemplo 1: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(isopropoxyimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) ácido propil] benzoico (compuesto 1)

Paso (1): Para el compuesto S22 (110 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (4 ml), clorhidrato de isopropilo hidroxilamina (44 mg), trietilamina (5 l) y acetato de mercurio (75 mg) se añadieron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró, a continuación, el filtrado se concentró. El residuo

se purificó por cromatografía en columna instantánea (Gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(isopropoxiimino)-7-oxo-1 ,4-diazepan-1 il] carbonil} amino) propil] benzoato de ter-butilo (106 mg) (compuesto 1a).

Paso (2): Para el compuesto obtenido en el Paso (1) (102 mg), ácido clorhídrico 4M en acetato de etilo (4 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se concentró, a continuación, el residuo se trituró con cloroformo/hexano. El sólido así obtenido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (61 mg).

^{1}H-NMR (CDCl3) δ0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.72-1.97 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J = 8.3, 13.6Hz), 3.7 a 3.30 (2H, m), 3.30-3.44 (1H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.11 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.15 - 4.25 (1H, m), 4.84 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 5.12 - 5.31 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.62 (1H, d, J = 7.3 Hz).

EM: 545 $(M + H)^+$

Ejemplo 2: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(isobutoxyimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) ácido propil] benzoico (compuesto 2)

En lugar del agente de reacción en el Ejemplo 1, es decir, un clorhidrato de isopropilo de hidroxilamina, un clorhidrato de isobutilo de hidroxilamina se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.85-0.95 (9H, m), 1.76-2.02 (3H, m), 2.62 (1H, dd, J = 8.3, 14.0 Hz), 3.11 a 3.30 (2H, m), 3.32 -3.43 (1H, m), 3.61 a 3.75 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.11 (1H, d, J: 16.2 Hz), 4.85 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 5.14 a 5.29 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.61 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 559 $(M + H)^+$

Ejemplo 3: 4-{(LR)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-[(piridin-2-iloxi)imino]-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} benzoico (compuesto 3)

En lugar del agente de reacción en el Ejemplo 1, es decir, O-clorhidrato de isopropil hidroxilamina, O-(piridin-2-il) hidroxilamina se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.81-1.95 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 7.3, 13.8Hz), 3.16 (1H, dd, J = 5.7, 13.8Hz), 3.34 a 3.51 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.25 (1H, d, J = 16.8Hz), 4.80 (1H, dt, J = 6.9, 6.9 Hz), 5.29 (1H, d, J = 16.8Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, br.s), 7.16 a 7.25 (3H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.09 a 8.21 (2H, m), 9.60 (1H, d, J = 6.9 Hz).

MS: 580 $(M + H)^+$

Ejemplo 4: 4-{(LR)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibenzil)-3-[(ciclopropilmetoxi)imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il}carbonil) amino] propil} benzoico (Compuesto 4)

En lugar del agente de reacción, es decir, clorhidrato de O-isopropilo hidroxilamina, en el Ejemplo 1,

O-(ciclopropilmetil) hidroxilamina se utilizó para un procedimiento similar que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSA-d_6) δ0.18-0.26 (2H, m), 0.44 a 0.48 (2H, m), 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.1 a 1.11 (1H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 8.9, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 5.1, 14.3 Hz), 3.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.56 a 3.74 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.83-3.95 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 16.6 Hz), 4.69-4.93 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.46 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 557 $(M + H)^+$

Ejemplo 5: 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,4-difluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} benzoico (Compuesto 5)

En lugar del agente de reacción, es decir, clorhidrato de O-isopropilo hidroxilamina, en el Ejemplo 1, el compuesto S18 fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.74-1.85 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 8.9, 14.0 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.9, 14.0Hz), 3.18 a 3.22 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 - 4.01 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.76 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.88 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.80-6.85 (1H, m), 7.00-7.07 (3H, m), 7.23-7.37 (3H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9. 50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 12.85 (1H, br.s).

MS: 615 $(M + H)^+$

Ejemplo 6: ácido benzoico de 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino) propílico} (Compuesto 6)

En lugar del agente de reacción, es decir, clorhidrato de O-isopropilo hidroxilamina, en el Ejemplo 1, clorhidrato de O-(4-fluorofenil) hidroxilamina se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.70-1.93 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 8.7, 14.3 Hz) 3.00, (1H, dd, J = 4.9, 14.3 Hz), 3.10 a 3.29 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.84-4.01 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.76 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.88 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.94 (1H, s), 6.98 a 7.16 (5H, m), 7.28 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.51 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 597 $(M + H)^+$

Ejemplo 7: ácido 4-{(1R)-L-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3-fluorofenoxi) imino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} benzoico (compuesto 7)

En lugar del agente de reacción, es decir, clorhidrato de O-isopropil hidroxilamina, en el Ejemplo 1, se utilizó clorhidrato de O-(3 -fluorofenil) hidroxilamina en un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.78-0.93 (3H, m), 1.70-1.88 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 8.9, 14.5 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.7, 14.5 Hz), 3.14 a 3.28 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.86 a 4.05 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.77 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz),

4.89 (1H, d, J = 16.4Hz), 6.65-6.78 (1H, m), 6.81-6.93 (2H, m), 6.96-7.07 (2H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.50 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 597 $(M + H)^+$

Ejemplo 8: ácido 4-[(1R)-1-({[(6R)-3-[(benciloxi) imino]-6-(5-cloro-2-rnetoxibenzil)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 8)

En lugar del agente de reacción, es decir, clorhidrato de O-isopropilo hidroxilamina, en el Ejemplo 1, clorhidrato de O-bencil hidroxilamina se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1.78-2.00 (2H, m), 2.61 (1H, dd, J = 8.5, 13.8Hz), 3.6 a 3.27 (2H, RN), 3.27-3.43 (1H, m), 3.57 a 3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.11 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.85 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.90 a 5.04 (2H, m), 5.14 a 5.37 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.28 a 7.35 (5H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.61 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 593 $(M + H)^+$

Ejemplo 9: 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(ciclopentiloxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} benzoico (Compuesto 9)

En lugar del agente de reacción, es decir, clorhidrato de O-isopropil hidroxilamina, en el Ejemplo 1, clorhidrato de O-ciclopentil hidroxilamina se utilizó para un

procedimiento similar que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.46-1.91 (10H, m), 2.61 (1H, dd, J = 8.5, 13.8Hz), 3.9 a 3.29 (2H, m), 3.29-3.44 (1H, m), 3.58 a 3.76 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.11 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.45 a 4.62 (1H, m), 4.85 (1H, dt, J = 7.3, 7,3 Hz), 5.15 a 5.34 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.61 (1H, d, J = 7.3 Hz)

MS: 571 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 23: 4-[(1R} -1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-rnetoxibenzil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) benzoato propílico de ter-butilo (compuesto S23)

En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (1.35 g), del Ejemplo de Referencia 20, el S140B compuesto descrito en el documento WO 06-059801A, es decir, (6S)-6-(5-cloro-2-metoxibenzil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona, se utilizó un procedimiento similar como en los Ejemplos de Referencia 20, 21 y 22 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 10: ácido 4-[(1R)-1-({[(65)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 10)

Paso (1): Para el compuesto S23 (55 mg) en una solución de tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (0.54 ml), clorhidrato de O-etil hidroxilamina (14 mg), trietilamina {21

1) y acetato de mercurio (38 mg) fueron añadidos sucesivamente bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, a continuación, el filtrado se concentró para obtener 4-[(1R)-1-({[{6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato metílico de ter-butilo (compuesto 10a) como un producto bruto.

Paso (2): Para el producto compuesto bruto obtenido 10a en el Paso (1), ácido trifluoroacético {2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol/ácido acético) para obtener el compuesto del título {15 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.70-1.85 (2H, m), 2.67 {1H, dd, J = 9.0, 14.2Hz), 2.96 (1H, dd, J = 5.3, 14.2Hz), 3.00-3.19 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.71 a 3.87 (3H, m), 4.48 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.70-4.81 (2H, m), 6.12 {1H, br.s), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.90 {2H, d, J = 8.2 Hz), 9.51 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 531 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 24: 4-[(LR)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) pentil] benzoato de metilo terbutílico {compuesto S24)

Paso (1): En lugar del material de partida del Ejemplo de Referencia 19, es decir, el compuesto S4, el

compuesto S5 se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener 4-[(1R)-1-isocianatopentil] benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S24a).

Paso (2): En lugar del material de partida del Ejemplo de Referencia 20, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (1.35 g), el Sl40B compuesto descrito en el documento WO 06-059801A, es decir, se uso (6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona y en lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, el S24a compuesto se utilizó para un procedimiento similar como en los Ejemplos de Referencia 20, 21 y 22 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 11: ácido 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) pentil] benzoico (compuesto 11)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S23, del Ejemplo 10, el compuesto S24 se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 10 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.22-1.33 (4H, m), 1.66 a 1.85 (2H, m), 2.66 (1H, dd, J = 9.0, 13.9Hz), 2.96 (1H, dd, J = 5.5, 13.9Hz), 3.00-3.20 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.71-3.87 (3H, m), 4.48 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.71-4.85 (2H, m), 6.12 (1H, br. s), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.51 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 599 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 25: 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S25)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el S4 compuesto, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S8 se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener 4-[(1R)-1-isocianatobutil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S25a).

Paso (2): Al compuesto S25a obtenido en el Paso (1) (2.69 g) y el compuesto S140B descrito en el documento WO 06 - 059801A, es decir, (6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (3.74 g), en un acetonitrilo (55 ml), una solución 1M de ter-butóxido potásico en tetrahidrofurano (0.7 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Además, una solución 1M de ter-butóxido potásico en tetrahidrofurano (0.19 ml) se añadió y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Para la solución de reacción, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/1 a 0/1) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-l(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S25b) (5.0 g).

Paso (3): Al compuesto S25b obtenido en el Paso (2) (0.76 g) en un cloruro de metileno (8 ml), agua (0.4 ml) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (0.66 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, sulfato de sodio y se añadieron cloroformo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se filtró. El filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (NH_2 gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/1 a 3/7) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (Compuesto S25c) (0.41 g).

Paso (4): Al compuesto S25c obtenido en el paso (3) (0,36 g) en un tetrahidrofurano (7 ml), reactivo de Belleau (0.19 g) se añadió bajo enfriamiento con hiel y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La capa de fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró para obtener el compuesto del título (396 mg).

Ejemplo 12: 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 12)

Paso (1): Para el compuesto S25 (62 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (0.5 ml), se añadieron sucesivamente O-clorhidrato de hidroxilamina de etilo (15 mg), trietilamina (21 l) y acetato de mercurio (38 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró,

a continuación, el filtrado se concentró para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 12a) como un producto bruto (36 mg).

Paso (2): Al producto compuesto bruto 12a obtenido en el paso (1) (35 mg), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió polvo de zinc (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los materiales insolubles se separaron por filtración, el filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol/ ácido acético = 15/15/1/0.1) para obtener el compuesto del título (28 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.14-1.34 (2H, m), 1.57-1.78 (2H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 2.99-3.08 (1H, m), 3.10 a 3.18 (1H, m), 3.73-3.87 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.49 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.62 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.80 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.19 (1H, br.s), 6.44 (1H, dd, J = 1.8, 8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.44 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 560 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 26: 4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) pentil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S26)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S4, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S9 se utiliza para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener 4-[(1R)-1-isocianatopentil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S26a).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-2,5-diona (1.35 g), del Ejemplo de Referencia 20, el S140B compuesto descrito en el documento WO 06-059801A, es decir, se utilizó (68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-2,5-diona y en lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, el compuesto S26a fue utilizado para un procedimiento similar como en los Ejemplos de Referencia 20, 21 y 22 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 13: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) pentil] benzoico (compuesto 13)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S25, del Ejemplo 12, el compuesto S26 se utilizó para un procedimiento similar al Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 6.1 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.19-1.32 (4H, m), 1.61-1.78 (2H, m), 2.62-2.0 (1H, m), 2,96 (1H, dd, J = 5.3, 14.2Hz), 3.00 a 3.10 (1H, m), 3.10 a 3.18 (1H, m), 3.74-3.89 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.51 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.60 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.80 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6,28 (1H, br.s), 6.44 (1H, dd, J = 1.6, 8.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.00 (1H, d, J =

8.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.8, 8.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.44 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 574 $(M + H)^+$

Ejemplo 14: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 14)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, del Ejemplo 12, el clorhidrato de hidroxilamina se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.86 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.14-1.35 (2H, m), 1.57-1.76 (2H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.91-3.07 (2H, m), 3.9 a 3.18 (1H, m), 3.76-3.88 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.45 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.62 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.83 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.98 (1H, br.s), 6.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.60 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.27 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 532 $(M + H)^+$

Ejemplo 15: ácido 2-amino-4-((1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(isopropoxyimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil}amino) butil] benzoico (compuesto 15)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, del Ejemplo 12, O-clorhidrato de hidroxilamina isopropilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.07 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.17-1.35 (2H, m), 1.59 a 1.76 (2H, m),

2.64-2.69 (1H, m), 2.90-3.08 (1H, m), 3.10 a 3.18 (2H, m), 3.75 a 3.87 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.63 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.80 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.02 (1H, br.s), 6.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.64 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.45 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 574 $(M + H)^+$

Ejemplo 16: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-3-(ter-butoxi-imino)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 16)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, del Ejemplo 12, O-clorhidrato de hidroxilamina ter-butilo se utilizó para un procedimiento similar que en el Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12 (9H, s), 1.17-1.36 (2H, m), 1.59 a 1.77 (2H, m), 2.62 a 2.71 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 4.7, 14.0 Hz), 3.00-3.09 (1H, m), 3.10-3.18 (1H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.,49 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.64 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.84 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.97 (1H, br.s), 6.44 (1H, dd, J = 1.6, 8.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.46 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 588 $(M + H)^+$

Ejemplo 17: ácido 2-amino-4-{(1R)-1-[({(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(2-metoxietoxi) imino]-7-oxo-1,4-

diazepan-1-il} carbonil) amino] butil} benzoico (Compuesto 17)

En lugar del agente de reacción, es decir, O- etil clorhidrato de hidroxilamina, del Ejemplo 12, O-(2-metoxietil) clorhidrato de hidroxilamina se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 0,87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14-1.35 (2H, m), 1.57-1.77 (2H, m), 2.62-2.69 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 5.5, 14.4 Hz), 2.99-3.08 (1H, m), 3.11 - 3.19 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.40 a 3.46 (2H, m), 3.76 a 3.88 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.49 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.62 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.79 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.17 (1H, br.s), 6.43 (1H, dd, J = 1.4, 8.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.44 (1H, d, J = 7.7 Hz)

MS: 590 $(M + H)^+$

Ejemplo 18: ácido 2-amino-4-{(LR)-1-[({(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(2-hidroxietoxi) imino]-7-oxo- 1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] butil benzoico (compuesto 18)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, del Ejemplo 12, O-clorhidrato de hidroxilamina (2-hidroxietilo) se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12-1.35 (2H, m), 1.57 - 1.77 (2H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 3.1 a 3.18 (2H, m), 3.44 a 3.52 (2H, m), 3.71-3.88 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.41-4.53 (2H, m),

4.62 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.79 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.26 (1H, br.s), 6.43 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.45 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 576 $(M + H)^+$

Ejemplo 19: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(metoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan -1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 19)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, del Ejemplo 12, O-clorhidrato de hidroxilamina metilo se utilizó para un procedimiento similar que en el Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.13-1.35 (2H, m), 1.57-1.76 (2H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.91 - 3.07 (2H, m) 3.9 a 3.16 (1H, m) 3.54 (3H, s), 3.79 (3H, s) 3.78-3.88 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.62 (1H, dt, J = 8.1, 8.1 Hz), 4.78 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.22 (1H, br.s), 6.43 (1H, dd, J = 1.2, 8.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.45 (1H, d, J = 8.1 Hz).

MS: 546 $(M + H)^+$

Ejemplo 20: ácido 2-amino-4-{(1R)-1-[({(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi) imino] -1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] butil} benzoico (Compuesto 20)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, del Ejemplo 12, O-clorhidrato de hidroxilamina (2,2,2-trifluoroetilo)se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11-1.36 (2H, m), 1.55-1.79 (2H, m), 2.66 (1H, dd, J = 8.7, 14.2Hz), 2.96 (1H, dd, J = 5.1, 14.2Hz), 3.1 a 3.11 (1H, m), 3.11 -3.20 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.81 a 3.91 (1H, m), 4.34 (2H, q, J = 9.1Hz), 4.55 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.62 (1H , dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.78 (1H, d, J = 16.4Hz), 6.39-6.49 (2H, m), 6.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.43 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 614 $(M + H)^+$

Ejemplo 21: ter-butilo-2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(dimetilhidrazono)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoato de metilo (compuesto 21)

Paso (1): Para el compuesto S25 (80 mg) en un tetrahidrofurano (1 ml) y 2-propanol (2 ml), N, N-dimetil hidracina (15 1) y acetato de mercurio (60 mg) se añadieron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Además, se añadió acetato de mercurio (12 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró para obtener

4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(dimetilhidrazon)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 21a) como un producto bruto (36 mg).

Paso (2): El compuesto producto bruto 21a obtenido en el Paso (1) (35 mg) se disolvió en ácido acético (2 ml), se añadió polvo de zinc (160 mg) a la solución, a continuación, la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. Los materiales insolubles se separaron por filtración, el filtrado se concentró. Entonces se agregó solución de acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado al residuo y la solución fue separada. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (NH_2 gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/4) y la cromatografía de capa fina preparativa (NH_2 gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/2) para obtener el compuesto del título (28 mg).

Ejemplo 22: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-{5-cloro-2-metoxibencil)-3-(dimethylhydrazono)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 22)

Para el compuesto 21 (16 mg), se añadió solución de ácido clorhídrico 1 M en ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Para la solución de reacción, tolueno (5 ml) y se añadió el precipitado sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (12.7 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14-1.40 (2H, m), 1.58-1.82 (2H, m), 2.48 (6H, s), 2.69 (1H , dd,

J = 9.1, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.5, 14.4 Hz), 3.24 a 3.43 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.89 - 4.03 (1H, m), 4.66 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.94 (1H, d, J = 17.5Hz), 5.10 (1H, d, J = 17.5Hz), 6.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6,67 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.24 a 9.34 (2H, m), 11.02 (1H, br.s).

MS: 559 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 27: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S27)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S20 se utiliza para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título (compuesto S27).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.58 (9H, s), 1.75-1.94 (2H, m), 2.38 (1H, dd, J = 9.5, 13.7Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.1, 13.7Hz), 3.11 a 3.29 (2H, m), 3.29-3.42 (1H, m), 3.66 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.79-4.91 (2H, m), 4.94 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.09 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.57 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.09 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.49 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 740 $(M + H)^+$

Ejemplo 23: ácido 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) ácido propil] benzoico (compuesto 23)

Paso (1): Para el compuesto S27 (102 mg) en un tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (2 ml), O - clorhidrato de hidroxilamina etilo (20 mg), trietilamina (29 l) y acetato de mercurio (53 mg) se añadieron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a est a temperatura durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró, a continuación, el filtrado se concentró para obtener 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metilo ter-butilo (compuesto 23a) como un producto bruto (88 mg).

Paso (2): Para el producto compuesto bruto 23a obtenido en el paso (1) (86 mg), anisol (0.15 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol/ ácido acético = 40/40/1/0.1) para obtener el compuesto del título (31 mg).

^{1}H-NMR (CDC_{13}) δ0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.79 a 1.93 (2H, m), 2.62 (1H, m), 3.07- 3.31 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.89-4.07 (2H, m), 4.12 (1H, d, J = 16.4Hz), 4,84 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 5.21 (1H, d, J = 16.4Hz), 5.30 (1H, br.s), 6.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.60 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 531 $(M + H)^+$

Ejemplo 24: ácido 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} benzoico (Compuesto 24)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, en el Ejemplo 23, O-clorhidrato de hidroxilamina (3,5-difluorofenilo) se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.70 a 1.89 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 9.1, 14.3 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.9, 14.3 Hz), 3.14 - 3.26 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 a 3.99 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.76 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.88 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.63-6.81 (3H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.50 (1H, d, J = 7.3 Hz), 12.87 (1H, br.s).

MS: 615 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 28: 5-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-2-carboxilato de furano ter-butílico (compuesto S28)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S4, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S85 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, 5-[(1R)-1-aminopropil]-2-furano carboxilado-tartrato de ter-butilo, se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener carboxilato de 5-

[(1R)-1-isocianatopropil]-2-furano de metilo ter-butílico (compuesto S28a).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, la S28a compuesto fue utilizado para un procedimiento similar como en los Ejemplos de Referencia 20 y 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.49-1.60 (9H, s), 1.83-2.03 (2H, m), 2.36 (1H, dd, J = 9.5, 14.0 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 3.9, 14.0 Hz), 3.11 a 3.37 (3H, m), 3.66 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.89-5,12 (4H, m), 5.53 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.08 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 3.2Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.97 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 9.40 (1H, d, J = 8.1 Hz).

MS: 730 $(M + H)^+$

Ejemplo 25: ácido carboxílico de 5-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-2-furano (compuesto 25)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utilizó el compuesto S 28 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.74 a 1.93 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 9.1, 14.5 Hz), 2.98 (1H, dd , J = 4.9, 14.5 Hz), 3.9 a 3.25 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84-4.00 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.81-5.06 (2H, m),

6.48 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.81 - 6.96 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.3 a 7.9 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.19 a 7.31 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 13,16 (1H, br.s).

MS: 569 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 29: 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} benzoato de metilo de ter-butilo (compuesto S29)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el S4 compuesto, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S2 se utilizó para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 19 para obtener 4-[(1R)-1-isocianato etil] benzoato de ter-butilo (compuesto S29a).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, el compuesto de S9a fue utilizado para un procedimiento similar que en los Ejemplos de Referencia 20 y 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.52 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.58 (9H, s), 2.35 (1H, dd, J = 9.7, 13.8Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.1, 13.8Hz), 3.12 a 3.29 (2H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.67 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.89 (1H, d, J = 17.0Hz) , 4.95 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.4 a 5.16 (2H, m), 5.58 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.09 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 7.38 (2H, d , J = 8.5 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.46 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 726 $(M + H)^+$

Ejemplo 26: ácido 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} benzoico (Compuesto 26)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, el compuesto S29 se utiliza, y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, O-clorhidrato de hidroxilamina (4-fluorofenilo) se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DM80-d_6) δ1.45 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 8.7, 14.2Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 3.11 a 3.26 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 a 3.97 (1H, m), 4.66 (1H , d, J = 16.2 Hz), 4.84-5.01 (2H, m), 6.96 (1H, br.s), 6.99-7.13 (5H, m), 7.28 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.46 (1H, d, J = 7.3 Hz), 12.94 (1H, br.s).

MS: 583 $(M + H)^+$

Ejemplo 27: ácido 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} benzoico (Compuesto 27)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S29 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, O-(3,5-difluorofenil) clorhidrato de hidroxilamina se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.46 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 8.7, 14.2Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 3.15 a 3.25 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.87 a 4.00 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.84-5.02 (2H, m), 6.62 a 6.79 (3H, m),

7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, br.s), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 12.93 (1H, br.s).

MS: 601 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 30: 4-[(1R)-1-({[(6)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S30)

Para el compuesto S25b obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 en los pasos (1) y (2) (4.5 g) en una solución de tetrahidrofurano (90 ml), reactivo Belleau (1.82 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Además, el reactivo de Belleau (0.61 g) se añadió, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se añadió la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 3/7 a 2/3) para obtener el compuesto del título (3.5 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.22 a 1.45 (2H, m), 1.68 a 1.88 (2H, m), 2.48 (1H, dd, J = 9.3, 13.8Hz), 3.04-3.16 (2H, m), 3.17-3.35 (2H, m), 3.59 (6H, s), 3.74 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.94 (1H, dt, J = 6.9, 6.9 Hz), 4.98 (1H, d, J = 14.6Hz), 5.00 (1H, d, J = 14.6Hz), 5.08 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.32 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.05 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 7.68 (1H,

d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.57 (1H, d, J = 6,9 Hz)

MS: 799 $(M + H)^+$

Ejemplo 28: ácido 2-amino-4-((1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico sesquitosilato (Compuesto 28)

Paso (1): Para el compuesto S30 (2.9 g) en un tetrahidrofurano (60 ml) y metanol (60 ml), un clorhidrato de hidroxilamina de etilo (0.53 g), trietilamina (0.76 ml), y acetato de mercurio (1.39 g) se añadieron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos ya temperatura ambiente durante 2 horas. Para la solución de reacción, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo (0.18 g), trietilamina (0.25 ml), y acetato de mercurio (0.46 g) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, a continuación, el filtrado se concentró para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxi-imino)-7-oxo-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 28a) como un producto bruto (4.28 g).

Paso (2): Para el producto compuesto bruto 28a obtenido en el Paso (1) (4.28 g), se añadió ácido trifluoroacético (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, se añadió polvo de zinc (8.5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los materiales insolubles fueron filtrados y el filtrado se concentró. El

residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol/ácido acético = 15/15/1/0.1) para obtener 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1, 4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] ácido benzoico (compuesto 12).

Paso (3): El compuesto 12 obtenido en el paso (2) (503 mg) se disolvió en acetonitrilo (0.5 ml), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico en una solución de acetonitrilo (0.69M, 2 ml) se añadió a 60°C, a continuación, la mezcla se dejó enfriar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió a 0°C y se agitó durante 1.5 horas, a continuación, los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (535 mg) como cristales incoloros.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.17 a 1.39 (2H, m), 1.56-1.82 (2H, m), 2.29 (4.5H, s), 2.69 (1H, dd, J=9.3, 14.2Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.5, 14.2Hz), 3.14-3.40 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 a 4.05 (3H, m), 4.58-4.71 (1H, m), 4.71-4.89 (1H, m), 4.89-5.03 (1H, m), 6.47-6.57 (1H, m), 6.69 (1H, br.s), 7.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (3H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.47 (3H, d, J = 7.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.33 (1H, d, J = 7,7 Hz).

MS: 560 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 31: 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5 -cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil}-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S31)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S4, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S10 se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 19 para obtener 4-[(LR)-1-isocianatoetilo]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S31a).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, el compuesto S31a fue utilizado para un procedimiento similar a los Ejemplos 20 y 22 de referencia para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.51-1.56 (12H, m), 2.34 (1H, dd, J = 9.7, 13.8Hz), 3.10 (1H, dd, J = 4.5, 13.8Hz), 3.13 - 3.29 (2H, m), 3.32 a 3.47 (1H, m}, 3.68 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.87 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.93 a 5.19 (3H, m), 5.56 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.09 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz}, 7.61 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.6Hz), 9.50 (1H, d, J = 6.9 Hz).

MS: 771 $(M + H)^+$

Ejemplo 29: ácido 2-amino-4-{(LR)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} benzoico (compuesto 29)

Paso (1): Para el compuesto S31 (218 mg) en un tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (4 ml), O-(4-fluorofenil) clorhidrato de hidroxilamina (70 mg), trietilamina (59 l), y acetato de mercurio (110 mg) fueron añadidos sucesivamente

bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla fue agitado a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, a continuación, el filtrado se concentró para obtener 4-{(LR)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil}-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 29a) como un producto bruto.

Paso (2): Para el producto compuesto bruto 29a obtenido en el paso (1), anisol (0.31 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y luego polvo de zinc (440 mg) se añadió, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 20 minutos. Entonces los insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo = 4/1 to/2/1) para obtener el compuesto del título (98 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.39 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 9.1, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.5, 14.3 Hz), 3.11 a 3.26 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84-4.01 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.75 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 16.2Hz), 6.47 (1H, dd, J = 1.6, 8.3 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.95 (1H, s), 6.,98-7.14 (5H, m), 7.28 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.40 (1H, d, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 30: ácido 2-amino-4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi)imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} benzoico (Compuesto 30)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-(4-fluorofenil) clorhidrato de hidroxilamina, en el Ejemplo 29, O-(3,5-difluorofenil) clorhidrato de hidroxilamina fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo 29 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.39 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 9.3, 14.5 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.7, 14.5 Hz), 3.19 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84-4.03 (1H, m), 4.59-4.83 (2H, m), 4.93 (1H, d, J = 16.2Hz), 6.48 (1H, dd, J = 1.8, 8.2 Hz), 6.61-6.84 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.38 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 616 $(M + H)^+$

Ejemplo 31: ácido 2-amino-4-{(LR)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-[(piridin-2-iloxi) imino]-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} benzoico (compuesto 31)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-(4-fluorofenil) clorhidrato de hidroxilamina, en el Ejemplo 29, O-(piridin-2-il) clorhidrato de hidroxilamina se utilizó para un procedimiento similar al Ejemplo 29 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.39 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 8.5, 14.3 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 5.1, 14.3 Hz), 3.6 a 3.26 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.86-4.02 (1H, m), 4.62-4.85 (2H, m), 4.95 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 1.4, 8.3 Hz), 6.66 (1H, s), 6.90-7.08 (3H, m), 7.17 (1H, d, J

= 8.3 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.69-7.80 (1H, m), 8.13 (1H , dd, J = 2.0, 4.9 Hz), 9.38 (1H, d, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 32: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) etil] benzoico (compuesto 32)

En lugar del agente de reacción, es decir, O-(4-fluorofenil) clorhidrato de hidroxilamina, en el Ejemplo 29, O-fenil clorhidrato de hidroxilamina se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 29 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.39 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 8.9, 14.1Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.7, 14.1Hz), 3.09- 3.25 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85-4.01 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.74 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 16.4Hz), 6.47 (1H, dd, J = 1.7, 8.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.84-6.97 (2H, m), 7.00 a 7.07 (3H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.40 (1H, d, J = 7.3 Hz)

MS: 580 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 32: 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-4-metil-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S32)

En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 20, se utiliza el compuesto S17 y en lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, fue utilizado el compuesto S25a para un

procedimiento similar que en los Ejemplos de Referencia 20 y 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.46 (2H, m), 1.56 (9H, s), 1.68-1,91 (2H, m), 2.63 (1H, dd, J = 7.7, 14.0 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 5.5, 14.0 Hz), 3,.35 (3H, s), 3.42-3.49 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.78-3.90 (4H, m), 4.59 (1H, d, J = 17.7Hz), 4.94 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 5.92 (1H, d, J = 17.7Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.6, 8,7 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.45 (1H, d, J = 7.3 Hz)

MS: 633 $(M + H)^+$

Ejemplo 33: ácido 2-amino-4-[(LR)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-4-metil-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 33)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S25, del Ejemplo 12, el compuesto S32 fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.17-1.33 (2H, m), 1.56 - 1.78 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.62-2.76 (2H, m), 2.88-3.05 (2H, m), 3.61-3.74 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.82 a 3.95 (2H, m), 4.20 (1H, d, J = 19.1Hz), 4.60 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 5.90 (1H, d, J = 19.1Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.64 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.52 (1H, d, J = 7.7 Hz)

MS: 574 $(M + H)^+$

Ejemplo 34: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(metoxiimino)-4-metil-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (Compuesto 34)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S25, del Ejemplo 12, se utiliza el compuesto S32 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, O-clorhidrato de hidroxilamina metilo fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23 (2H, dt, J = 8.7, 15.9 Hz), 1.57-1.78 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.63-2.78 (2H, m), 2.90 a 3.06 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.66 a 3.75 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 18.9Hz) , 4.60 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 5.89 (1H, d, J = 18.9Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.63 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.51 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 560 $(M + H)^+$

Ejemplo 35: clorhidrato de ácido 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoico (compuesto 35)

Para la 28a compuesto obtenido en el Ejemplo 28, Paso (1) (300 mg), anisol (0.395 ml) y ácido clorhídrico 4M en solución de acetato de etilo (3 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (214 mg) como cristales incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.09 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.20 a 1.43 (2H, m), 1.66-1.89 (2H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 3.12 a 3.21 (2H, m), 3.75-3.89 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.60 (1H, d, J = 17.0Hz), 4.79 (1H, d, J = 17.0Hz), 4.89 (1H, dt, J = 7.3, 7,3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.42 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 590 $(M + H)^+$

Ejemplo 36: solvato de ácido acético de ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(3Z,6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (Compuesto 36)

Para el compuesto 35 (874 mg) en un acetato de etilo (2.7 ml) y ácido acético (1.4 ml) de suspensión, polvo de zinc fue añadido bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 4 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró por un filtro de vidrio se extendió con Celite ® y aún más el residuo se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado y los lavados se combinaron, a continuación, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarinstantánea para obtener ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 12) (698 mg).

Para el compuesto 12 (558 mg) obtenido de este modo, ácido acético (1.1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces el agua (2.75 ml) se añadió, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Además, ácido acético/agua (2/5, 2.5 ml) se añadió, y la mezcla se agitó durante 15 minutos, a continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (543 mg) como cristales color amarillo claro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.14-1.35 (2H, m); 1.55-1.77 (2H, m); 2.66 (1H, dd, J = 8.9, 14.6Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.9, 14.6Hz), 2.98-3.07 (1H, m); 3.8 a 3.19 (1H, m); 3.70 a 3.92 (6H, m), 4.48 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.62 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.79 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.14 (1H, s); 6.44 (1H, dd, J = 1.6, 8.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.46 (1H, d, J = 7.7 Hz)

MS: 560 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 33: 5-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-2-tiofeno carboxilato de ter-butilo (Compuesto S33)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S4, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S90 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, 5-(1-aminopropil)-2-tiofeno carboxilato de ter-butilo fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de

Referencia 19 para obtener 5-(1-isocianatopropil)-2-tiofeno carboxilato de ter-butilo (compuesto S33a).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, el compuesto S33a fue utilizado para un procedimiento similar al de Ejemplo de Referencia 20 para obtener 5-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-2-carboxilato tiofeno de ter-butilo (compuesto S33b) y 5-((1S)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-2-tiofeno carboxilato de ter-butilo (compuesto S33c).

Paso (3): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, la S33b compuesto fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1.85 a 2.01 (2H, m), 2.36 (1H, dd, J = 9.7, 13.8Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.1, 13.8Hz), 3.12-3.42 (3H, m}, 3.67 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3,86 (3H, s}, 4.86 a 5,18 (4H, m), 5.57 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.09 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 0.8, 3.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 3.9 Hz), 9.44 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 746 $(M + H)^+$

Ejemplo 37: ácido 5-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 37)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, el compuesto S33 se utiliza, y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo se utilizó para una reacción similar a la del Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.82-1.96 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 8.9, 14.2Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.5, 14.2Hz), 3.11 a 3.26 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 a 3.99 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.94 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.01 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 6.84-6.97 (2H, m), 6.98-7.12 (4H, m), 7.19 a 7.31 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 3.7 Hz), 9.48 (1H, d, J = 7.7 Hz), 12.82 (1H, br.s).

MS: 585 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 34: 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil) -1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino propil]}-2-fluorbenzoato de ter-butilo (compuesto S34)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S4, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S81 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, 4-(1-aminopropil)-2-fluorbenzoato clorhidrato de ter-butilo, se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener 4-(1-isocianatopropil)-2-fluorbenzoato de ter-butilo (compuesto S34a).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, la S34a compuesto se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 20 para obtener 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino propil]}-2-fluorbenzoato de ter-butilo (compuesto S34B) y 4-{(1S)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino propil]}-2-fluorbenzoato de ter-butilo (compuesto S34c).

Paso (3): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S34b se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.57-1.62 (9H, m), 1.72-1.91 (2H, m), 2.37 (1H, dd, J = 9.7, 13.8Hz), 3.10 (1H, dd, J = 4.1, 13.8 Hz), 3.13 a 3.30 (2H, m), 3.31-3.47 (1H, m), 3.67 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.75-4.91 (2H, m), 4.95 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.08 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.58 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.09 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.7Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 1.4, 11.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 7.82 (1H, t, J = 8.0Hz), 9.50 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 758 $(M + H)^+$

Ejemplo 38: ácido 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1, 4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil}-2-fluorobenzoico (compuesto 38)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, el compuesto S34 fue utilizado y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (4-fluorofenilo) se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.72-1.89 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 9.1, 14.1Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.9, 14.1Hz), 3.12 a 3.25 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.84-4.00 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.75 (1H, dt, J = 7.1, 7.1Hz), 4.87 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.95 (1H, s), 6.98 a 7.14 (5H, m), 7.19 a 7.32 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.83 (1H, t, J = 7.7 Hz), 9.47 (1H, d, J = 7.1 Hz), 13.14 (1H, Br.s).

MS: 615 $(M + H)^+$

Ejemplo 39: ácido 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il) carbonil} amino) propil)-2-fluorobenzoico (compuesto 39)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S34, y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.72-1.87 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 9.1, 14.3 Hz), 3.01 (1H, dd,

J = 4.9, 14.3 Hz), 3.11 a 3.24 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.85 a 3.98 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.75 (1H, dt, J = 7.3 , 7.3 Hz), 4.88 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.81-6.96 (2H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.18-7.33 (5H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.82 (1H, t, J = 7.9 Hz), 9.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 13.20 (1H, br.s).

MS: 597 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 35: (4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino) etil} fenil) acetato de ter-butilo (compuesto S35)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S4, del Ejemplo de Referencia 19, [4-(1-aminoetil) fenil) acetato de etilo de ter-butilo fue utilizado para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener [4-(1-isocianatoetilo) fenil] acetato de etilo de ter-butilo (compuesto S35a).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, la S35a compuesto fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de referencia 20 para obtener (4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} fenil) acetato de ter-butilo (S35b compuesto) y (4-{(LS)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4 -diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} fenil) acetato de ter-butil o (compuesto S35c).

Paso (3): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S35b se utilizó para una reacción similar como en

el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) y 1.44 (9H, s), 1.51 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.34 (1H, dd, J = 9.7, 13.8Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.1, 13.8Hz), 3.11 a 3.27 (2H, m), 3.29 a 3.39 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.66 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.87 (1H, d, J = 17.0Hz), 4.94 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.02 a 5.14 (2H, m), 5.61 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.08 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 7.21 a 7.25 (2H, m), 7.27 a 7.31 (2H, m), 9.38 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 740 $(M + H)^+$

Ejemplo 40: ácido (4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} fenil) acético (Compuesto 40)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S35 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (4-fluorofenilo) se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) y 1.43 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 9.1, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.5, 14.4 Hz), 3.12 a 3.25 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.85-3.96 (1H , m), 4.64 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.82-4.98 (2H, m), 6.95 (1H, br.s), 6.98 a 7.13 (5H, m), 7.19 a 7.24 (2H, m), 7.24-7.30 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.42 (1H, d, J = 7.3 Hz), 12.41 (1H, br.s).

MS: 597 $(M + H)^+$

Ejemplo 41: ácido (4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} fenil) acético (Compuesto 41)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, el compuesto S35 se utilizó, y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (3,5-difluorofenilo) se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ1.43 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 8.9, 14.2Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 3.13 a 3.24 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.85-3.98 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.80-4.98 (2H, m), 6.64-6.80 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (1H, s), 7.19 a 7.25 (2H, m), 7.25 a 7.31 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.40 (1H, d, J = 7.7 Hz), 12.27 (1H, br.s).

M8: 615 $(M + H)^+$

Ejemplo 42: ácido (4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-[(piridin-2-iloxi) imino]-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} fenil) acético (compuesto 42)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utilizó el compuesto S35, y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (piridin-2-ilo) se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ1.44 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 8.5, 14.6Hz), 2.97 (1H, dd, J = 5.3, 14.6Hz), 3.11 a 3.30 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 a 3.99

148
147

(1H, m), 4.68 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.88 (1H, dq, J = 7.1, 7.1 Hz), 4.96 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.96 a 7.03 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.15-7.20 (1H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.25 a 7.31 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 2.0, 7.1, 8,3 Hz), 8.15 (1H, ddd, J = 0.8, 2.0, 4.9 Hz), 9.42 (1H, d, J = 7.1 Hz), 12.34 (1H, br.s)

MS: 580 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 36: (4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} -2-(benciloxi) benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S36)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S4, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S13 fue utilizado para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener 4-(1-isocianatopropil)-2-benciloxibenzoato de ter-butilo (compuesto S36a).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, el compuesto S36a fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de referencia 20 para obtener 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-methoxybenzy1)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino propil]}-2-benciloxibenzoato de ter-butilo (compuesto S36b) y 4-{(1S)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil}-2-benciloxibenzoato de ter-butilo (compuesto S36c).

Paso (3): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el

compuesto S36b se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.85 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.51 (9H, s), 1.69-1.88 (2H, m), 2.35 (1H, dd, J = 9.7, 13.8Hz), 3.05-3.28 (3H, m), 3.32-3.45 (1H, m), 3.66 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.74 a 4.87 (2H, m), 4.92 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.5 a 5.21 (3H, m), 5.61 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.09 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.7 Hz), 9.42 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 846 $(M + H)^+$

Ejemplo 43: ácido 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1, 4-diazepan-1-il} carbonil) amino propil]}-2-hidroxibenzoico (compuesto 43)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S36 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (4-fluorofenilo) se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.69-1.85 (1H, m), 2.72 (1H, dd, J = 9.1, 14.2Hz), 3.00 (1H, dd , J = 4.1, 14.2Hz), 3.15 a 3.23 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.85 a 3.98 (1H, m), 4.58-4.73 (2H, m), 4.91 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.77 (2H, br.s), 6.95 (1H, br.s), 6.99-7.14 (5H, m), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.47 (1H, d, J = 7.7 Hz).

150
149

MS: 613 $(M + H)^+$

Ejemplo 44: ácido 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino propil]}-2-hidroxibenzoico (compuesto 44)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S36 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (3,5 - difluorofenilo) se usa para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.76 (2H, s), 2.71 (1H, dd, J = 9.1, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.7, 14.0 Hz), 3.16 a 3.23 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 a 3.98 (1H, m), 4.66 (1H, s), 4.91 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.61- 6.81 (5H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.69 (1H, br.s), 9.44 (1H, d, J = 8.1 Hz).

MS: 631 (M + H)+

Ejemplo de Referencia 37: (4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil) -1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} -2-(benciloxi) benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S37)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el S4 compuesto, del Ejemplo de Referencia 19, fue utilizado el compuesto S12 para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener 4-(1-isocianatoetilo)-2-benciloxibenzoato dfe ter-butilo (compuesto S37A).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, la compuesto S37A fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 20 para obtener 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil}-2-benciloxibenzoato de ter-butilo (compuesto S37b) y 4-{(1S)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino-etil]}-2-benciloxibenzoato de ter-butilo (compuesto S37c).

Paso (3): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, la S37b compuesto se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (CDCl3) δ1.47 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.50 (9H, s), 2.35 (1H, dd, J = 10.1, 14.0 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 4.3, 14.0 Hz), 3.12 a 3.28 (2H, m), 3.31-3.43 (1H, m), 3.66 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.87 (1H, d, J = 17.0Hz), 4.96 (1H, d, J = 14.2Hz), 4.99-5.19 (4H, m), 5.58 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.08 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.91-6.98 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.7 Hz), 9.38 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 832 (M + H) +

Ejemplo 45: 2-hidroxibenzoato de 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etilo} (compuesto 45)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utilizó el compuesto S37 y

en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (4-fluorofenilo) se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 14.4 Hz 9.1I), 2.99 (1ALT ddI J = 14.4 Hz), 3.11 a 3.24 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.85 a 3.98 (1H, m), 4.66 (1H, d , J = 16.2 Hz), 4.77 a 4.98 (2H, m), 6.80 (2H, br.s), 6.95 (1H, br.s), 6.98 a 7.14 (5H, m), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (1H, br.s), 9.41 (1H, d, J = 7.3 Hz)

MS: 599 $(M + H)^+$

Ejemplo 46: ácido 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi)imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil}-2-hidroxibenzoico (compuesto 46)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utilizó el compuesto S37 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (3,5-difluorofenilo)se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 14.0 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 14.0 Hz), 3.15 a 3.23 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 a 3.99 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.79-4.98 (2H, m), 6.64-6.89 (5H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (1H, br.s), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72 (1H, br.s), 9.39 (1H, d, J = 6.9 Hz).

MS: 617 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 38: 5-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} -2-(benciloxi) benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S38)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el S4 compuesto, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S89 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, 5-(1 -aminopropil)-2-benciloxibenzoato clorhidrato de ter-butilo, se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener 5-(1-isocianatopropil)-2-benciloxibenzoato de ter-butilo (compuesto S38a).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, el compuesto S38a fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 20 para obtener 5-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil}-2-benciloxibenzoato de ter-butilo (compuesto S38b) y 5-{(1S)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil}-2-benciloxibenzoato de ter-butilo (compuesto S38c).

Paso (3): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S38b se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.51 (9H, s), 1.72- 1.94 (2H, m), 2.34 (1H, dd, J = 9.7, 13.8Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.1, 13.8Hz), 3.11 a 3.28 (2H, m), 3.28-3.43 (1H, m), 3.65 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.71 a

4.98 (3H, m), 05.05 a 05.16 (3H, m), 5.60 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.08 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.27-7.42 (4H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.39 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 846 $(M + H)^+$

Ejemplo 47: ácido 5-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil}-2-hidroxibenzoico (compuesto 47)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, el compuesto S38 se utiliza y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- hidroxilamina hidrocloruro fenilo se utiliza para una reacción similar a la del Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

1H-RMN (DMSO-d_6) δ0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63-1.89 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 9.3, 14.2Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 3.8 a 3.24 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.83-3.99 (1H, m), 4.55-4.71 (2H, m), 4.91 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.84 a 6.96 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.05 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.18 a 7.31 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.42 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 595 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 39: 2-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil) -1,4-diazepan-1- il] carbonil} amino) propil] isonicotinato de ter-butilo (compuesto S39)

Paso (1): Para el compuesto S105 se describe en el documento WO 06 -059801A, es decir, 2-[(1R)-1-aminopropil] isonicotinato D-tartrato de ter-butilo (157 mg) en una N,N-dimetilformamida (1.5 ml), trietilamina (0.113 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 5 minutos. A la solución de reacción, se le agregó el compuesto S141C descrito en el documento WO 06 -059801A, es decir, (6R)-2-clorofenil 6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepano-1-carboxilato (250 mg) y 4-dimetilaminopiridina (49 mg) y la mezcla se agitó a 0°C durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, a continuación, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/2) para obtener 2-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] isonicotinato de ter-butilo (compuesto S39A) (210 mg).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S39A se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.61 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.39 (1H, dd, J = 9.9, 14.0 Hz), 3.05 a

3.31 (3H, m), 3.31 a 3.45 (1H, m), 3.67 (0.6 H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.80-4.98 (2H, m), 5.05 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 5.13 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.60 (1H, d, J = 17.5Hz), 6.09 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 1.6, 4.9 Hz), 7.73 (1H, s), 8.71 (1H, dd, J = 0.8, 4.9 Hz), 9.80 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 741 $(M + H)^+$

Ejemplo 48: ácido 2-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il carbonil]} amino) ácido propil] isonicotínico (compuesto 48)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utilizó el compuesto S39 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo se utilizó un procedimiento similar al del Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (OM8O-d_6) δ0.79 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.77-1.89 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 8.9, 14.1Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.7; 14.1Hz), 3.12 a 3.25 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.84 a 3.99 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.89-5.02 (2H, m), 6.85 a 6.96 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.3 - 7.9 (2H, m), 7.21-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 1.6, 4.9 Hz), 7.81 (1H, br.s), 8.76 (1H, dd, J = 0.8, 4.9 Hz), 9.78 (1H, d, J = 7.7 Hz), 13.69 (1H, br.s).

MS: 580 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 40: 5-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil) -1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] nicotinato de terbutilo (compuesto S40)

En lugar del material de partida, es decir, ácido 2-[(1R)-1-aminopropil]-isonicotinato D-tartrato terbutílico, del Ejemplo de Referencia 39, el compuesto S103 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, el 5-[(1R)-1-aminopropil]-nicotinato D-tartrato fue utilizado para una reacción similar que en el Ejemplo de Referencia 39 para obtener el compuesto del título.

MS: 741 $(M + H)^+$

Ejemplo 49: ácido 5-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] ácido nicotínico (compuesto 49)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S40 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- hidroxilamina hidrocloruro fenilo se utiliza para una reacción similar a la del Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.72-1.99 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 9.1, 14.3 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.9, 14.3 Hz), 3.12 a 3.23 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.84 a 4.04 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.71-4.95 (2H, m), 6.79-6.96 (2H, m), 6.96-7.08 (3H, m), 7.16 - 7.31 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.22 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.50 (1H, d, J = 6.9 Hz), 13.51 (1H, br.s).

MS: 580 $(M + H)^+$

158
157

Ejemplo de Referencia 41: 6-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] nicotinato de ter-butilo (compuesto S41)

En lugar del material de partida, es decir, ácido 2-[(LR)-L-aminopropil]-isonicotinato D-tartrato ter-butílico del Ejemplo de Referencia 39, el compuesto S106 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, 6-[(LR)-1-aminopropil] nicotinato D-tartrato de ter-butilo, se utilizó para una reacción similar a la del Ejemplo de Referencia 39 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.59 (9H, s), 1.82-2.01 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J = 9.7, 14.2Hz), 3.03 a 3.19 (1H, m), 3.19-3.43 (3H, m), 3.67 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.83 a 4.96 (2H, m), 4.96 a 5.15 (2H, m), 5.58 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.09 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 2.0, 8.1 Hz), 9.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, d, J = 6.9 Hz).

M8: 741 $(M + H)^+$

Ejemplo 50: ácido 6-[(LR)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] nicotínico (compuesto 51)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, el compuesto S41 como se utiliza, y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, se utilizó O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.88-2.06 (2H, m), 2.66 (1H, dd, J = 8.3, 13.9Hz), 3.24 (1H, dd, J = 4.9, 13.9Hz), 3.28 a 3.40 (1H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.25 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.01 (1H, dt, J = 6.9, 6.9 Hz), 5.40 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.55 (1H, br.s), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.94 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.04-7.31 (6H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.28 (1H, s), 9.86 (1H, d, J = 6.9 Hz).

MS: 580 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 42: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) etil] benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S42)

En lugar del material de partida, es decir, ácido 2-[(1R)-1-aminopropil]-isonicotinato D-tartrato ter-butílico, del Ejemplo de Referencia 39, el compuesto S2 se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 39 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.52 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.56-1.61 (9H, m), 2.36 (1H, dd, J = 9.5, 13.9Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.1, 13.9Hz), 3.12 a 3.38 (3H, m), 3.67 (6H, s) 3.75 (3H, s) 3.86 (3H, s), 4.79-5.21 (4H, m), 5.57 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.08 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.5, 8.6 Hz), 7.33 - 7.43 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.92-8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.45 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 726 $(M + H)^+$

Ejemplo 51: ácido 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) etílico del] benzoico (compuesto 51)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S42 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo se utilizó para una reacción similar a la del Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ1.46 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 9.1, 14.3 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.9, 14.3 Hz), 3.11-3.26 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.84-4.04 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.82-5.06 (2H, m), 6.79 a 6.96 (2H, m), 6.96-7.12 (3H, m), 7.19 a 7.31 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.45 (1H, d, J = 6.9 Hz), 12.85 (1H, br.s).

MS: 565 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 43: 2-amino-4-{[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil) -1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] metil} benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S43)

Paso (1): Para el compuesto S11 (306 mg) y el S141C compuesto descrito en el documento WO 06-059801A, es decir, 6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-1-carboxilato (6R)-2-clorofenílico (850 mg) en una solución de N, N-dimetilformamida (4 ml), 4-dimetilaminopiridina (169 mg) se añadió bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se

secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo = 2/1) para obtener 2-amino-4-{[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4 -diazepan-1-il} carbonil) amino] metil} benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S43a) (685 mg).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S43a fue utilizado para una reacción similar a la de referencia Ejemplo 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.57 (9H, s), 2.38 (1H, dd, J = 8.7, 13.7Hz), 3.04 (1H, dd, J = 3.7, 13.7Hz), 3.12-3.34 (3H, m), 3.65 (6H, s), 3.74 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.92-5.13 (3H, m), 5.53 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.72 (2H, br.s), 6.07 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.58 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9.34 (1H, t, J = 5 7 Hz).

MS: 727 $(M + H)^+$

Ejemplo 52: ácido 2-amino-4-{[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] metil} benzoico (compuesto 52)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utilizó el compuestos S43 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (4-fluorofenilo)se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ2.68 (1H, dd, J = 8.1, 14.0 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.9, 14.0 Hz), 3.7 a 3.24 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3.86-4.04 (1H, m), 4.21 a 4,38 (2H, m), 4.70 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.98 (1H, d, J = 16.4Hz), 6.43 (1H, dd, J = 1.4, 8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.96 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.3 a 7.12 (4H, m), 7.27 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.37 (1H, t, J = 5.9 Hz).

MS: 584 $(M + H)^+$

Ejemplo 53: ácido 2-amino-4-{[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] metil} benzoico (Compuesto 53)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S43 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O-clorhidrato de hidroxilamina (3,5-difluorofenilo) se utilizó para una reacción similar que en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ2.68 (1H, dd, J = 8.7, 14.3 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 5.3, 14.3 Hz), 3.10 - 3.27 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85-4.05 (1H, m), 4.22-4.40 (2H, m), 4.73 (1H, d, J = 16.8Hz), 4.97 (1H, d, J = 16.8Hz), 6.43 (1H, dd, J = 1.4, 8.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.66-6.83 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.11 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.36 (1H, t, J = 5.9 Hz).

MS: 602 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 44: (2R)-2-({[(6R)-6-(5 -cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil) -1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butanoato de ter-butilo (compuesto S44)

En lugar del material de partida, es decir, del ácido 2-[(1R)-1-aminopropil]-isonicotinato D-tartrato ter-butílico, del Ejemplo de Referencia 39, (2R)-2-aminobutanoato clorhidrato de ter-butilo se utiliza para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 39 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48 (9H, s), 1.73-1.96 (2H, m), 2.34 (1H, dd, J = 9.7, 13.8Hz), 3.04-3.30 (3H, m), 3.36 (1H, m), 3.68 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.39 - 4.49 (1H, m), 4.85-4.97 (2H, m), 5.11 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.61 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.09 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 9.48 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 664 $(M + H)^+$

Ejemplo 54: ácido (2R)-2-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il carbonil] amino}) butanoico (compuesto 54)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S44 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- hidroxilamina hidrocloruro fenilo se utiliza para una reacción similar a la del Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.80 a 2.08 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J = 8.9, 14.0Hz), 3.23 (1H, dd, J = 4.9, 14.0 Hz), 3.27-3.35 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 3.69 a

3.81 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.30 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.43-4.55 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.54 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.94 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.9 a 7.17 (3H, m), 7.18 a 7.28 (3H, m), 9.52 (1H, d, J = 6.9 Hz).

MS: 503 $(M + H)^+$

Ejemplo 55: (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-N-[(1R)-1-(metilcarbamoil) propil]-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4 -diazepan-1-carboxamida (compuesto 55)

Para el compuesto 54 (70 mg) en un cloruro de metileno (3 ml), dimetilamina en una solución de metanol (2 M, 0.14 ml), trietilamina (0.291 ml) y fosfonato propilo anhídrido (T3P) (50% solución de acetato de etilo, 0.21 ml) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separa por destilación y el residuo se diluyó con acetato de etilo. Después, la mezcla resultante se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo = 9/1 a 1/1) para obtener el compuesto del título (42.5 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.79 (2H, m), 2.60 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.68 (IH, dd, J = 8.5, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.9, 14.4 Hz), 3.8 a 3.26 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.87 a 4.04 (1H, m), 4.21 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.68 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.96 (1H, d, J = 16.4Hz), 6.80-6.96 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.4 a

7.13 (2H, m), 7.18-7.31 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.06 (1H, dt, J = 4.5 Hz), 9.40 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 516 $(M + H)^+$

Ejemplo 56; (6R)-N-[(1R)-1-carbamoilpropil]-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxi-imino)-1,4-diazepan-1-carboxamida (compuesto 56)

Para el compuesto 54 (114 mg) en un cloruro de metileno (2 ml), carbonildiimidazol (45 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0°C, luego se añadió solución acuosa de amoníaco 28% (2 ml) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con cloroformo y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 1M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo = 7/3 a 1/2) para obtener el compuesto del título (40 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.58-1,79 (2H, m), 2.68 (1H, dd, J = 8.9, 14.3 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.7, 14.3 Hz), 3.7 a 3.26 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3.85-4.02 (1H, m), 4.24 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.68 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.97 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.04-7.11 {2H, m), 7.16 (1H, s), 7.19 a 7.31 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7.57 (1H, s), 9.40 (1H, d, J = 7.3 Hz)

MS: 502 (M + H)+

Ejemplo 57: (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibenzil)-N-[(1R)-1-(dimetilcarbamoil) propil]-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan- 1-carboxamida (compuesto 57)

En lugar del agente de reacción, es decir, metilamina en una solución de metanol, en el Ejemplo 55, en una solución de tetrahidrofurano de dimetilamina se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 55 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.46-1.85 (2H, m), 2.68 (1H, dd, J = 8.5, 14.4 Hz), 2.85 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J = 5.3, 14.4 Hz), 3.05 (3H, s), 3.10-3.27 {2H, m), 3.81 (3H, s), 3.86-4.03 {1H, m), 4.68 (1H, d, J = 16.0Hz), 4.74 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.97 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.84-6.96 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.4 a 7.11 (2H, m), 7.19-7.31 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.46 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 530 $(M + H)^+$

Ejemplo 58: (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-N-[(1R)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil) propil]-1,4-diazepan-1-carboxamida (compuesto 58)

En lugar del agente de reacción, es decir, metilamina en una solución de metanol, en el Ejemplo 55, se utilizó monohidrato de 1H-tetrazol-5-amina para una reacción similar al Ejemplo 55 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.66 a 1.96 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 8.9, 14.5 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 5.1, 14.5 Hz), 3.9 a 3.26 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.87-4.09 (1H, m), 4.53 (1H, dt, J = 6.5, 6.5 Hz), 4.72 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.95 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.86 a 6.97 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.4 a 7.9 (2H, m), 7.17 - 7.32 (3H,

m), 7.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.53 (1H, d, J = 6.5 Hz), 12.24 (1H, br.s), 15.99 (1H, br.s)

MS: 570 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 45: 6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de (6R)-2-clorofenilo (Compuesto S45)

Para el compuesto S141C descrito en el documento WO 06-059801A, es decir, 6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6 trimetoxibencil)-1,4 - diazepan-1-carboxilato de (6R)-2-clorofenil (996 mg), anisol (1,75 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. La solución de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a vacío. Esta operación se repitió dos veces y anisol excesivo se separó por destilación a presión reducida de una bomba de vacío. Al residuo, acetato de etilo se añadió. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (396 mg). Además, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 2/1 a 1/3) para obtener el compuesto del título (198 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ2.63 (1H, dd, J = 8.9, 14.2Hz), 3.26 a 3.41 (2H, m), 3.48 (1H, t, J = 12.4Hz), 3.58-3.72 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.40 (1H, d, J = 17.9 Hz), 5.07 (1H, d, J = 17.9 Hz), 5.91 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.19-7.36 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz).

MS: 437 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 46: 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5 -cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S46)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, 2-[(1R)-1-aminopropil]-D-isonicotinato tartrato de ter-butilo, del Ejemplo de Referencia 39, se utilizó el compuesto S2 y en lugar de 6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1- carboxilato de (6R)-2-clorofenilo, se utilizó el compuesto S45 para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 39 para obtener 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1 ,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} ácido benzoico de ter-butilo (compuesto S46a).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, el Ejemplo de Referencia 22, se utilizó el compuesto S46a para una reacción similar al del Ejemplo de referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.53 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.58 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J = 8.5, 13.9Hz), 3.20 (1H, dd, J = 5.1, 13.9 Hz), 3.33-3.49 (2H, m), 3.69-3.87 (4H, m), 4.38 (1H, d, J = 17.9 Hz), 5.05 (1H, dq, J = 6.9, 6.9 Hz), 5.92 (1H, d, J = 17.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, br.s), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.37 (1H, d, J = 6.9 Hz).

MS: 490 $(M-tBu)^+$

Ejemplo 59: ácido 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3-fluorofenoxi) imino)-7-oxo-1,4 -diazepan-1-il} carbonil) amino] etil} benzoico (Compuesto 59)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, fue utilizado el compuesto S46 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina isopropilo, se utilizó O-clorhidrato de hidroxilamina (3-fluorofenilo) para una raction similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ1.46 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 8.9, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.5, 14.4 Hz), 3.10-3.27 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.83 a 4.02 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.82-5.06 (2H, m), 6.67-6.77 (1H, m), 6.81-6.92 (2H, m), 6.97-7.07 (2H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.44 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 583 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 47: 4-{[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] metil} benzoato de metilo ter-butílico (compuesto S47)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S11, del Ejemplo de Referencia 43, 4-(aminometil) benzoato de ter-butilo fue utilizado y en lugar de 6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de (6R)-2-clorofenilo, el compuesto S45 se utilizó para una reacción similar a la del Ejemplo de Referencia 43 para obtener 4-{[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] benzoato de metilo} terbutílico (S47a compuesto).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, se utilizó el compuesto S47a para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.59 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J = 8.1, 14.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5.7, 14.0 Hz), 3.28-3.54 (2H, m), 3.72-3.90 (4H, m), 4.4 (1H, d, J = 17.9 Hz), 4.48-4.64 (2H, m), 5.98 (1H, d, J = 17.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, br.s), 7.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.34 (1H, t, J = 5.5 Hz).

MS: 476 $(M-tBu)^+$

Ejemplo 60: ácido 4-{(({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] metil} benzoico (compuesto 60)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, se utilizó el compuesto S47, y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina isopropilo, O- clorhidrato de hidroxilamina (3-fluorofenilo)se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN ($DMSO-d_6$) δ2.68 (1H, dd, J = 8.1, 14.3 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 5.1, 14.3 Hz), 3.10 a 3.25 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.94 (1H, m), 4.43-4.54 (2H, m), 4.71 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.97 (1H, d, J = 16.4Hz), 6.66 a 6.77 (1H, RN), 6.81-6.92 (2H, m), 6.97 a 7.08 (2H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.46 (1H, t, J = 6.0 Hz).

MS: 569 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 48: 2-[(1R)-1 -({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(tioxo)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetil etílico (compuesto S48)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, 2-[(1R)-1-aminopropil]- isonicotinato D-tartrato de ter-butilo, del Ejemplo de Referencia 39, fue utilizado el compuesto S15 y en lugar de 6-(5-cloro-2-metoxibenzil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de (6R)-2-clorofenilo, el compuesto S45 se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 39 para obtener 2-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (Compuesto S48a).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, se utilizó el compuesto S48a para una reacción similar a la de Ejemplo de referencia 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.92-2.13 (2H, m), 2.57 (1H, dd, J = 8.5, 13.8Hz), 3.22 (1H, dd, J = 4.9, 13.8Hz), 3.35-3.47 (2H, m), 3.77-3.86 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.43 (1H, d, J = 17.9 Hz), 4.94 (2H, s), 5.11 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 5.87 (1H, d, J = 17.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.95 (1H, br.s), 8.26 (1H, s), 9.51 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 627 $(M + H)^+$

Ejemplo 61: ácido 2-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] -1,3-oxazol-4-carboxílico (Compuesto 61)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, el compuesto S48 fue utilizado y en lugar del agente de reacción, es decir, un clorhidrato de hidroxilamina de isopropilo, O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo se utilizó para una reacción similar a la del Ejemplo 1, Paso (1) para obtener 2-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-5-oxo-2-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-4-il] carbonil} amino) propil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (Compuesto 61a).

Paso (2): Para el compuesto 61a obtenido en el Paso (1) (90 mg) se disolvió en ácido acético (2 ml), polvo de zinc (180 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y luego se concentró el filtrado y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, cloroformo/metanol/ácido acético = 8/1/0.25) para obtener el compuesto del título (17.4 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.78-0.89 (3H, m), 1.90 (2H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 2.92 a 3.05 (1H, m), 3.15 a 3.22 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.86 a 5.00 (2H, m), 6.82 a 6.96 (2H, m), 6.97-7.10 (3H, m), 7.19-7.32 (3H, m), 7.35 (1H, s), 8.00 (1H, br.s), 9.56 (1H, d, J = 6.5 Hz).

MS: 570 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 49: (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-N-[(1R)-1-(3-terc-butoxiisooxazol-5-il) propil]-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-1-carboxamida (compuesto S49)

Paso (1): A la S141C compuesto descrito en el documento WO 06 -059801A, es decir, 6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de (6R)-2-clorofenilo (395 mg) en una solución de N, N-dimetilformamida (0.64 ml), el compuesto S94 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, clorhidrato de 1-(3-ter-butoxiisoxazol-5-il) propilamina (150 mg), 4-dimetilaminopiridina (78 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0.111 ml) se añadieron a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 horas. Para la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 50/50 a 35/65) para obtener (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-N-[(1R)-1-(3-ter-butoxi-isooxazol-5-il) propil] -3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-carboxamida (189 mg) (compuesto S49a) y (6R)-(5-cloro-2-metoxibencil)-N-[(1S)-1-(3-ter-butoxiisooxazol-5-il) propil] -3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-carboxamida (S49b compuesto).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, se utilizó el compuesto S49a para una reacción similar como en

el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 62: (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-N-[(1R)-1-(3-hidroxiisooxazol-5-il)propil]-7-oxo- 1,4-diazepan-1-carboxamida (compuesto 62)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S23, del Ejemplo 10, el compuesto S49 se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 10 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.78-1.88 (2H, m), 2.61 a 2.71 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 3.00-3.19 (2H, m), 3.76-3.90 (6H, m), 4.52 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.72-4.88 (2H, m), 5.91 (1H, s), 6.34 (1H, br.s), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.41 (1H , d, J = 8.1 Hz), 11.24 (1H, br.s).

MS: 494 $(M + H)^+$

Ejemplo 63: (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-N-[(1R)-1-(3-hidroxiisooxazol-5-il)propil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-carboxamida (compuesto 63)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S23, del Ejemplo 10, el compuesto S49 fue utilizado y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo se utiliza para una reacción similar a la del Ejemplo 10 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.75 a 1.88 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 9.6, 14.0 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.7, 14.0 Hz), 3.12 a 3.22 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.88 a

4.00 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.85 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.94 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.93 (1H, s), 6.83-6.95 (2H, m), 6.99-7.09 (3H, m), 7.22 a 7.31 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.41 (1H, d, J = 7.7 Hz), 11.24 (1H, s).

MS: 542 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 50: {4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5 -cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] fenil acetato} de ter-butilo (compuesto S50)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, clorhidrato de 1-(3-terc-butoxiisoxazol-5-il) propilamina, del Ejemplo de Referencia 49, el compuesto descrito en el S186. El documento WO 06-059801A, es decir, clorhidrato de [4-(1-aminopropil) fenil] acetato de ter-butilo fue utilizado para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 49 para obtener {4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] fenil acetato} de ter-butilo (compuesto S50a) y {4-[(1S)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3, 7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] fenil} acetato de ter-butilo (S50b compuesto).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, la S50a compuesto se utilizó para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 754 (M + H) +

Ejemplo 64: ácido {4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] fenil} acético (compuesto 64)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, el compuesto se utiliza S50, y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo se utilizó para una reacción similar a la del Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75 a 1.95 (2H, m), 2.64 (1H, dd, J = 8.9, 13.8Hz), 3.19 (1H, dd, J = 4.9, 13.8Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.64 (2H, s), 3.67-3.78 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.78 (1H, dt, J = 7.5, 7.5 Hz), 5.41 (1H, d, J = 16.0 Hz), 5.53 (1H, br.s), 6.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.10 - 7.17 (3H, m), 7.17 -7.34 (7H, m), 9.52 (1H, d, J = 7.5 Hz).

MS: 593 $(M + H)^+$

Ejemplo 65: ácido (4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(4-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1, 4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} fenil) acético (Compuesto 65)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S27, del Ejemplo 23, se utiliza el compuesto S50 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo, se utiliza O-clorhidrato de hidroxilamina (4-fluorofenilo) para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.67-1.88 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 9.7, 14.7Hz), 2.98 (1H, dd, J = 5.1, 14.7Hz), 3.10 a 3.26 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.80 (3H,

s), 3.83 a 3.97 (1H, m), 4.56 a 4.74 (2H, m), 4.91 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.94 (1H, s), 6.97-7.13 (5H, m), 7.18 a 7.25 (4H, m), 7.28 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.47 (1H, d, J = 7.7 Hz), 12.26 (1H, br.s).

MS: 611 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 51: 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) pentil] benzoato de ter-butilo (compuesto S51)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, clorhidrato de 1-(3-ter-butoxiisoxazol-5-il) propilamina, del Ejemplo de Referencia 49, se utilizó el compuesto S14 para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 49 para obtener 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) pentil] benzoato de metilo terbutílico (compuesto S51a) y 2-amino-4-[(1S)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) pentil] benzoato de metilo terbutílico (compuesto S51b).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, se utilizó el compuesto S51a para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 66: 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(metoxiimino)-7-oxo-1 ,4-diazepan -1-il] carbonil} amino) pentil] benzoico (compuesto 66)

En lugar del material de partida, es decir, el

compuesto S27, del Ejemplo 23, el SSL compuesto se utiliza,

y en lugar del agente de reacción, es decir, 0-etil clorhidrato de hidroxilamina, 0-metil clorhidrato de hidroxilamina se utilizó para una reacción similar al Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.05-1.32 (4H, m), 1.55-1.83 (2H, m), 2.66 (1H, dd, J = 8.5, 14.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 5.3, 14.4 Hz), 2.99-3.07 (1H, m), 3.8 a 3.18 (LH, m), 3.54 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.81-3.91 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.60 (1H, dt, J = 7.5, 7.5 Hz), 4.78 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.26 (1H, br.s), 6.44 (1H, dd, J = 1.4, 8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.45 (1H, d, J = 7.5 Hz).

MS: 560 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 52: 2-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil) -1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] -1,3-tiazol-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (S5 compuesto 2)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S4, del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto S16 fue utilizado para una reacción similar como en el Ejemplo de Referencia 19 para obtener (R)-2-(1-isocianatopropil) tiazol 4-carboxilato de etil-2,2,2-tricloroetilo (compuesto S52a).

Paso (2): En lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, del Ejemplo de Referencia 20, el compuesto S52a fue utilizado para un procedimiento similar a

los Ejemplos de referencia 20 y 22 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 67: ácido 2-[(1R)-L-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] -1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 67)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, el compuesto S52 fue utilizado y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina de (4 -fluorofenilo), O-clorhidrato de hidroxilamina de fenilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 29 para obtener 2-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etil-2,2,2-tricloroetilo (compuesto 67a) como un producto bruto.

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto 61a, del Ejemplo 61, Paso (2), el compuesto del producto bruto obtenido 67a en el paso (1) fue utilizado para un procedimiento similar al del Ejemplo 61, Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.89 (3H, br.s), 1.85-2.10 (2H, m), 2.65-2.77 (1H, m), 2.90-3.08 (1H, m), 3.13 a 3.26 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.85-4.00 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 17.9 Hz), 4.87 a 5.00 (1H, m), 5.06 (1H, br.s), 6.84-6.97 (2H, m), 6.98-7.10 (3H, m), 7.19 a 7.30 (3H, m), 7.36 (1H, br.s), 7.56 (1H, br.s), 9.60 (1H, d, J = 8.1 Hz).

MS: 586 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 53: (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-2-tioxo-1-(2,4,6 trimetoxibencil)-1,4-diazepan-5-ona (Compuesto S53)

Para el compuesto S140c descrito en el documento WO 06-059801A, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (2.2 g) en un tetrahidrofurano (80 ml), reactivo de Belleau (1.5 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado solución, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 35/65 a 1/99) para obtener el compuesto del título (1,69 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ2.23-2.34 (1H, m), 2.54 (1H, dd, J = 11.0, 13.4Hz), 3.7 a 3.16 (2H, m), 3.59 a 3.69 (1H, m), 3.64 (6H, s), 3.71 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.24 (1H, dd, J = 7.9, 15.6 Hz), 4.52 (1H, d, J= 14.2Hz), 4.61 (1H, dd, J=3.4, 15.6Hz), 5.46 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 14.2Hz), 4.61 (1H, dd, J = 3.4, (1H, d, J = 14.2Hz), 5.95 (2H, s) 6.11-6.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz).

MS: 479 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 54: (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-2-(fenoxi-imino)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-5-ona (compuesto S54)

Para el compuesto S53 (0.5 g) en un tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (10 ml), O-fenil clorhidrato de hidroxilamina (0.23 g), trietilamina (0.22

ml), y acetato de mercurio (0.4 g) se añadieron sucesivamente a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/3) para obtener el compuesto del título (0.28 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 2.49 (1H, dd, J = 10.1, 13.4Hz), 2.60-2.71 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J = 5.9, 14.4 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 3.9, 13.4Hz), 3.18 (1H, dd, J = 12.0, 14.4 Hz), 3.68 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.81-3.85 (3H, m), 4.26 (1H, dd, J = 5.1, 16.8Hz), 4.36 (1H, d, J = 13.4Hz), 4.51 (1H, d, J = 13.4Hz), 4.58 (1H, dd, J = 7.1, 16.8Hz), 5.79-5.87 (1H, m), 6.03 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.91 a 6.97 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.16 a 7.21 (2H, m), 7.27 - 7.31 (2H, m).

MS: 554 $(M + H)^+$

Ejemplo 68: ácido 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxi-imino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 68)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 20, el compuesto S54 fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 20 para obtener 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxyimino)-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metilo de ter-butilo (compuesto 68a).

Paso (2): Para la 68a compuesto obtenido en el paso (1) (100 mg), anisol (0.113 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol/ácido acético = 20/20/1/0.1) para obtener el compuesto del título (57 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 0.84 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.74 a 1.86 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 8.8, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.14 a 3.25 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.77 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.90 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.86-6.94 (2H, m), 6.99 a 7.08 (3H, m), 7.21 a 7.30 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 12.81 (1H, s).

MS: 579 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 55: 3-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metil ter-butílico (compuesto S55)

En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 53, el compuesto S163 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, (3-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de ter-butilo fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 53 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 69: ácido 3-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 69)

Paso (1): Para el compuesto S55 (100 mg) en una tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (2 ml), clorhidrato de hidroxilamina (18.6 mg), trietilamina (37 l) y acetato de mercurio (66 mg) se añadieron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener 3-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metil ter-butílico (compuesto 69a) (18.4 mg).

Paso (2): El compuesto 69a obtenido en el Paso (1) (35 mg), se añadió solución 1 M de ácido clorhídrico en ácido acético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con tolueno y se concentró, a continuación, el residuo se tituló con acetato de etilo-tolueno para obtener el compuesto del título (14.1 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.71-1.91 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 9.5, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.19 a 3.34 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.89 a 4.04 (1H, m), 4.68-4.87 (2H, m), 4.93 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, s), 9.38 (1H, d, J = 7.3 Hz), 13.01 (1H, br.s).

MS: 503 $(M + H)^+$

Ejemplo 70: ácido 3-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 70)

En lugar del agente de reacción, es decir, el clorhidrato de hidroxilamina, en el Ejemplo 69, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo se utilizó para un procedimiento similar que en el Ejemplo 69 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.73 a 1.90 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 9 0.1, 14.2Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.5, 14.2Hz), 3.13 - 3.29 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 a 3.94 (3H, m), 4.66 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.73 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.83 (1H, d, J = 16.6Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.88 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 531 $(M + H)^+$

Ejemplo 71: ácido 3-[(1R)-1-({[(6R)-3-[(aliloxi) imino] -6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 71)

Paso (1): En lugar del agente de reacción, es decir, clorhidrato de hidroxilamina, que se utilizó en el ejemplo 69, O- clorhidrato de hidroxilamina alilo para un procedimiento similar que en el Ejemplo 69, Paso (1) para obtener 3-[(1R)-1-({[(6R)-3-[(aliloxi) imino] -6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil}amino) propil] benzoato de metil ter-butílico (compuesto 71a).

Paso (2): Los compuestos 71a obtenidos en el Paso (1) fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo 69, Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.73-1.89 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 9.5, 14.2Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 3.12 a 3.22 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.82-3.91 (1H, m), 4.31 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.56 {1H, d, J = 15.8 Hz), 4.68-4.84 (2H, m), 5.16 (1H, d, J = 10.6Hz), 5.23-5.34 (1H, m), 5.83 a 5.97 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.87 (1H, s), 9.48 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 543 $(M + H)^+$

Ejemplo 72: ácido 3-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(propoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 72)

Paso (1): Para la 71a compuesto obtenido en el Ejemplo 71, Paso (1) (46.4 mg) en una solución de tetrahidrofurano (1 ml), se añadió óxido de platino (7.5 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. Los materiales insolubles se separaron por filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 3/2/a 1/2) para obtener 3-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(propoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metil ter-butílico (compuesto 72a) (57 mg).

Paso (2): Para el compuesto 72a obtenido en el Paso (1) (36.5 mg), solución de ácido clorhídrico 1 M en ácido acético (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con tolueno y se concentró, el residuo fue titulado con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (22.8 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.80 a 0.90 (6H, m), 1.55 (1H, dq, J = 7.1, 7.1 Hz), 1.74-1.90 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 9.1, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.11 a 3.24 (1H, m), 3.75 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.79 (3H, s), 3.81-3.92 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.70-4.83 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.87 (1H, s), 9.47 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 545 (M + H)+

Ejemplo 73: ácido 3-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 73)

En lugar del agente de reacción, es decir, clorhidrato de hidroxilamina, en el Ejemplo 69, O-clorhidrato de hidroxilamina fenilo se utilizó para un procedimiento similar que en el Ejemplo 69 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.72 a 1.88 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 8.9, 14.2Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.5, 14.2Hz), 3.14 a 3.25 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.85-3.96 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.75 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.90 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.86-6.95 (2H, m), 6.99 a 7.08 (3H, m), 7.21 a 7.30 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J

= 7.7 Hz), 7.88 (1H, s), 9.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 13.00 (1H, br.s).

MS: 579 $(M + H)^+$

Ejemplo 74: 3-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(dimethylhydrazono)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] clorhidrato de ácido benzoico (Compuesto 74)

En lugar del agente de reacción, es decir, el clorhidrato de hidroxilamina, en el Ejemplo 69, N, N-dimetilhidracina fue utilizada para un procedimiento similar al del Ejemplo 69 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.75-1.91 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 9.5, 14.2Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.1, 14.2Hz), 3.24 - 3.47 (2H, m), 3.33 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.90-4.01 (1H, m), 4.73 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.84-5.01 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.2, 7.7 Hz), 7.90 (1H, s), 9.24 a 9.39 (2H, m), 10.98 (1H, br.s), 13.01 (1H, br.s).

MS: 530 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 56: 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) ácido propil] benzoico ter-butílico (compuesto S56)

En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 53, el compuesto S164 se describe en el documento WO 06-059801A, es

decir, 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino) propil] benzoato de ter-butilo, fue utilizado para un procedimiento similares que en el Ejemplo de Referencia 53 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 75: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) ácido propil] benzoico (compuesto 75)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, fue utilizado el compuesto S56, y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina isopropilo, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.66-1.81 {2H, m), 2.63-2.73 {1H, m), 2.96 {1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.14 a 3.20 (2H, m), 3.79 (3H , s), 3.80-4.00 (2H, m), 4.68 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.62 (1H, d, J = 17.1Hz), 4.83 (1H, d, J = 17.1Hz), 6.45 (1H, dd, J = 1.6, 8.5 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.42 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 546 $(M + H)^+$

Ejemplo 76: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 76)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, se utilizó el compuesto S56 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de

hidroxilamina isopropil, un fenil-clorhidrato de hidroxilamina se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.65-2.85 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 9.1, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.15 - 3.26 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.88-3.98 (1H, m), 4.56 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.67 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.93 (2H, d, J = 16.2 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 1.4, 8.3 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.85 a 7.40 (8H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.47 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 594 $(M + H)^+$

Ejemplo 77: clorhidrato de ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (Compuesto 77)

Paso (1): Para el compuesto S56 (958 mg) en una tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (20 ml), un fenilo clorhidrato de hidroxilamina (365 mg), trietilamina (0.348 ml) y acetato de mercurio (638 mg) se añadieron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1/a 3/1) para obtener 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metil terbutilo (compuesto 77a) (523 mg).

Paso (2): Para el compuesto 77a (523 mg) obtenido en Paso (1), solución ácido clorhídrico 1 M en ácido acético (18 ml) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 2.5 horas. La solución de reacción se concentró, a continuación, el residuo se diluyó con acetato de etilo. A esta solución, un ácido clorhídrico 1 M en solución de ácido acético y se añadió la mezcla se agitó. Además, se añadió éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (410 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.63 a 1.84 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 8.9, 14.2Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.9, 14.2Hz), 3.9 a 3.28 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.85 a 3.98 (1H, m), 4.56 (1H, dt, J = 7.4, 7.4 Hz), 4.67 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.93 (1H, d, J = 16.4Hz), 6.48 (1H, dd, J = 1.5, 8,4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.86-6.92 (1H, m), 6.95 (1H, br.s), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.3 a 7.11 (2H, m), 7.19 a 7.31 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.46 (1H, d, J = 7.4 Hz).

MS: 594 $(M + H)^+$

Ejemplo 78: ácido 2-amino-4-{(LR)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi) imino] -1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} benzoico (Compuesto 78)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, fue utilizado el compuesto S56 y en lugar del agente de reacción, es decir, un isopropil clorhidrato de hidroxilamina, O-clorhidrato de hidroxilamina (2,2,2-trifluoroetilo) se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.61-1.88 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 9.3, 14.3 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 5.1, 14.3 Hz), 3.2 a 3.22 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.81-

3.91 (1H, m), 4.29-4.45 (2H, m), 4.47 a 4.60 (2H, m), 4.76 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.42 (1H, dd, J = 1.3, 8.2 Hz), 6.47 (LH, br.s), 6.63 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.45 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS: 600 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 57: 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metil terbutílico (compuesto S57)

En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepano-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 53, el compuesto SL65 descrito en el documento WO 06-059801A, es decir, 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato terbutílico, se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 53 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 79: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 79)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, fue utilizado el compuesto S57, y en lugar del agente de reacción, es decir, O-isopropilo clorhidrato de hidroxilamina, O- hidrocloruro hidroxilamina de etilo fue utilizado para un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.82 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.65-1.81 (2H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 2.90-3.08 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.73 a 3.88 (3H, m), 4.44-4.59 (2H, m), 4.80 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.14 (1H, br.s), 6.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.62 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.8, 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.47 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 546 $(M + H)^+$

Ejemplo 80: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 80)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, se utilizó el compuesto S57 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina isopropilo, O- clorhidrato de hidroxilamina fenilo fue utilizado para un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.67-1.79 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 9.5, 14.8Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.7, 14.8Hz), 3.11 a 3.22 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.87-3.99 (1H, m), 4.57 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.96 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.64 (1H, s), 6.83 a 6.94 (2H, m), 6.99 - 7.05 (3H, m), 7.19 -7.25 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J = 2.8, 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.45 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 594 $(M + H)^+$

193
192

Ejemplo 81: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(isopropoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 81)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, el compuesto S57 se utiliza para un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.12 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.67 a 1.81 (2H, m), 2.68 (1H, dd, J = 9.2, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.14 a 3.30 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85-4.09 (2H, m), 4.58 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.76 (1H, d, J = 17.5Hz), 4.96 (1H, d, J = 17.5Hz), 6.47 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 6.67 (1H, dt, J = 1.6Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2,4, 8.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.36 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 560 $(M + H)^+$

Ejemplo 82: ácido 2-amino-4-{(1R)-1-[({(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(ciclopentiloxi) imino]-7-oxo-1,4 -diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} benzoico (Compuesto 82)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, se utiliza el compuesto S57 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina isopropilo, O- clorhidrato de hidroxilamina ciclopentilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ0,84 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1.38 a 1.83 (8H, m), 2,68 (1H, dd, J = 9.2, 14,4 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.15 a 3.30 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85-

3.99 {1H, m), 4.35-4.43 (1H, m), 4,58 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.75 (1H, d, J = 17.0Hz), 4.96 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.48 (1H, dd, J = 1.4, 8,1 Hz), 6.69 (1H, d, J = 1.4Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.36 (1H, d, J = 7.7 Hz)

MS: 586 $(M + H)^+$

Ejemplo 83: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-1 ,4-diazepan -1 -il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 83)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, se utiliza el compuesto S57, y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina isopropilo, se utilizó clorhidrato de hidroxilamina para un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.79 {3H, t, J = 7.3 Hz), 1.61-1.78 (2H, m), 2.60 a 2.71 (1H, m), 2.90-3.04 (2H, m), 3.9 a 3.20 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.80 a 3.92 (1H, m), 4.39-4.55 (2H, m), 4.85 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.96 (1H, br.s), 6.36 a 6.42 (1H, m), 6.58 (1H, br.s), 6.98-7.02 (1H, m), 7.23- 7.29 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 9.26 (1H, s), 9.42 (1H, d, J = 8.1 Hz).

MS: 518 $(M + H)^+$

Ejemplo 84: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(metoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 84)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S22, del Ejemplo 1, fue utilizado el compuesto S57,

y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina isopropilo, O-clorhidrato de hidroxilamina metilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.65-1.79 (2H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.91 a 3.08 (2H, m), 3.8 a 3.16 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 4.44-4.58 (2H, m), 4.79 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.20 (1H, br. s), 6.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.61 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.45 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 532 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 58: 3-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metil ter-butílico (compuesto S58)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S20, del Ejemplo de Referencia 21, el compuesto S142B descrito en WO 06-059801A, es decir, 3-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dio-O-4-(2,4,6-trimetoxi-bencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil}amino) propil] benzoato de ter-butilo fue utilizado en un procedimiento similar como ejemplos de referencia 21 y 22 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 85: ácido 3-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(fenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 85)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S56, del Ejemplo 77, Paso (1), el compuesto S58 fue

utilizado para un procedimiento similar al del Ejemplo 77, Paso (1) y el Ejemplo 22 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.70 a 1.89 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 8.9, 14,4 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.9, 14.4 Hz), 3.9 a 3.25 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.86 a 3.96 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.78 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.92 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.84-6,92 (2H, m), 6.98 a 7.05 (3H, m), 7.18 a 7.25 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.88 (1H, s), 9.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 12.94 (1H, br.s).

MS: 579 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 59: 5-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} tiofeno-3-carboxílico (compuesto S59)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto 155 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, ácido 5-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-3-tiofenocarboxílico fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título (compuesto S59).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.90 a 2.03 (2H, m), 2.58 (1H, dd, J = 8.5, 14.1Hz), 3.20 (1H, dd, J = 5.1, 14.1Hz), 3.30-3.54 (2H, m), 3.69-3.92 (4H, m), 4.43 (1H, d, J = 17.9 Hz), 5.08 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 5.94 (1H, d, J = 17.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, d,

J = 2.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.0Hz), 8.03 (1H, br.s), 8.07 (1H, d, J = 1.0Hz), 9.37 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 510 $(M + H)^+$

Ejemplo 86: ácido 5-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3-fluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4 -diazepan-1-il} carbonil) amino] propil} tiofeno-3- carboxílico (compuesto 86)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S56, del Ejemplo 77, Paso (1), el compuesto S59 fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo 77, Paso (1) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.81-1.98 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 9.3, 14.4 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.9, 14.4 Hz), 03.10 a 03.24 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84-4.03 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.86 a 5.09 (2H, m), 6.65-6.78 (1H, m), 6.82-6.92 (2H, m), 6.96-7.07 (2H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.09 (1H, s), 9.43 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 603 $(M + H)^+$

Ejemplo 87: ácido 2-amino-4-[(LR)-1-({[(63)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-SH-[1,2,4] triazol [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (9H)-il carbonil] amino}) propil] benzoico (compuesto 87)

Paso (1): Para el compuesto S57obtenido en el Ejemplo de referencia 57 (100 mg) en una tetrahidrofurano (0.5 ml) y metanol (2 ml), acetohidrazida (19 mg) y acetato de mercurio (66 mg) se añadieron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esta

temperatura durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y las materias insolubles se separaron por filtración. A continuación, el filtrado se lavó con hidrogenocarbonato de potasio acuoso saturado y salmuera una. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró para obtener ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[3-(2 - cetilhidrazono)-(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil] benzoico terbutílico (compuesto 87a) (58.2 mg).

Paso (2): El compuesto 87a obtenido en el paso (1) (58.2 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol = 7/7/2) para obtener 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (9H)-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metil ter-butílico (compuesto 87b) (33.4 mg).

Paso (3): Para la 87b compuesto obtenido en el paso (2) (33,4 mg), ácido clorhídrico 1 M en solución de ácido acético se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró, a continuación, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se tituló con acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (17.3 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.65-1.83 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.82 (1H, dd, J = 7.7, 14.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 5.9, 14.4 Hz), 3.82 (3H, s), 3.85-4.00 (2H, m), 4.11 a 4.23 (1H, m), 4,56 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.94 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.76 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.42 (1H, dd, J = 1.6, 8.5 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9.41 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 541 $(M + H)^+$

Ejemplo 88: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-hidroxi-7-oxo-6,7-dihidro-SH-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8(9H)-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 88)

Paso (1): En lugar del agente de reacción, es decir, acetohidrazida, del Ejemplo 87, Paso (1), Se utilizó dimetilacetal aminoacetaldehído para un procedimiento similar al del Ejemplo 87 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.67-1.80 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 9.5, 14.4 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.38-3.46 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.96-4.08 (1H, m), 4.57 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.80 (1H, d, J = 16.8Hz), 5.38 (1H, d, J = 16.8Hz), 6.45 (1H, dd, J = 1.4, 8.3 Hz), 6.60-6.65 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.43 (1H, d, J = 7.7 Hz), 11.66 (1H, s).

MS: 543 $(M + H)^+$

Ejemplo 89: clorhidrato de 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2 -a] [1,4] diazepin-8 (9H)-il] carbonil} amino) propil] benzoato (compuesto 89)

Paso (1): En lugar del agente de reacción, es decir, acetohidrazida, del Ejemplo 87, Paso (1), fue utilizado aminoacetaldehído dimetilacetal para un procedimiento similar al del Ejemplo 87, Paso (1) para obtener 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(2,2-dimethoxyethylimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil ácido] benzoico de ter-butilo (compuesto 89a) como un producto bruto (94.2 mg).

Paso (2): El producto compuesto bruto 89a obtenido en el paso (1) (94.2 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml), p-toluenosulfonato de piridinio (5 mg) se añadió y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, el residuo se purificó por la columna de cromatografía (NH_2 gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 7/3 a 1/0) para obtener 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-6, 7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a] [1,4] diazepin-8 (9H) il] carbonil} amino) propil] benzoato de metil ter-butílico (compuesto 89b) (33.4 mg).

Paso (3): Los compuestos 89b obtenidos en el paso (2) (27.2 mg) se disolvió en un ácido clorhídrico 1M en solución de ácido acético, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (17.8 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.68 a 1.85 (2H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 3.2 hasta 3.11 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.3 a 4.14 (1H, m), 4.21-4,32 (2H, m), 4.58 (2H, dt,

J = 7.7, 7.7 Hz), 5.14 (1H, d, J = 17.9 Hz), 5.94 (1H, d, J = 17.9 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.66 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 9.35 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 526 $(M + H)^+$

Ejemplo 90: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (9H)-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 90)

En lugar del agente de reacción, es decir, acetohidrazida, del Ejemplo 87, Paso (1), se utilizó formilhidrazida para un procedimiento similar al Ejemplo 87 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.66-1.82 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 8.7, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4,7, 14,4 Hz), 3,82 (3H, s), 04.02 a 04.23 (3H, m), 4.57 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.96 (1H, d, J = 16.8Hz), 5.84 (1H, d, J = 16.8Hz), 6.43 (1H, dd, J = 1,6, 8.5 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.40 (1H, s}, 9.43 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 527 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 60: 4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S60)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S162 se describe en el documento WO 06-059801A, es decir, 4-

[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) propil)-2-nitrobenzoato de ter-butilo se utilizó para una reacción similar a la del Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título (compuesto S60).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.56 (9H, s), 1.79-1.94 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J = 8.5, 13.8Hz), 3.20 (1H, dd, J = 5.3, 13.8Hz), 3.37-3.44 (2H, m), 3.74 a 3.82 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.44 (1H, d, J = 17.9 Hz), 4.86 (1H, dt, J = 6.9, 6.9 Hz), 5.87 (1H, d, J = 17.9 Hz); 6.82 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 0.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.6, 7.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.82 (1H, br.s), 9.46 (1H, d, J = 6.9 Hz).

MS: 549 $(M-tBu)^+$

Ejemplo 91: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-2-etil-3,7-dioxo-2,6,7,9-tetrahidro-3H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (5H)-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 91)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S57, del Ejemplo 87, Paso (1), fue utilizado el compuesto S60 y en lugar del agente de reacción, es decir, acetilhidrazina, se utilizó carbazato de metilo para un procedimiento similar que en el Ejemplo 87, Paso (1) y el Paso (2) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-hidroxi-7-oxo-6,7-dihidro-5H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (9H) il] carbonil} amino) propil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 91a).

Paso (2): Para el compuesto 91a obtenido en el paso (1) (234 mg) en una solución de N, N-dimetilformamida (2.5

203
202

ml), se añadieron carbonato de potasio (62 mg) y yoduro de etilo (0.15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Para la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/3) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-2-etil-3,7-dioxo-2,6,7,9-tetrahidro-3H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (5H)-il] carbonil} amino) propil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 91b) (91 mg).

Paso (3): Para el compuesto 91b obtenido en el paso (2) (91 mg), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Para la solución de reacción, polvo de zinc (0.2 g) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 horas. Entonces los insolubles fueron filtrados. El filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol/ácido acético = 15/15/1/0.1) para obtener el compuesto del título (45 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.66 a 1.80 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 9.3, 14.6Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.7, 14.6Hz), 3.40 a 3.48 (2H, m), 3.52-3.67 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.97-4.08 (1H, m), 4.56 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.80 (1H, d, J = 16.2Hz), 5.40 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.41 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 571 $(M + H)^+$

Ejemplo 92: ácido 3-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-hidroxi-7-oxo-6,7-dihidro-5H-[1,2,4] triazolo [4,3-a) [1,4] diazepin-8 (9H)-il-carbonil]-amino}) propil] benzoico (compuesto 92)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S57, del Ejemplo 87, Paso (1), el compuesto S58 fue utilizado, y en lugar del agente de reacción, es decir, acetohidrazida, fue utilizado carbazato de metilo para un procedimiento similar al Ejemplo 87, Paso (1) y el Paso (2) para obtener 3-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-hidroxi-7-oxo-6,7-dihidro-5H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (9H)-il] carbonil} amino) propil] benzoato de metil ter-butílico (compuesto 92a).

Paso (2): En lugar del material de partida del Ejemplo 87, Paso (3), es decir, el compuesto 87b, 92a del compuesto se utiliza para un procedimiento similar al Ejemplo 87, Paso (3) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 9.3, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.36 a 3.45 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.95-4.08 (1H, m), 4.70-4.86 (2H, m), 5.35 (1H, d, J = 17.0Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.87 (1H, s), 9.48 (1H, d, J = 7.7 Hz), 11.63 (1H, s), 12.93 (1H, br.s).

MS: 528 $(M + H)^+$

Ejemplo 93: ácido 3-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-2-etil-3,7-dioxo-2,6,7,9-tetrahidro -3H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (5H) il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 93)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto 91a, del Ejemplo 91, Paso (2), el compuesto 92a fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo 91, Paso (2) y el Ejemplo 87, Paso (3) para obtener el compuesto título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 9.3, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 3.40 a 3.48 (2H, m), 3.51 a 3.66 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.96-4.10 (1H, m), 4.70-4.88 (2H, m), 5.37 (1H, d, J = 17.0Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.2, 7.7 Hz), 7.87 (1H, s), 9.47 (1H, d, J = 7.7 Hz), 13.00 (1H, br.s).

MS: 556 $(M + H)^+$

Ejemplo 94: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-[1,2,4] oxadiazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (9H)-il] carbonil} amino) propil] benzoico (compuesto 94)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S56, del Ejemplo 77, se usó el compuesto S60 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina isopropilo, se utilizó clorhidrato de hidroxilamina en un procedimiento similar al Ejemplo 77, Paso (1) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-

il] carbonil} amino) propil] -2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 94a).

Paso (2): Para la 94a compuesto obtenido en el Paso (1) (167 mg) en un cloruro de metileno (5 ml), trietilamina (0.154 ml) y cloroformiato de fenilo (42 l) se añadieron a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 2.5 horas. Además, se añadió cloroformiato de fenilo (27 l) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. A continuación, para la solución de reacción, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue combinado, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y se calentó y llevó a reflujo durante 18 horas. La solución se concentró, el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 3/2) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-6,7-dihidro-5H [1,2,4] oxadiazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (9H) il] carbonil} amino) propil] -2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 94b) (69 mg).

Paso (3): Al compuesto 94b obtenido en el paso (3) (68 mg), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la solución de reacción, se añadió polvo de zinc (0,2 g), la mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación, los insolubles fueron filtrados. El filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol/ácido acético = 1S/15/1/0.1) para obtener el compuesto del título (51 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.67 a 1.84 (2H, m), 2.81 (2H, dd, J = 9.1, 14.4 Hz), 3.01 (2H, dd,

J = 4.5, 4.4 Hz), 3.31-3.52 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.96-4.07 (1H, m), 4.56 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.85 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.51 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.44 (2H, dd, J = 1.4, 8.1 Hz), 6.59 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.63 (2H, br.s), 7.04 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.29 (2H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 7.39 (2H, d, J = 2.8 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.39 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 544 $(M + H)^+$

Ejemplo 95: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-2-etil-3,7-dioxo-2,6,7,9-tetrahidro-3H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (5H)-il] carbonil} amino) pentilo] benzoico (compuesto 95)

Paso (1): En lugar del material de partida del Ejemplo 87, Paso (1), es decir, el compuesto S57, fue utilizado el compuesto S26 y en lugar del agente de reacción, es decir, acetilhidrazida, fue utilizado carbazato de metilo para un procedimiento similar al Ejemplo 87, Paso (1) y el Paso (2) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-hidroxi-7-oxo-6,7-dihidro-5H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1, 4] diazepin-8 (9H)-il] carbonil} amino) pentil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 95a).

Paso (2): En lugar del material de partida del Ejemplo 91, Paso (2), es decir, el compuesto 91a, se utilizó el compuesto 95a para un procedimiento similar al Ejemplo 91, Paso (2) y el Paso (3) a obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.84 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.19-1.34 (4H, m), 1.72 (2H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.41 a 3.48 (2H, m), 3.55 - 3.67 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.97-4.10 (1H, m), 4.61 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.81 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.40 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.59 (1H, s), 7.03 (1H, d,

J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.40 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 599 $(M + H)^+$

Ejemplo 96: ácido 2-amino-4-((1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-2-etil-3,7-dioxo-2,6,7,9-tetrahidro-3H-[1,2,4] triazolo[4,3-a][1,4] diazepin-8(5H)il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 96)

Paso (1): En lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina etilo, del Ejemplo 12, se utilizó clorhidrato de hidroxilamina en un procedimiento similar al Ejemplo 12, Paso (1) para obtener 4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il carbonil] amino}) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 96a).

Paso (2): Al 96a compuesto obtenido en el Paso (1) (55 mg) en un cloruro de metileno (2 ml), se añadió trietilamina (37 l) y bromuro de bromoacetilo (13 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción, solución acuosa saturada se le añadió solución de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y bicarbonato sódico (7.5 mg) y se añadió yoduro de sodio (13 mg) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa

fina (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 2/3) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-2-etil-3,7-dioxo-2,6,7,9-tetrahidro-3H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8 (5H) il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 96b) (12.5 mg).

Paso (3): Para la 96b compuesto obtenido en el paso (2) (20.8 mg), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió polvo de cinc (50 mg), la mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación, los insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol/ácido acético = 20/20/1/0.1) para obtener el compuesto del título (7 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.13-1.35 (2H, m), 1.59-1.78 (2H, m), 2.77 (1H, dd, J = 8.7, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.3, 14.4 Hz), 3.46 a 3.57 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 a 3.92 (2H, m), 4.27 (1H, d, J = 15.4Hz), 4.32 (1H, d, J = 15.4Hz), 4.64 (1H, dt, J = 7.3, 7.3 Hz), 4.80 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.13 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.64 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.37 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 572 $(M + H)^+$

Ejemplo 97: clorhidrato de 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoico (compuesto 97)

Paso (1): El compuesto S30 obtenida por el método descrito en el Ejemplo de Referencia 30 (10.13 g) se disolvió

en tetrahidrofurano (200 ml) y metanol (200 ml), la mezcla se enfrió a 0°C, entonces acetato de clorhidrato de hidroxilamina (1.32 g), trietilamina (2.65 ml) y el mercurio (4.85 g) se añadieron sucesivamente a la solución. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. Los materiales insolubles se separaron por filtración, después acetato de etilo (200 ml), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) y agua (50 ml) se añadieron al filtrado y la solución se separó. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (100 ml), el extracto se combinó con la capa orgánica y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto 97a) como un producto bruto (10.7 g).

Paso (2): Para el producto compuesto bruto 97a obtenido en el paso (1) (10,7 g), un ácido clorhídrico 4M en solución de acetato de etilo (100 ml) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta que los cristales se precipitaron y los cristales precipitados fueron recolectados por filtración para obtener el compuesto del título (1.74 g).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20 - 1.46 (2H, m), 1.66 -1.94 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 8.9, 14.5 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.7, 14.5 Hz), 3.19 -3.35 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.94 a 4.06 (1H, m), 4.85 - 4.94 (2H, m), 5.02 (1H, d, J = 17.5Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.2, 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.2

Hz), 9.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 10.98 (1H, br.s), 13.80 (1H, br.s).

MS: 562 $(M + H)^+$

Ejemplo 98: bis p toluenosulfonato de ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(68)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 98)

Paso (1): Para el compuesto 97 (1.74 g) en un ácido acético (35 ml) de suspensión, se añadió polvo de zinc (3.5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. Al residuo, se añadió ácido acético (20 ml), la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora, a continuación, los insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío, el residuo se diluyó con cloroformo-metanol-ácido acético (5:1:0.1) (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles se recopilaron por filtración, después acetato de etilo (105 ml), se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio (105 ml) y agua (53 ml) a los cristales obtenidos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica y el extracto se combinaron, a continuación, la mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo/metanol = 50/50/5 a 50/50/10) para obtener ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(hidroxiimino)-7-oxo-

1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 14) (1.07 g).

Paso (2): Para el compuesto 14 obtenido en el Paso (1) (50 mg) en un 2-propanol (0.06 ml) y acetato de etilo (0.25 ml), 1M ácido p-toluenosulfónico en 2-propanol (188 l) se añadió a 60°C, a continuación, la mezcla se enfrió lentamente a 0°C. Los cristales precipitados se recopilaron por filtración para obtener el compuesto del título (73 mg) como un cristal incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20 - 1.38 (2H, m), 1.58 -1.80 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.70 (1H, dd, J = 9.1, 14.6Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.7, 14.6Hz), 3.23 -3.31 (1H, m), 3.38 (1H, dd, J = 12.8, 12.8Hz), 3.80 (3H, s), 3.99 -4.07 (1H, m), 4.65 (1H, dd, J = 7.2 Hz), 4.96 (1H, d, J = 17.0Hz), 5.01 (1H, d, J = 17.0Hz), 6.49 (1H, dd, J = 1.4, 8.1 Hz), 6.66 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.03 (1H, d, J =8.8 Hz), 7.08-7.14 (4H, m), 7.29 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46 -7.50 (4H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.08 (1H, br.s), 9.25 (1H, d, J=7.2 Hz), 11.02 (1H, br.s).

Ejemplo 99: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-{[(2H3) metoxi] imino}-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 99)

Paso (1): Al compuesto 97a obtenido por el método del Ejemplo 97, Paso (1) (135 mg) en una N,N-dimetilformamida (0.5 ml), yodo ($^2H_3$) metano (32 l) y una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (6.9 mg) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la solución de reacción, solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml), agua (2 ml),

acetato de etilo (5 ml) y hexano (5 ml) se añadieron sucesivamente, a continuación, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajó con un disolvente mixto, hexano-acetato de etilo (1:1, 5 mlx2). La capa orgánica y el extracto se combinó, sucesivamente se lavó con agua (2 ml), solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado (1 ml) y salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 3/1 a 2/3) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5 -cloro-2-metoxibencil)-3 -{[($^2H_3$) metoxi] imino}-7-oxo-4-(2,4,6 trimetoxibencil)- 1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (Compuesto 99a).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto 29a, del Ejemplo 29, Paso (2), el compuesto 99a fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14 - 1.37 (2H, m), 1.57 -1.77 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 8.7, 14.3 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 5.0, 14.3 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 12.4, 12.4Hz), 3.11 -3.20 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 -3.89 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 16.3 Hz), 4.63 (1H, dt, J = 7.8, 7.8 Hz), 4.82 (1H, d, J = 16.3 Hz), 6.43 (1H, br.s), 6.45 (1H, dd, J = 1.5, 8.3 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.43 (1H, d, J = 7.8 Hz).

MS: 549 $(M + H)^+$

Ejemplo 100: ácido 2-amino-4-((1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3 -{[($^2H_5$) etoxi] imino}-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 100)

En lugar del agente de reacción, es decir, yodo ($^2H_3$) metano, del Ejemplo 99, Paso (1), Se utilizó yodo ($^2H_5$) etano en un procedimiento similar al Ejemplo 99, Paso (1) y el Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14 -1.36 (2H, m), 1.55 -1.79 (2H, m), 2.66 (1H, dd, J = 8.7, 14.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 5.1, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 11.8, 11.8 Hz), 3.09 -3.19 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 -3.90 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 16.3 Hz), 4.63 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.80 (1H, d, J = 16.3 Hz), 6.31 (1H, br.s), 6.45 (1H, dd, J = 1.6, 8.3 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.44 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 565 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 61: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil) -1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S61)

Paso (1): Al compuesto S25a obtenido por el método descrito en el Ejemplo de Referencia 25, Paso (1) (2.69 g) y al compuesto S140C descrito en el documento WO 06-059801A, es decir, (6R)-6-(5-chloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-2,5-diona (3.50 g) en una acetonitrilo (60 ml), ter-butóxido potásico en una solución 1M de tetrahidrofurano (0.46 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Para la solución de reacción, se añadió la solución

acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/1 a 0/1) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-chl6ro-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S6la) (2.49 g).

Paso (2): Para el compuesto S6la obtenido en el Paso (1) (4.09 g) en un tetrahidrofurano (21 ml), se añadió reactivo de Lawesson bajo enfriamiento con hielo (1.16 g) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró para obtener el compuesto del título (4.28 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 -1.44 (2H, m), 1.56 (9H, s), 1.68 -1.89 (2H, m), 2.35 (1H, dd, J = 9.7, 13.8Hz), 3.11 (1H, dd, J = 4.5, 13.8Hz), 3.14 -3.27 (2H, m), 3.36 -3.47 (1H, m), 3.67 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4,84 (1H, d, J = 16.8Hz), 4.90 -4.99 (2H, m), 5.07 (1H, d, J = 14.2Hz), 5.57 (1H, d, J = 16.8Hz), 6.10 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.55 (1H, d, J = 6.9 Hz).

Ejemplo 101: clorhidrato de ácido 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoico (compuesto 101)

Paso (1): El compuesto S61 obtenida en el Ejemplo de Referencia 61 (3.94 g) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) y metanol (40 ml), la mezcla fue enfriada con hielo, y a continuación, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo (1.21 g), trietilamina (1.72 ml) y acetato de mercurio (3.17 g) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Además, O- clorhidrato de hidroxilamina etilo (0.24 g), trietilamina (0.34 ml) y acetato de mercurio (0.63 g) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó durnte 30 minutos. Los materiales insolubles se separaron por filtración, a continuación, el filtrado se concentró. Se añadieron al residuo, acetato de etilo (30 ml), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y agua (10 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró para obtener 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-4-(2,4,6 trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto lola) (4.19 g).

Paso (2): Al compuesto 101a obtenido en el paso (1) (4.18 g), se le añadió ácido clorhídrico 4M en solución de acetato de etilo (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada con hielo y se agitó durante 30 minutos, luego se añadió éter dietílico (0.5 ml) a la solución. La mezcla se agitó adicionalmente durante 4.5 horas. Los cristales precipitados

se recopilaron por filtración para obtener el compuesto del título (2.78 g) como un cristales incoloros.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21 -1.41 (2H, m), 1.69 -1.90 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 9.1, 14.3 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.5, 14.3 Hz), 3.13 -3.34 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.65 - 4.90 (3H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.74 (1H, dd, 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.98 (1H, d, (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.39 (1H, d, J = 6.9 Hz).

Ejemplo 102: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 102)

Al compuesto 101 (2.76 g) en un acetato de etilo (32 ml) y ácido acético (16 ml) de suspensión, se añadió polvo de zinc (2.88 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue filtrada por un filtro de vidrio con propagación de Celite ®, a continuación, el residuo se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron, a continuación, la mezcla se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo/metanol = 6/6/1) para obtener el compuesto del título (2.5 g).

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26 -1.46 (2H, m), 1.66 -1.84 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 8.3, 13.9Hz), 3.11 (1H, dd, J = 5.7, 13.9Hz),

3.18 (1H, dd, J = 12.2, 12.2Hz), 3.78 -3.87 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 -3.94 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=16.4Hz), 4.72 (1H, dt, J=7.7, 7.7 Hz), 4.99 (1H, d, J=16.4Hz), 6.48 (1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 6.64 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.6, 8.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.68 (1H, d, J = 7.7 Hz).

Ejemplo 103: di clorhidrato de ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1 -il] carbonil} amino) butil] benzoico (Compuesto 103)

Al compuesto 102 (1.10 g) en un acetonitrilo (44 ml), un ácido clorhídrico 4M en solución de acetato de etilo (1.5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los cristales precipitados se recopilaron por filtración para obtener el compuesto del título (1.03 g) como un cristal incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.19 -1.36 (2H, m), 1.59 -1.80 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 9.3, 14.2Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.5, 14.2Hz), 3.14 -3.37 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.87 -3.96 (1H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.61 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.74 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.90 (1H, d, J = 1.6 Hz, 7.02 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.34 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 560 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 62: 6-metilen-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (compuesto S62)

Paso (1): al 2-(bromometil) acrilato de etilo (104.4 g) en un acetonitrilo (900 ml), se le añadió dicarboxilato di-ter-butilo imino (122.4 g) y carbonato potasio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción se concentró a vacío. Al residuo, acetato de etilo (1.4 litros) y agua (700 ml) se añadió, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (350 ml), se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró para obtener 2 -{[di (ter-butoxicarbonil) amino] metil acrilato} de etilo (compuesto S62a) como un producto bruto (182.7 g).

Paso (2): Para el producto compuesto bruto S62a obtenido en el Paso (1) (182.0 g) en un metanol (1 litro) solución, sodio 2M solución acuosa de hidróxido (552 ml) se añadió lentamente, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se concentró a vacío. Al residuo, se añadió cloroformo (500 ml) y agua (500 ml), a continuación, solución de hidrogenosulfato de potasio acuoso saturado (280 ml) se añadió lentamente. A la mezcla acuosa obtenida, se añadió cloroformo (300 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (300 ml). La capa de fase orgánica y el extracto se combinaron, a continuación, la mezcla se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener ácido 2-{[di (ter-butoxicarbonil) amino] metil} acrílico (compuesto S62b) como un producto bruto (171.8 g).

Paso (3): Al producto bruto del compuesto S62b obtenido en el paso (2) (171.0 g) en una solución de

diclorometano (1.2 litros), se añadieron sucesivamente clorhidrato de éster etílico de glicina (94.4 g), 1-hidroxibenzotriazol (94.4 g), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (131.9 g) y trietilamina (94.2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron sucesivamente agua (1 litro), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1.29 litros) y cloroformo (1 litro), y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (1 litro), solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio (1 litro), solución acuosa de bicarbonato (1.6 litros) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró para obtener 2-(2-{[di (ter- butoxicarbonil) amino] metil} acrilamida) acetato de etilo (compuesto S62c) como un producto bruto (108.32 g).

Paso (4): Al producto bruto del compuesto S62c obtenido en el paso (3) (118.0 g) en una solución de etanol (1015 ml), se añadió ácido metanosulfónico (60 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 17 horas. La solución de reacción fue enfriada hielo, se añadió etanol (252 ml) y aún más se añadió lentamente trietilamina (129 ml). Además, en la solución de reacción, 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (52.7 g) y se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (113.3 g) sucesivamente bajo enfriamiento con hielo, a continuación, la mezcla se agitó a 40°C durante 1.5 horas. La solución de reacción se concentró a vacío. Al residuo, cloroformo (1.4 litros) y agua (500 ml) se añadió, además solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1.2 litros) se añadió lentamente. Se separaron las capas, entonces la capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico (600 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de

sodio, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para obtener 2-(2-{[(2,4,6-trimetoxibencil) amino] metil} acrilamida) acetato de etilo (compuesto S62d) (50.4 g) como un cristales amarillo claro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (2H, br.s), 3.79 (2H, s), 3.79 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.09 (2H, d, J= 5.3 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.34 -5.37 (1H, m), 6.13 (2H, s), 6.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.96 (1H, t, J =5.3 Hz).

Paso (5): Al compuesto S62d obtenido en el paso (4) (50.0 g) en una mezcla de metanol (164 ml), se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (40.5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción fue enfriada hielo, solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio se añadió lentamente para ajustar el pH a 4.9, a continuación, la mezcla se concentró a vacío. Al residuo, se añadió acetonitrilo (200 ml) y se concentró a vacío. La operación se repitió cuatro veces. Al residuo así obtenido, acetonitrilo (1 litro), 1-hidroxibenzotriazol (18.4 g), y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (26.1 g) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción se concentró a vacío y cloroformo (1 litro) y agua (470 ml) se añadieron al residuo, a continuación, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (600 ml) se añadió lentamente. Se separaron las capas, entonces la capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/metanol =

96/4 a 95/5) para obtener el compuesto del título (28.0 g) como un cristales amarillo claro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 3.72 (6H, s), 3.78 (3H, s), 3.85 (2H, d, J=5.2 Hz), 3.98 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.87 (1H, m), 5.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.20 (2H, s), 8.02 (1H, t, J = 5.2 Hz).

MS: 321 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 63: 6-[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (compuesto S63)

A una mezcla del compuesto S62 (250 mg), dímero de hidroxi (ciclooctadieno) rodio (I) (18 mg), 4-cloro-3-(trifluorometil) fenilborónico (262 mg) y polvo de hidróxido de potasio (44 mg), un disolvente mixto de 1,2-dimetoximetano-agua (6:1) (2.1 ml) se añadió en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los materiales insolubles fueron filtrados y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, a continuación, este se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo/metanol = 4/4/1) para obtener el compuesto del título (94.2 mg) como un cristales amarillos claros.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ2.23 -2.42 (1H, m), 2.50 (1H, dd, J = 10.3, 13.9Hz), 2.94 (1H, dd, J = 4.9, 15.3Hz), 3.22 (1H, dd, J = 3.7, 13.9Hz), 3.41 (1H, dd, J = 12.4, 15.3Hz), 3.63 (6H, s), 3.70 (1H, dd, J = 7.7, 15.4Hz), 3.84 (3H, s), 4.22 (1H, d, J = 13.8Hz), 4.23 (1H, dd, J = 3.2, 15.4Hz), 4.87 (1H, d, J = 13.8Hz), 5.98 (2H, s), 6.03-6.15 (1H, m), 7.03

(1H, dd, J = 1.9, 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz).

MS: 501 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 64: 6-(4,5-difluor-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (compuesto S64)

En lugar del agente de reacción, es decir, ácido 4-cloro-3-(trifluorometil) fenilborónico, del Ejemplo de Referencia 63, fue utilizado ácido 4,5-difluor-2-metoxifenilborónico para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 63 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.31 -2.42 (1H, m), 2.50 (1H, dd, J=10.6, 13.8Hz), 2.91 (1H, dd, J = 4.7, 15.3Hz), 3.07 (1H, dd, J = 3.7, 13.8Hz), 3.37 (1H, dd, J = 12.6, 15.3Hz), 3.66 (6H, s), 3.67 -3.76 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.21 -4.26 (2H, m), 4.83 (1H, d, J = 13.8Hz), 5.94-6.00 (1H, m), 5.99 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J = 6.9, 12.2Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.9, 10.6Hz).

MS: 465 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 65: 6-(5-fluoro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (compuesto S65)

En lugar del agente de reacción, es decir, ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilborónico, del Ejemplo de Referencia 63, se utiliza ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 63 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.36 -2.49 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J =10.8, 13.8Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.9, 15.4Hz), 3.08 (1H, dd,

J = 3.7, 13.8Hz), 3.38 (1H, dd, J = 12.6, 15.4Hz), 3.64 (6H, s), 3.67 -3.75 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.25 (1H, dd, J = 4.1, 15.4Hz), 4.26 (1H, d, J=13.4Hz), 4.82 (1H, d, J = 13.4Hz), 5.90 -6.05 (1H, m), 5.99 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J = 2.9, 8.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 4.5, 8.9 Hz), 6.87 (1H, ddd, J = 2.9, 8.9, 8.9 Hz).

MS: 447 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 66: 6-(5-cloro-2-fluorobencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-2,5-diona (Compuesto S66)

En lugar del agente de reacción, es decir, ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilborónico, del Ejemplo de Referencia 63, ácido 5-cloro-2-fluorofenilboronico se utiliza para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 63 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.30 -2.45 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J = 10.3, 14.0 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.9, 15.4Hz), 3.5 a 3.14 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J = 12.6, 15.4Hz), 3.66 (6H, s), 3.72 (1H, d, J = 7.9, 15.8 Hz), 3.84 (3H, s), 4.25 (1H, dd, J = 3.7, 15.8 Hz), 4.27 (1H, d, J = 13.8Hz), 4.86 (1H, d, J = 13.8Hz), 5.95 -6.01 (1H, m), 6.00 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J = 8.8, 8.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2.4, 6.5 Hz), 7.16 (1H, ddd, J = 2.4, 4.3, 8.8 Hz).

MS: 451 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 67: (6R)-6-(5-cloro-2-hidroxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (Compuesto S67)

Paso {1): Al ácido (2R)-3-[(ter-butoxicarbonil) amino] -2-(5-cloro-2-metoxibencil) propanoico (20.15 g), que

puede obtenerse por el método descrito en el documento WO 06 -059801A, Ejemplo de Referencia 151, Paso (1) y el Paso (2), en un diclorometano (180 ml), tribromuro de boro (44.78 g) en una mezcla de diclorometano (150 ml) se añadió lentamente gota a gota bajo enfriamiento con hielo, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción fue de nuevo enfriada con hielo, a continuación solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (358 ml) se añadió lentamente gota a gota. Se separaron las capas y la capa acuosa se lavó con diclorometano (90 ml). A la capa acuosa, tetrahidrofurano (200 ml) y diter-butilo (28.65 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se añadió N,N-dimetiletilendiamina (0.72 g), y la mezcla se agitó a 35°C durante 2 horas, a continuación, solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio (270 ml) se añadió lentamente gota a gota. A la mezcla, acetato de etilo (225 ml) se añadió y se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica y el extracto se combinaron y se lavó sucesivamente con agua (90 ml) y salmuera (90 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró para obtener (2R)-3-[(terc butoxicarbonil) amino]-2-[2-(ter-butoxicarbonil) oxi-5-clorobencil] propanoico (compuesto S67a) como un producto crudo (19.4 g).

Paso (2): Para el producto bruto del compuesto S67a obtenido en el Paso (1) (19.4 g) en una mezcla de diclorometano (180 ml), éster etílico de clorhidrato de glicina (7.54 g), trietilamina (7.53 ml), 1-hidroxibenzotriazol (6.09 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (12.95 g) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó a 35°C durante 1. 5 horas.

La solución de reacción se concentró, el residuo se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y las capas fueron separadas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (100 ml), hidrogenosulfato potásico acuoso saturado (100 ml), salmuera (90 ml), se saturó la solución acuosa de bicarbonato (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para obtener (2R)-2-{3-[(ter-butoxicarbonil) amino]-2-[5-cloro-2-(ter-butoxicarbonil) oxibenzil] propanamida} acetato de etilo (15.7 g) (compuesto S67b) como un sólido incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42 (9H, s), 1.57 (9H, s), 2.60 -3.03 (3H, m), 3.24 -3.47 (2H, m), 3.70 -3.82 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J = 5.7, 18.3Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.16 (1H, br.s), 6.13 (1H, br.s), 6.98 -7.08 (1H, m), 7.15 -7.24 (2H, m).

MS: 415 $(M-COO^tBu)^+$

Paso (3): Para el compuesto S67b obtenido en el paso (2) (15.7 g) en una mezcla de etanol (160 ml), se añadió ácido metanosulfónico (9.6 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, luego fue enfriada con hielo y trietilamina (15.2 g) se añadió gota a gota. Para la solución de reacción, 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (5.99 g) y triacetoxiborohidruro sódico (9.71 g) fueron añadidos sucesivamente bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La solución de reacción se concentró, acetato de etilo (240 ml) y

solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (136 ml) se añadieron al residuo, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener etilo (2R)-2-{(5-cloro-hidroxibencil)-3-[(2,4,6-trimetoxibencil) amino] propanamida} acetato (compuesto S67c) como un producto bruto (16.6 g) como un cristales de color amarillo.

Paso (4): Al producto bruto del compuesto S67c obtenido en el paso (3) (15.6 g), solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (38.5 ml) y agua (38.5 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Para la solución de reacción, el ácido clorhídrico 2 M (36,5 ml) se añadió, y los cristales precipitados se recopilaron por filtración y se secaron para obtener ácido (2R)-2 -{(5-cloro hidroxibencil)-3-[(2,4,6-trimetoxibencil) amino] propanamida} acético (S67d compuesto) como un producto bruto (13.5 g) como un sólido amarillo.

Paso (5): A una mezcla del producto crudo del compuesto S67d obtenido en el paso (4) (13.5 g), 1-hidroxibenzotriazol (4.7 g), y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8.33 g), N, N-dimetilformamida (350 ml) y acetonitrilo (350 ml) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó a 40°C durante 21 horas. La solución de reacción se concentró. Al residuo, se añadió acetato de etilo (450 ml) y agua (300 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio (150 ml), agua (150 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,

diclorometano/metanol = 1/0 a 14/1) para obtener el compuesto del título (5.8 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.29 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 2.33 - 2.42 (1H, m), 2.86 -2.97 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J = 4.5, 15.4Hz), 3.53 (1H, dd, J = 11.8, 15.4Hz), 3.70 -3.88 (1H, m), 3.73 (6H, s), 3.78 (3H, s), 4.24 (1H, dd, J=3.7, 15.8 Hz), 4.50 (1H, d, J = 13.8Hz), 4.79 (1H, d, J = 13.8Hz), 6.00 (2H, s), 6.39 (1H, br.s), 6.75 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz).

MS: 449 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 68: (6R)-6-(5-cloro-2-cianobencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (Compuesto S68)

Paso (1): Al compuesto S67 obtenido en el Ejemplo de Referencia 67 (100 mg) en N, N-dimetilformamida (1 ml), se añadieron sucesivamente ácido p-nitrofenil trifluorometanosulfónico (66 mg) y carbonato de potasio (68 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con tolueno y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró para obtener (6R)-6-[5-cloro-2-(trifluorometanosulfonil) oxibenzil]-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (compuesto S68a) como un producto bruto (135 mg).

Paso (2): A una mezcla del producto crudo del compuesto S68a obtenido en el paso (1) (135 mg) y cianuro de zinc (47 mg), se añadió N, N-dimetilformamida (1 ml). Después de que en el interior del sistema de reacción se formó una atmósfera de argón, se añadió tetraquis (trifenilfosfina)

paladio (26 mg) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con tolueno, a continuación, los insolubles se separaron por filtración. El filtrado se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo/metanol = 6/6/1) para obtener el compuesto del título (17 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.39 -2.47 (1H, m), 2.77 (1H, dd, J = 9.8, 14.1Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.7, 15.3Hz), 3.32 (1H, dd, J = 5.3, 14.1Hz), 3.52 (1H, dd, J = 12.3, 15.3Hz), 3.68 (6H, s), 3.74 (1H, d, J = 7.8, 15.7Hz), 3.84 (3H, s), 4.22 -4.66 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 13.7Hz), 4.88 (1H, d, J = 13.7Hz), 5.95 -6.01 (1H, m), 6.00 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.3 Hz).

MS: 458 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 69: (6S)-6-(5-cloro-2-hidroxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona (Compuesto S69)

En lugar del material de partida, es decir, ácido (2R)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-(5-cloro-2-metoxibencil) propanoico, del Ejemplo de Referencia 67, Paso (1), ácido (2S)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-(5-cloro-2-metoxibencil) propanoico, que puede ser obtenido por el método descrito en el documento WO 06-059801A, Ejemplo de referencia 152, Paso (1) y el Paso (2), se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 67 para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.29 (1H, dd, J = 4.7, 14.4 Hz), 2.33-2.42 (1H, m), 2.86 -2.97 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J = 4.5, 15.4Hz), 3.53 (1H, dd, J = 11.8, 15.4Hz), 3.70 -3.88 (1H, m), 3.73 (6H, s), 3.78 (3H, s), 4.24 (1H, dd, J=3.7, 15.8 Hz), 4.50 (1H, d, J = 13.8Hz), 4.79 (1H, d, J=13.8Hz), 6.00 (2H, s), 6.39 (1H, br.s), 6.75 (1H, d, J =2.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz).

MS: 449 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 70: (6S)-6-(5-cloro-2-cianobencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-2,5-diona (Compuesto S70)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S67, del Ejemplo de Referencia 68, Paso (1), el compuesto S69 fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 68, Paso (1) y el Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.39 -2.47 (1H, m), 2.77 (1H, dd, J =9.8, 14.1Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.7, 15.3Hz), 3.32 (1H, dd, J = 5.3, 14.1Hz), 3.52 (1H, dd, J = 12.3, 15.3Hz), 3.68 (6H, s), 3.74 (1H, d, J = 7.8, 15.7Hz), 3.84 (3H, s), 4.22 -4.66 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 13.7Hz), 4.88 (1H, d, J = 13.7Hz), 5.95 -6.01 (1H, m), 6.00 (2H, s), 7.13 (1H, d, J 2.0Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.49 (1H, d, J 8.3 Hz).

MS: 458 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 71: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil) bencil]-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S71)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 20, Paso (2), el compuesto S63se utiliza y en lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, el compuesto S25a se utiliza para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 20, Paso (2) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil) bencil] -3,7-dioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil}-1,4-diazepan-1-il] carbonil}} amino butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S71a} y 4-[(1R}-1-(([(6S)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil) bencil]-3,7-dioxo-4-(2,4,6 -trimetoxibencil} -1,4-diazepan-1-il carbonil] amino)butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (S71b compuesto}.

Paso (2}: En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, se utilizó el compuesto S71a por un procedimiento similar al del Ejemplo de referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 837 $(M + H)^+$

Ejemplo 104: 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R} -6-[4-cloro-3-(trifluorometil} bencil]-3-(etoxiimino}-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (Compuesto 104)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, el compuesto se utiliza S71, y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), O-clorhidrato de hidroxilamina de etilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (1) y Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.16 -1.37 (2H, m), 1.57 -1.80 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 8.0, 14.2Hz), 3.02 -3.24 (3H, m) 3.77 -3.87 (2H, m), 3.88-4.02 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=16.2 Hz), 4.60 (1H, dt, J = 7.7, 7.7 Hz), 4.78 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.28 (1H, br.s), 6.39 (1H, dd, J = 1.6, 8.3 Hz), 6.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.55 -7.71 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.41 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 598 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 72: 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-[4 -cloro-3-(trifluorometil)bencil]-7-oxo-3-tioxo-4-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil}} amino butil)-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S72)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S71b fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 837 $(M + H)^+$

Ejemplo 105: 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (Compuesto 105)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, se utiliza el compuesto S72 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina (4-fluorofenilo), O-clorhidrato de hidroxilamina etilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12 -1.33 (2H, m) 1.55 -1.76 (2H, m), 2.65-2.70 (1H, dd, J = 8.4, 14.1Hz), 3.06 (1H, dd, J = 12.5, 12.5 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 5.6, 14.1Hz), 3.16 -3.25 (1H, m) 3.72 -3.86 (2H, m) 4.05- 3.90 (1H, m) 4.52 (1H, d, J=16.3 Hz), 4.61 (1H, dt, J=7.4, 7.8 Hz), 4.81 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.43 (1H, dd, J=1.6, 8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.60 - 7.73 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.40 (1H, d, J=7.8 Hz).

MS: 598 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 73: 4-((1R)-1-({[(6R)-6-(4,5-difluor-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S73)

Paso (1): En lugar del material de partida, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 20, Paso (2), el compuesto se utiliza S64, y en lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, el compuesto S25a fue utilizado para un mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 20, Paso (2) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(4,5-difluor-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (Compuesto S73a) y 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(4,5-difluor-2-metoxibencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (S73b compuesto).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S73a fue utilizado para un procedimiento similar al

Ejemplo de referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 801 $(M + H)^+$

Ejemplo 106: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(4,5-difluor-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 106)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, se utiliza el compuesto S73 y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), O- clorhidrato de hidroxilamina de etilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.15 -1.35 (2H, m), 1.58 -1.78 (2H, m), 2.65 (1H, dd, J = 8.7, 14.5 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 5.1, 14.5 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 12.2, 12.2Hz), 3.11 -3.20 (1H, m), 3.73 -3.88 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.47 (1H, d, J =16.3 Hz), 4.60 (1H, dt, J = 7.2, 7.7 Hz), 4.78 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.27 (1H, br.s), 6.42 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.0, 12.9Hz), 7.35 (1H, dd, J = 9.3, 11.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.42 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 562 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 74: 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(4,5-difluor-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (Compuesto S74)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S73b se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 801 $(M + H)^+$

Ejemplo 107: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(4,5-difluor-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 107)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, se utiliza el compuesto S74 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), O-clorhidrato de hidroxilamina de etilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 -1.34 (2H, m), 1.57 -1.77 (2H, m), 2.64 (1H, dd, 8.9, 14.4 Hz), 2.93 (1H, dd, J 5.2, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, 12.8, 12.8Hz), 3.09 - 3.21 (1H, m), 3.71 - 3.91 (3H, m), 3.79 (3H, s) 4.49 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.62 (1H, dt, J=7.8, 7.8 Hz), 4.80 (1H, d, J 16.4Hz), 6.44 (1H, dd, J=1.6, 8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J=7.1, 13.0Hz), 7.35 (1H, dd, J = 9.3, 11.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.42 (1H, d, J = 7.8 Hz).

MS: 562 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 75: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-fluoro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S75)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 20, Paso (2), el compuesto S65 fue utilizado, y en lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, el compuesto S25a se utiliza para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 20, Paso (2) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6R)-3,7-dioxo-6-(5 -fluoro-2-metoxibencil)- 1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (Compuesto S75a) y 4-[(1R)-1-({[(6S)-3,7-dioxo-6-(5-fluoro-2-metoxibencil)-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (S75b compuesto).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S75a fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 7 8 3 $(M + H)^+$

Ejemplo 108: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-3-(etoxiimino)-6 -(5-fluoro-2-metoxibencil)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 108)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, el compuesto S75 fue utilizado, y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina de (4 -fluorofenilo), O-clorhidrato de hidroxilamina de etilo se utilizó un

procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.15 -1.37 (2H, m), 1.58 -1.78 (2H, m), 2.68 (1H, dd, J = 8.9, 14.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 5.0, 14.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 12.7, 12.7 Hz), 3.13 -3.21 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.79 -3.86 (3H, m), 4.48 (1H, d, J =16.3 Hz), 4.60 (1H, dt, J = 7.3, 7.7 Hz), 4.78 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.42 (1H, dd, J = 1.6, 8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 4.6, 8.9 Hz), 7.04 (1H, ddd, J =3.0, 8.9, 8.9 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 3.0, 9.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.44 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 544 $(M + H)^+$

Ejemplo 109: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-3-[(3,5-difluorofenoxi)imino]-6-(5-fluoro-2-metoxibencil)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil}amino)butil]benzoico (Compuesto 109)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, el compuesto S75 se utilizó, y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), O- clorhidrato de hidroxilamina de (3,5-difluorofenilo) se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2) para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 -1.45 (2H, m), 1.59 -1.85 (2H, m), 2.68 (1H, dd, J=8.2, 13.9Hz), 3.21 (1H, dd, J = 5.4, 13.9Hz), 3.33 (1H, dd, J = 12.8, 12.8Hz), 3.44 -3.55 (1H, m) 3.85- 3.82 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.23 (1H, d, J = 16.6Hz), 4.75 (1H, dt, J = 7.4, 7.2 Hz), 5.35 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.46 (1H, br.s), 6.34 - 6.43 (1H,

m), 6.57 -6.73 (4H, m), 6.80 (1H, dd, J = 4.0, 8.8 Hz), 6.89 -6.98 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.52 (1H, d, J = 7.2 Hz).

MS: 628 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 76: 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-fluoro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S76)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto S75b fue utilizado para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 783 $(M + H)^+$

Ejemplo 110: 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-3-(etoxiimino)-6-(5-fluoro-2-metoxibencil)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 110) en lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, el compuesto S76 se utilizó y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), O- clorhidrato de hidroxilamina de etilo se utilizó para un procedimiento similar que en el Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2), para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 -1.36 (2H, m), 1.57 -1.77 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 8.3, 14.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 5.1, 14.4 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 11.7, 11.7Hz), 3.11 -3.20 (1H, m), 3.73 -3.91 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=16.4Hz), 4.58 -4.67 (1H, m), 4.82 (1H, d, J=16.4Hz), 6.44 (1H, dd,

J=1.6, 8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=1,6 Hz), 6.98 (1H, dd, J=5.0, 9.2 Hz), 7.04 (1H, ddd, J = 3.6, 9.2, 9.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 3.1, 9.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.43 (1H, d, J=7.7 Hz).

MS: 544 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 77: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-fluorobencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S77)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 20, Paso (2), fue utilizado el compuesto S66 y en lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, el compuesto se utilizó S25a para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 20, Paso (2) para obtener 4 -[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-fluorobencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S77a) y 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro -2-fluorobencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S77b).

Paso (2): En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, fue utilizado el compuesto S77a para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 787 $(M + H)^+$

240
239

Ejemplo 111: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-fluorobencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 111)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, se utiliza el compuesto S77, y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), se utilizó O-clorhidrato de hidroxilamina de etilo un procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2), para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.16 -1,34 (2H, m), 1.58 -1.79 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 8.8, 14.5 Hz), 2.99 -3,27 (3H, m), 3.80 - 3.86 (2H, m), 3.87 -3.96 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=16.3 Hz), 4.60 (1H, dt, J=7.2, 7.5 Hz), 4.79 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.42 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 6.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.24 (1H, t, J = 9.1Hz), 7.35 (1H, ddd, J = 2.7, 4.4, 9.1Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.7, 6.5 Hz), 7.64 (1H, d, J 8.4 Hz), 9.39 (1H, d, J = 7.5 Hz).

MS: 548 $(M + H)^+$

Ejemplo 112: ácido 2-amino-4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-fluorobencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] butil benzoico} (compuesto 112)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, fue utilizado el compuesto S77 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), se utilizó O-clorhidrato de hidroxilamina de (3,5-difluorofenilo) un

procedimiento similar como en el Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2), para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR (CDCl3) δ0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 -1.48 (2H, m), 1.68 a 1.88 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J=7.9, 14.4 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 5.7, 14.4 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 12.4, 12.4Hz), 3.48 -3.57 (1H, m), 3.62 -3.75 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 16.7Hz), 4.75 (1H, dt, J = 7.1, 7.4 Hz), 5.39 (1H, d, J = 16.7Hz), 5.48 (1H, s), 6.39 (1H, dt, J = 2.4, 8,9 Hz), 6.55-6.62 (2H, m), 6.64 -6.75 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J = 9.3, 9.3 Hz), 7.20 a 7.29 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 9.43 (1H, d, J = 7.4 Hz).

MS: 632 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 78: 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-fluorobencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S77)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S21, del Ejemplo de Referencia 22, se utilizó el compuesto S77b en un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 787 $(M + H)^+$

Ejemplo 113: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-fluorobencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 113)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, el compuesto S78 fue utilizado y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), O-clorhidrato de hidroxilamina de etilo se utilizó un procedimiento similar al

Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2), para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.15 -1.34 (2H, m), 1.57 -1.76 (2H, m), 2.68 (1H, dd, J = 8.3, 15.1Hz), 3.00 -3.14 (2H, m), 3.15 - 3.26 (1H, m), 3.75 -3.85 (2H, m), 3.86 -4.00 (1H, m), 4.55 (1H, d, J 16.4Hz), 4.62 (1H, dt, J = 7.4, 7.8 Hz), 4.81 (1H, d, J=16.4Hz), 6.44 (1H, dd, J = 1.6, 8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.0, 9.0 Hz), 7.35 (1H, ddd, J = 2.8, 4.5, 9.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.8, 6.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.38 (1H, d, J =7.8 Hz).

MS: 548 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 79: 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-cianobencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S79)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepan-2,5-diona, del Ejemplo de Referencia 20, Paso (2), el compuesto S68 fue utilizado y en lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto SL9, fue utilizado el compuesto S25a para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 20, Paso (2) para obtener 4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-cianobencil)-3,7-dioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (Compuesto S79a).

Paso (2): En lugar del material de partida del Ejemplo de Referencia 22, es decir, el compuesto S21, se utilizó el compuesto S79a por un procedimiento similar al

293
292

Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 794 $(M + H)^+$

Ejemplo 114: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-cianobencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 114)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, el compuesto S79 fue utilizado, y en lugar del agente de reacción, es decir, O-clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), O-clorhidrato de hidroxilamina de etilo se utilizó para un procedimiento similar al del Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2), para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.16 -1.35 (2H, m), 1.56 -1.81 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J = 8.0, 14.8Hz), 3.15 (1H, dd, J=11.8, 11.8 Hz), 3.22 -3.25 (1H, m), 3.27 (1H, dd, J = 6.7, 14.8Hz), 3.76 -3.89 (2H, m) 4.01-4.13 (1H, m), 4.55 (1H, d, J 16.4Hz), 4.60 (1H, dt, J=7.7, 7.7 Hz), 4.79 (1H, d, J 16.4Hz), 6.40 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 6.63 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.34 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: 555 $(M + H)^+$

Ejemplo 115: ácido 2-amino-4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-cianobencil)-3-((3,5-difluorofenoxi) imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil) amino] butil} benzoico (Compuesto 115)

En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, fue utilizado el compuesto S79 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), O-clorhidrato de hidroxilamina de (3,5 -difluorofenilo) se usa para un procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (1) y el Paso (2), para obtener el compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 -1.47 (2H, m), 1.68 -1.87 (2H, m), 2.93 (1H, dd, J = 6.5, 14.2Hz), 3.41 -3.51 (2H, m), 3.55 -3.64 (1H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 4.21 (1H, d, J = 16.8Hz), 4.74 (1H, dt, J = 7.2, 7.4 Hz), 5.41 (1H, d, J = 16.8Hz), 5.50 (1H, s), 6.40 (1H, dt, J = 2.3, 8.4 Hz), 6.53 -6.60 (2H, m), 6.71 (2H, dd, J = 2.5, 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.85 (1H, d, J =8.7 Hz), 9.34 (1H, d, J = 7.4 Hz).

MS: 639 $(M + H)^+$

Ejemplo de Referencia 80: 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-cianobencil)-7-oxo-3-tioxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (compuesto S80)

Paso (1): En lugar del material de partida, es decir, (6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-1-(2,4,6-trimetoxibencil)-1,4-diazepane-2,5-diona, del Ejemplo referencia de 20, Paso (2), se utiliza el compuesto S70 y en lugar del agente de reacción, es decir, el compuesto S19, fue utilizado el S25a compuesto para un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 20, Paso (2), para obtener de 4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-cianobencil)-3,7-dioxo-1, 4-diazepan-

1-il] carbonil} amino) butil]-2-nitrobenzoato de ter-butilo (Compuesto S80a).

Paso (2): En lugar del material de partida del Ejemplo de referencia 22, es decir, el compuesto S21, se utilizó el compuesto S80a por un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 22 para obtener el compuesto del título.

MS: 794 $(M + H)^+$

Ejemplo 116: ácido 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-cianobencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il] carbonil} amino) butil] benzoico (compuesto 116)

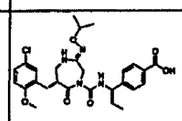
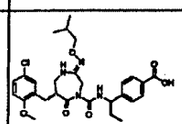
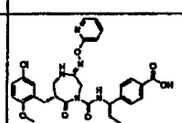
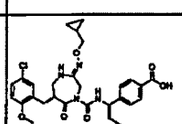
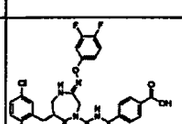
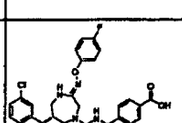
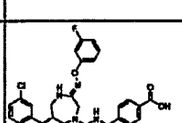
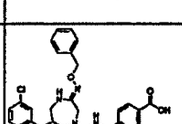
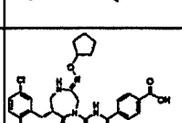
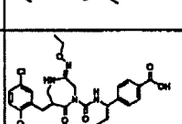
En lugar del material de partida, es decir, el compuesto S31, del Ejemplo 29, se utiliza compuesto S80 y en lugar del agente de reacción, es decir, O- clorhidrato de hidroxilamina de (4-fluorofenilo), O- clorhidrato de hidroxilamina de etilo se utilizó un procedimiento similar al Ejemplo 29, Paso (1) y el paso (2), para obtener el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ0.85 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 -1.33 (2H, m), 1.55 -1.76 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J = 7.7, 14.8H z), 3.15 (1H, dd, J = 12.0, 12.0 Hz), 3.18 -3.25 (1H, m), 3.29 (1H, dd, J = 6.1, 14.8Hz), 3.74 -3.86 (2H, m), 4.03-4.15 (1H, m), 4.55 (1H, d, J=16.3 Hz), 4.60 (1H, dt, J=7.7, 7.7 Hz), 4.83 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.44 (1H, dd, J=1.6, 8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.1, 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.34 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS: SSS $(M + H)^+$

Las estructuras químicas de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla I.

TABLA I

Compuesto No.	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

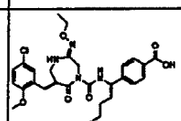
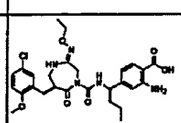
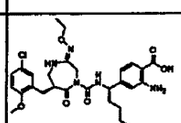
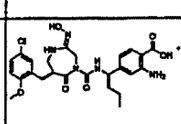
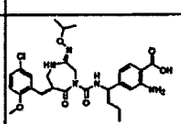
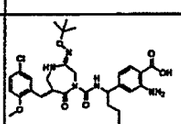
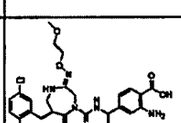
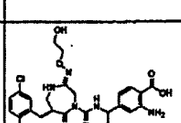
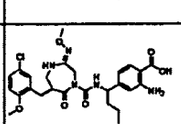
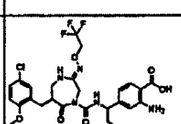
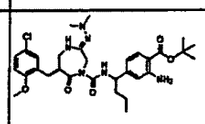
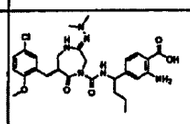
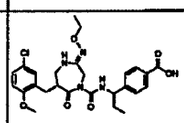
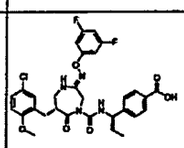
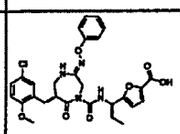
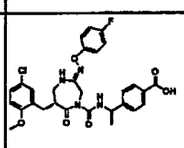
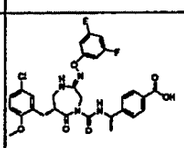
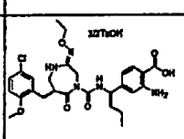
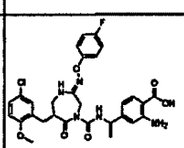
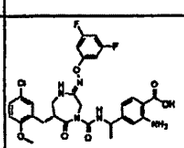
Compuesto No.	Estructura
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

TABLA I (continuación)

Compuesto No.	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

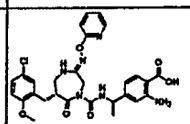
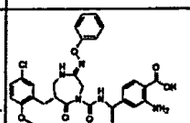
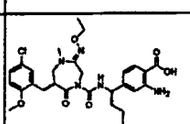
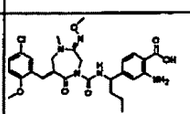
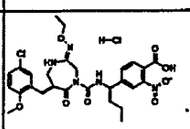
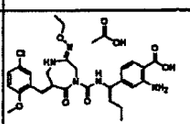
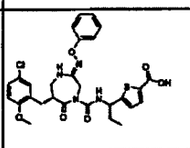
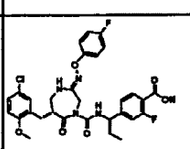
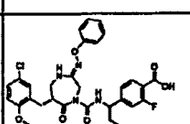
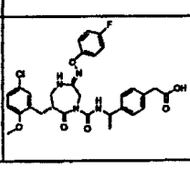
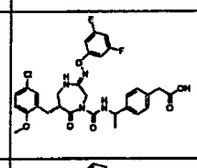
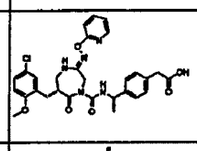
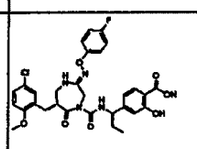
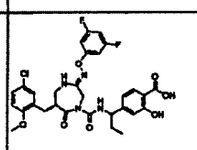
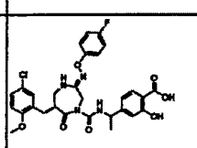
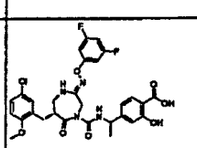
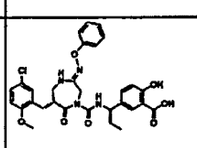
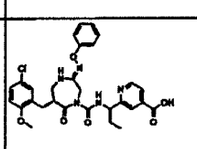
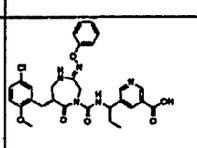
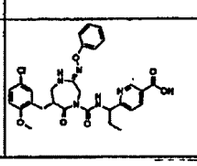
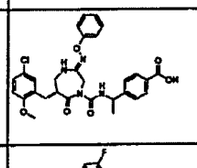
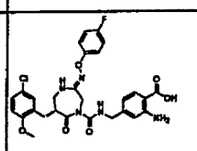
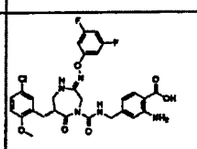
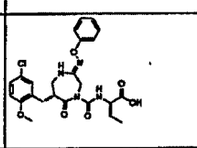
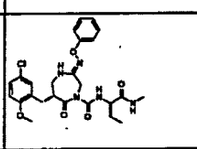
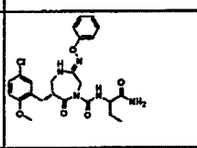
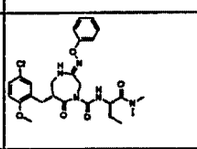
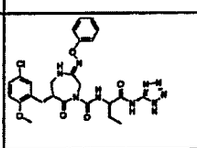
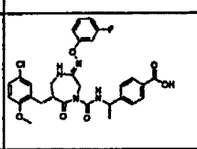
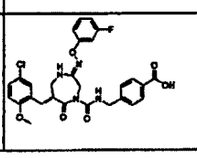
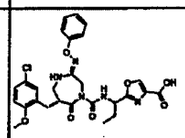
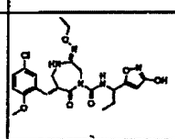
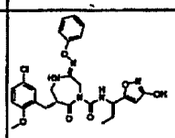
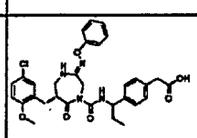
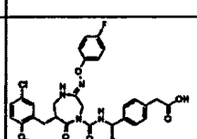
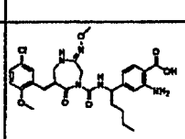
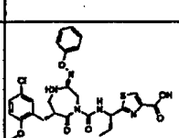
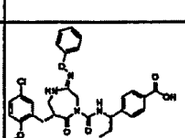
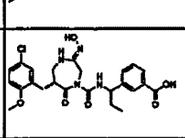
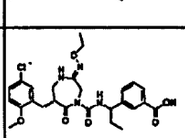
Compuesto No.	Estructura
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

TABLA I (continuación)

Compuesto No.	Estructura
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

Compuesto No.	Estructura
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

Compuesto No.	Estructura
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

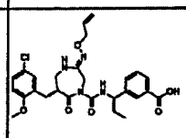
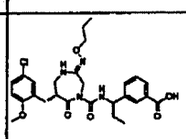
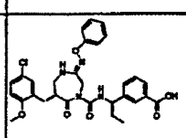
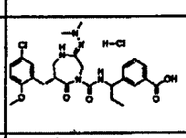
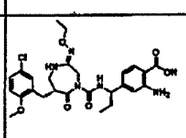
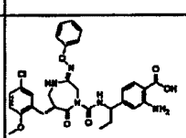
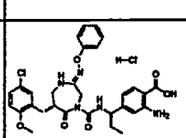
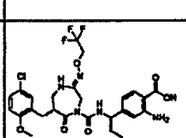
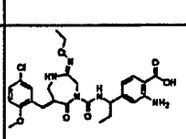
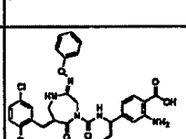
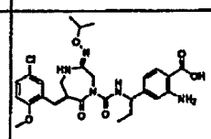
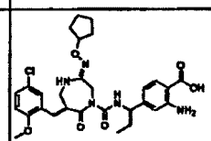
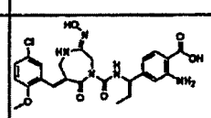
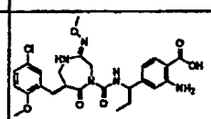
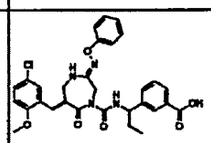
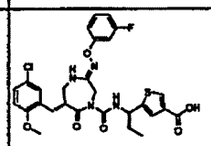
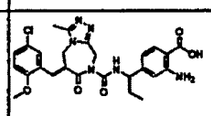
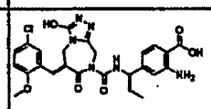
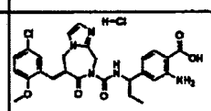
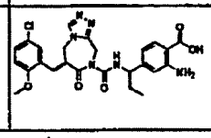
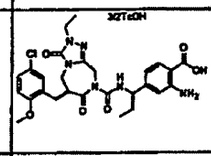
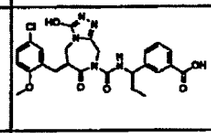
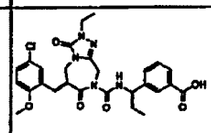
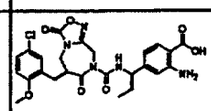
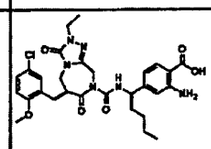
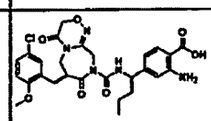
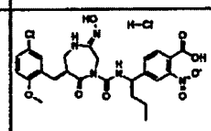
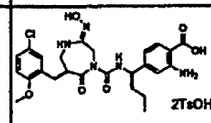
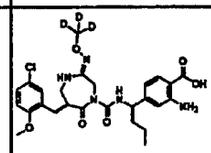
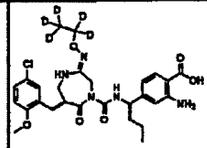
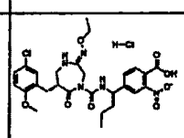
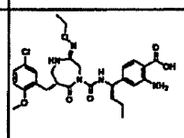
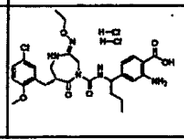
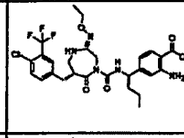
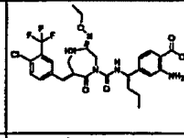
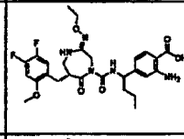
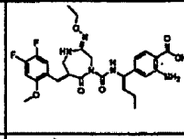
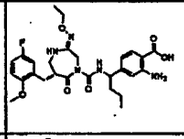
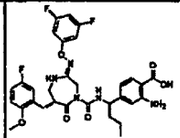
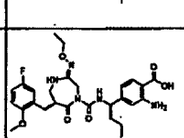
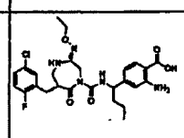
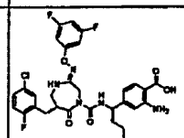
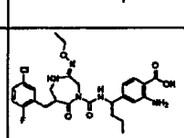
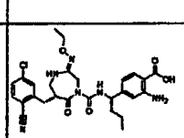
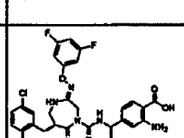
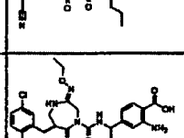
Compuesto No.	Estructura
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

TABLA I (continuación)

Compuesto No.	Estructura
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	

Compuesto No.	Estructura
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

Compuesto No.	Estructura
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

Compuesto No.	Estructura
111	
112	
113	
114	
115	
116	

Actividad

I umana

estos de la

p ite se midió

por el método de Pasztor y otros (Pasztor y otros, Acta, Biol. Hung. 42: 285-95, 1991). Es decir, la quimasa humana recombinante se diluyó a una concentración apropiada por una

solución reguladora de tris-clorhidrato 50 nM (pH 7.9), solución de cloruro de sodio 1M y 0.01% (v/v) Triton X-100 para obtener una solución de enzima. Una solución de sulfóxido de dimetilo 10 mM (de aquí en adelante denominado como DMSO) de Suc-Ala-Ala-Por-Phe-MCA (Instituto del Péptido) se diluyó 20 veces en el momento de usarse por solución reguladora de tris-clorhidrato 50 mM (pH 7.5), solución de cloruro de sodio 1M y 0.01% (v/v) Triton X-100 para obtener la solución de sustrato, 75 µl de la solución de enzima se mezcló con 5 µl. Del compuesto de prueba en una solución de DMSO y se incubó durante 10 minutos. Luego 20 µl de la solución de sustrato se agregó a la mezcla y se hizo reaccionar durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. La reacción se detuvo agregando 50 µl de 30% (v/v) de ácido acético. La intensidad de la fluorescencia (Ex 380 nm, Em 460 nm) de la sustancia fluorescente MCA producida por la degradación del sustrato se midió por un fotómetro fluorescente (Fluoroscan II, Labsystems Japan). Simultáneamente, 5 µl de DMSO se agregó a una reacción en lugar del compuesto de prueba y se usó como un blanco. La actividad inhibidora para quimasa se calculó con base en el valor del blanco. Además, la relación de inhibición y la concentración de inhibición al 50% (valor de IC_{50}) se calcularon. Los valores de IC_{50} de los compuestos representativos se muestran en la Tabla II:

	Compuesto probado	Valor IC_{50} (μ M)
1	Compuesto 3	0. 03
2	Compuesto 12	0. 02
3	Compuesto 14	0. 03
4	Compuesto 15	0. 03
5	Compuesto 18	0. 02
6	Compuesto 20	0. 03
7	Compuesto 22	0. 04
8	Compuesto 26	0. 05
9	Compuesto 27	0. 02
10	Compuesto 29	0. 01
11	Compuesto 30	0. 004
12	Compuesto 31	0. 01
13	Compuesto 34	0. 03
14	Compuesto 37	0. 05
15	Compuesto 40	0. 01
16	Compuesto 41	0. 003
17	Compuesto 42	0. 02
18	Compuesto 44	0. 02
19	Compuesto 49	0. 03
20	Compuesto 53	0. 04
21	Compuesto 58	0. 02
22	Compuesto 64	0. 03
23	Compuesto 67	0. 05
24	Compuesto 73	0. 03
25	Compuesto 76	0. 009
26	Compuesto 88	0. 06
27	Compuesto 96	0. 007
28	Compuesto 103	0. 02
29	Compuesto 108	0. 03
30	Compuesto 113	0. 04

Ejemplo de Prueba 2: Efecto de los Compuestos de Prueba en la reacción de la piel en la última fase (a las 24 horas después de la confrontación) de dermatitis bifásica inducida por TNCB en ratones

La preparación de la solución de IgE para sensibilización que contiene IgE de ratón anti-TNP, sensibilización e inducción de dermatitis se llevaron a cabo con referencia al método de Nagai y otros (Nagai y otros, Biol. Pharm Bull, 18: 239-45, 1995). Es decir, células IGELb4 (ATCC-TIB141) se suspendieron en un medio de cultivo (RPM11640 con 10% FBS) y se ajustó a una concentración de $0.5x10^5$ células /ml. Las células preparadas fueron incubadas a 37°C en 5% de CO_2 durante 72 horas y el sobrenadante del cultivo se utilizó como solución de IgE para la sensibilización. La solución que contiene IgE anti-TNP IgE de ratón se administró en una cantidad de 1.0 ml a 7 semanas de edad las mujeres ratones BALB/c (Charles River Japón) por vía intravenosa para la sensibilización. La dermatitis fue inducida después de aproximadamente 24 horas de sensibilización por aplicación de 1% TNCB disuelto en acetona/aceite de oliva (1:9) en ambos lados de la oreja derecha de los ratones (10 µl lado, el total de 20 µl). Como control, acetona/aceite de oliva (1:9) se aplicó a ratones sensibilizados por un método similar (control de grupo). Además, para considerar el efecto de la aplicación de TNCB, no se aplicaron los ratones sensibilizados con el 1% TNCB disuelto en el aceite de acetona/oliva (1:9) por un método similar (no-sensibilizado + grupo aplicado TNCB). El compuesto de prueba se suspendió en agua destilada que contenía 0.5% de hidroxipropilcelulosa (de aquí en adelante abreviado como "HPC-destilada 0.5% de agua") y administrado por vía oral a una dosis de 1 o 0.5 mg/kg a 1 hora antes de la inducción de dermatitis (grupo de compuestos). Además, como control, en lugar de la suspensión del compuesto de

prueba, 0.5% de HPC agua destilada se administró en la misma forma (grupo del vehículo).

El espesor de la oreja se midió antes de la aplicación TNCB y 24 horas después de la aplicación de TNCB por un microcalibre (Mitsutoyo) y la cantidad de aumento de Espesor oreja se evaluó restando espesor de la oreja antes de la aplicación de TNCB al grosor de la oreja a las 24 horas después de la aplicación con TNCB. El efecto del compuesto de prueba se juzgó mediante el cálculo de la relación de inhibición (%) según la siguiente fórmula de cálculo.

Inhibición proporción (%) =

{(Aumento del grupo de vehículos) - (Aumento del grupo de control)}

{(Aumento del grupo de compuestos) - (Aumento del grupo de control)}

{(Aumento del grupo de vehículos) - (Aumento del grupo de control)} -

{(Aumento de la no sensibilizados + TNCB aplicada grupo) - (Aumento del grupo de control)}

x100

Debido a la aplicación de TNCB, edema en oreja (fase tardía) reacción se observó después de 24 horas. Como resultado de la administración oral de los compuestos de prueba, cada compuesto de prueba inhibe notablemente la reacción de la piel de fase tardía. Por ejemplo, cuando el compuesto 3, el compuesto 12, el compuesto 64, y el compuesto 76 se administraron por vía oral por una dosis de 1 mg/kg, la relación de inhibición de la reacción tardía de fase fueron, respectivamente, 71.0%, 64.0%, 74.2% y 85.7%, mientras que cuando el compuesto 20, el compuesto 34, y el compuesto 53 se administraron por vía oral a una dosis de 0.5 mg/kg, la relación de inhibición de la reacción de fase tardía fueron, respectivamente, 115.0%, 135.0% y 91.2%.

Aplicabilidad industrial

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención tiene una actividad inhibidora de quimasa, es superior en estabilidad en el plasma sanguíneo y en la farmacocinética in vivo, y es útil como un producto farmacéutico para la prevención y/o tratamiento de enfermedades tales como asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis urticaria atópica, conjuntivitis alérgica, rinitis reumatoide, artritis, alergias alimentarias, colitis, enteritis alérgica,

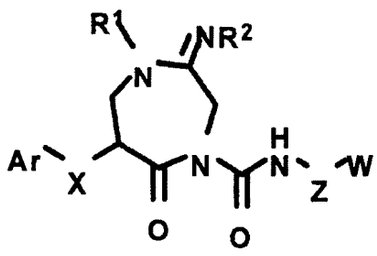
mastocitosis, esclerodermia, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, hipertensión, arritmias, aterosclerosis, aneurisma de aorta abdominal, infarto de miocardio, restenosis tras angioplastia, la restenosis después de la cirugía de injerto de bypass, trastornos circulatorios isquémicos periféricos, hiperaldosteronismo, diabetes, retinopatía diabética, nefropatía diabética, nefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, tumores sólidos, fibrosis, adherencias postoperatorias, cicatriz, glaucoma e hipertensión ocular.

259

258

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal o solvato que tienen la fórmula (I):



(I)

en donde, Ar indica (1) un grupo hidrocarburo de C_6 a C_{14} aromático, (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y oxígeno, diferentes a un átomo de carbono, o (3) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y anillo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} en donde los grupos anteriores (1) a (3) de Ar son no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre:

(i) un átomo de halógeno,

(ii) nitro,

(iii) ciano,

(iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(v) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(vii) cicloalquilo de C_3 a C_6,

(viii) hidroxilo,

(ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6, alcoxi de C_1 a C_6, mono- o di-carbamoilo de Cl a C_6, mono- o di- aralquilcarbamoilo de C_7 a C_{16}, mono- o di- heteroarilo de C_1 a C_{10}- carbamoilo de C_1 a C_6, carboxilo, alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, o sustituido con 1 a 13 átomos de deuterio

(x) alquilenodioxi de C_1 a C_5,

(xi) alquiltio de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, mono- o di-alquilamina de C_1 a C_6, alcoxi de C_1 a C_6, mono- o di- carbamoilo de Cl a C_6, mono- o di- aralquillcarbamoilo de C_7 a C_{16}, mono- o di- heteroarilo de C_1 a C_{10} - carbamoilo de C_1 a C_6, carboxilo, alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, o sustituido con 1 a 13 átomos de deuterio

(xii) amino,

(xiii) mono- alquilamino de C_1 a C_6,

(xiv) di- alquilamino de Cl a C_6,

(xv) amino cíclico de 5 - a 6 miembros,

(xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6,

(xvii) carboxilo,

(xviii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6,

(xix) carbamoílo,

(xx) tiocarbamoilo,

(xxi) mono- carbamoilo de C_1 a C_6,

(xxii) di- carbamoilo de Cl a C_6,

(xxiii) aminocarbonilo cíclico de 5 a 6 miembros,

(xxiv) sulfo,

(xxv) alquilsulfonilo de Cl a C_6,

(xxvi) alcoxicarbonilamino de Cl a C_6,

(xxvii) alquilcarbonilamino de Cl a C_6,

(xxviii) mono-o di- alquilaminocarbonilamino de C_1 a C_6,

(xxix) aminosulfonilo, y

(xxx) mono- o di-alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6, o sustituido con

(xxxi) de 1 a 9 átomos de deuterio,

X indica (1) un enlace de conexión, (2) alquileno de C_1 a C_6 lineal o ramificado no sustituido, o sustituido con 1 a 12 átomos de deuterio, (3) un átomo de oxígeno, (4) NR^3, en donde R^3 indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 a C_6, o (5) $-S(O)_m-$, en donde m indica un número entero de 0 a 2, Z indica (1) un enlace de conexión (2) CR^4R^5, en donde R^4 y R^5 son, independientemente,

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) un átomo de deuterio,

(C) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (1) carboxilo, (ii) alcoxicrbonilo de C_1 a C_6, (vi) un átomo de halógeno y (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (viii) 1 a 13 átomos de deuterio,

(D) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alquilo no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o sustituido con (iii) 1 a 11 átomos de deuterio,

(E) $COOR^6$ en donde R^6 indica un átomo de hidrógeno o alquilo de C_1 a C_6, o

(F) $CONR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 son, independientemente,

(a) átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) carboxilo, (iv) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (v) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (vi) carbamoilo, (vii) mono-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (viii) di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (ix) arilo de C_6 a C_{12} y (x) heteroarilo de C_1 a C_{10},

(c) grupo hidrocarbono aromático de C_6 a C_{14},

(d) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo e oxígeno, diferente a un átomo de carbono, o

(e) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático y un anillo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14},

en donde cada uno de los grupos (c) a (e) es no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (v) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vi) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (viii) hidroxilo, (ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (x) alquilenodioxi de C_1 a C_6, (xv) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (xix) carbamoilo, (xx) tiocarbamoilo, (xxi) mono-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xxii) di-alquilcarbomilo de C_1 a C_6, (xxiii) arilcarbamoilo de C_6 a C_{10} (xxiv) heteroarilcarbamoilo de C_1 a C_{10}, (xxv) sulfo,

(xxvi) alquilsulfonilo de C_1 a C_6, (xxvii) aminosulfonilo, y (xxviii) mono- o di-alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6, o sustituido con (xxix) 1 a 9 átomos de deuterio,

W indica (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarbono aromático de C_6 a C_{14}, (3) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, diferente a un átomo de carbono, (4) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclcio aromático anterior y un anillo de hidrocarbono aromático de C_6 a C_{14}, o (5) átomo de deuterio,

en donde cada uno de los grupos (2) a (4) de W anterior es no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un átomo de halógeno, amino, alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, alcoxicarbonilamino de C_1 a C_6 y carboxilo, (v) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vi) alquinilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (viii) hidroxilo, (ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_1 a C_6, amino y mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6, (x) alquilenodioxi de C_1 a C_5, (xi) alquiltio de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_1 a C_6, amino y mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6, (xii) amino, (xiii) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (xiv) di-alquilamino de C_1 a C_6, amino y mono- o dialquilamino de C_1 a

C_6, (xv) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (xvii) carboxilo, (xviii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con un átomo de halógeno, (xix) aralquiloxicarbonilo de C_7 a C_{16} no sustituido, o sustituido con un átomo de halógeno, (xx) carbamoilo, (xxi) mono-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos que se seleccionan de un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi de C_1 a C_6, amino y mono- o di-alquilamino de C_1 a C_6, (xxii) di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con hidroxilo, (xxiii) aminocarbonilo cíclico de 5 a 6 miembros no sustituido, o sustituido con alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (xxiv) alrilcarbamoilo de C_6 a C_{10}, (xxv) heteroarilcarbamoilo de C_1 a C_{10}, (xxvi) aralquilcrbamoilo de C_7 a C_{16}, (xxvii) heteroarilo de C_1 a C_{10}-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xxviii) N-alquilo de C_1 a C_6-N-arilcarbamoilo de C_6 a C_{12}, (xxix) cicloalquilcarbamoilo de C_3 a C_6, (xxx) sulfo, (xxxi) alquilsulfonilo de C_1 a C_6, (xxxii) alquilsulfonilamino de C_1 a C_6, (xxxiii) arilsulfonilamino de C_6 a C_{12} no sustituido, o sustituido con alquilo de C_1 a C_6, (xxxiv) heteroarilsulfonilamino de C_1 a C_{10}, (xxxv) alcoxicarbonilamino de C_1 a C_6, (xxxvi) alquilcarbonilamino de C_1 a C_6, (xxxvii) mono- o di-alquilaminocarbonilamino de C_1 a C_6, (xxxviii) arilo de C_6 a C_{12}, (xxix) heteriarilo de C_1 a C_{10}, (xl) ariloxi de C_6 a C_{10}, (xli) heteroariloxi de C_1 a C_{10}, (xlii) araquiloxi de C_7 a C_{16}, (xliii) heteroarilo de C_1 a C_{10}-alquiloxi de C_1 a C_6, (xliv) aminosulfonilo, (zlv) mono- o di-alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6, (xlvi) araliloxicarbamoilo de C_7 a C_{16}, y (xlvii) heteroarilo de C_1 a C_{10}-alquiloxicarbamoilo de C_1 a C_6, o sustituido con (xlviii) 1 a 9 átomos de deuterio,

R^1 indica

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (iii) 1 a 13 átomos de deuterio,

(3) alquenilo de C_2 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6 o, sustituido con (iii) 1 a 9 átomos de deuterio, o

(5) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cilcoalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (iii) 1 a 11 átomos de deuterio,

R^2 indica (1) OR^9 o (2) $NR^{10}R^{11}$

en donde R^9, R^{10} y R^{11} respectivamente indica independientemente

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) alquilo de C_1 a C_6,

(C) alquenilo de C_2 a C_6,

(D) cicloalquilo de C_2 a C_6,

(E) cicloalquilo de C_3 a C_6

(F) grupo hidrocarburo aromático de C_6 na C_{14},

(G) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, diferente a un átomo de carbono, o

(H) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un anillo de hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14},

En donde cada uno de los grupos anteriores (B) a (E) es no sustituido, o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de

halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) hidroxilo, (iv) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (v) amino, ((vi) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (vii) di-alquilamino de C_1 a C_6, (viii) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (ix) carboxilo, (x) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (xi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (xii) carbamoilo, (xiii), mono-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xiv) di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xv) arilo de C_6 a C_{12}, y (xvi) heteroarilo de C_1 a C_{10}, o sustituido con (xvii) 1 a 13 átomos de deuterio, además, cara uno de los grupos anteriores (F) a (H) es no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos que se seleccionan del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) amino, (ix) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (x) di-alquilamino de C_1 a C_6, (xi) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xii) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (xix) aminosulfonilo y (xx) mono-o di-alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6, o sustituido con (xxi) 1 a 9 átomos de deuterio, o

R^1 y R^2 pueden formar anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, junto con los átomos a los que se unen, en donde el anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros es no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de

(A) un átomo de halógeno

(B) oxo

(C) hidroxilo

(D) alquilo de C_1 a C_6,

(E) alquenilo de C_2 a C_6,

(F) alquinilo de C_2 a C_6,

(G) cicloalquilo de C_3 a C_6

(H) grupo hidrocarburo aromático C_6 a C_{14},

(I) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sea un átomo de carbono, y

(J) un grupo aromático bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático anterior y un anillo de hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14}, sustituido o sustituido con (K) de 1 a 6 átomos de deuterio,

donde cada uno de los grupos anteriores (D) a (G) son no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) hidroxilo, (iv) alcoxi de Cl a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (v) amino, (vi) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (vii) di-alquilamino de C_1 a C_6, (viii) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (ix) carboxilo, (x) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (xi) alquilo carbonilo de C_1 a C_6, (xii) carbamoilo, (xiii) mono-carbamoilo de C_1 a C_6, (xiv) di-alquilcarbamoilo de C_1 a C_6, (xv) arilo de C_6 a C_{12} y (xvi) heteroarilo de C_1 a C_{10} no sustituido , o sustituido con (xvii) de 1 a 13 átomos de deuterio, cada uno de los grupos anteriores (H) a (J) es no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos que son seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, v) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (vi) hidroxilo, (vii) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) amino, (ix) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (x) di- alquilamino de Cl a C_6, (xi) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (XII)

alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (XIII) carboxilo, (xiv) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (XV) carbamoílo, (XVI) de mono-carbamoilo de C_1 a C_6, (XVII) di- carbamoilo de C_1 a C_6, (XVIII) alquilsulfonilo de C_1 a C_6, (XIX) aminosulfonilo, y (xx) mono- o di- alquilaminosulfonilo de C_1 a C_6 no sustituido, o sustituido con (XXI) de 1 a 9 átomos de deuterio.

2.- Un compuesto, o una sal o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, en la fórmula (I), X indica un alquileno de C_1 a C_6 lineal o ramificado y Ar es un grupo hidrocarboro aromático de C_6 a C_{14}.

3.- Un compuesto, o una sal o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde, en la fórmula (I), Ar es un grupo fenilo, el cual grupo Ar grupo es no sustituido, o sustituido con 1 a 5 grupos que son seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) nitro, (iii) ciano, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) hidroxilo, (ix) alcoxi de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o sustituido con 1 a 13 átomos de deuterio y (XXXI) un átomo de deuterio.

4.- Un compuesto, o una sal o solvato del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, en la fórmula (I), W es (1) un grupo hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} o (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, que no sean un átomo de carbono.

5.- Un compuesto, o una sal o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde, en la fórmula (I), Z es (1) un enlace de conexión o (2) CR^4R^5, en donde R^4 y R^5 son independientemente

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) un átomo de deuterio,

(C) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) carboxilo, (ii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (iii) fenilo, (iv) hidroxilo, (v) alcoxi de C_1 a C_6, (vi) un átomo de halógeno, y (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (viii) 1 a 13 átomos de deuterio, o

(D) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alquilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o sustituido con (iii) de 1 a 11 átomos de deuterio.

6.- Un compuesto, o una sal o solvato del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, en la fórmula (I), W es un átomo de hidrógeno o un átomo de deuterio.

7.- Un compuesto, o una sal o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde, en la fórmula (I), Z es (1) un enlace de conexión o (2) CR^4R^5, donde R^4 y R^5 son independientemente

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) un átomo de deuterio,

(C) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) carboxilo, (ii) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6, (iii) fenilo, (iv) hidroxilo, (v) alcoxi de Cl a C_6, (vi) un átomo de halógeno,

y (vii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (viii) 1 a 13 átomos de deuterio,

(D) cicloalquilo de C_3 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alquilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o sustituido con (iii) de 1 a 11 átomos de deuterio,

(E) $COOR^6$ donde R^6 indica un átomo de hidrógeno o alquilo de C_1 a C_6, o

(F) $CONR^7R^8$ donde R^7 y R^8 son independientemente de manera respectiva

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo formado por (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) carboxilo (IV) alcoxicarbonilo de C_1 a C_6 (V) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (vi) carbamoílo, (vii) mono- carbamoilo de C_1 a C_6, (viii) di- carbamoilo de C_1 a C_6, (ix) arilo de C_6 a C_{12}, y (x) heteroarilo de C_1 a C_{10},

(c) un grupo aromático hidrocarburo cíclico de C_6 a C_{14}, o

(d) un grupo heterocíclico aromático de 5 - a 8 miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sean un átomo carbono,

donde los grupos anteriores (c) a (d) están sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un átomo de halógeno, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) hidroxilo, (ix) alcoxi de C_1 a C_6, no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (xii)

amino, (xiii) mono- alquilamino de Cl a C_6, (xiv) di-alquilamino de C_1 a C_6, (xv) amino cíclico de 5 - a 6 miembros, (xvi) alquilcarbonilo de C_1 a C_6, (xvii) carboxilo, (xxvii) aminosulfonilo, y (xxviii) mono- o di-alquilaminosulfonilo de Cl a C_6, o sustituido con (xxix) 1 a 9 átomos de deuterio.

8.- Un compuesto, o una sal o solvato del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que, en la fórmula (I), R^1 es (1) un átomo de hidrógeno o (2) alquilo de C_1 a C_5 no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno o (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, o sustituido con (iii) de 1 a 13 átomos de deuterio, y R^2 indica (1) OR^9 o $NR^{10}R^{11}$ {2) donde R^9, R^{10}, y R^{11} son independientemente

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) alquilo de C_1 a C_6,

(C) alquenilo de C_2 a C_6,

(E) cicloalquilo de C_3 a C_6,

(F) grupo hidrocarburo aromático C_6 a C_{14}, o

(G) un heterocíclico aromático de 5 - a 8- miembros incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que no sea un átomo de carbono, en donde cada grupo de los anteriores (B) a (E) es no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo de C_3 a C_6, (iii) hidroxilo, (iv) alcoxi de Cl a C_6 no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (v) amino, (vi) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (vii) di- alquilamino de Cl a C_6, (viii) amino cíclico de 5 a 6 miembros, (ix) carboxilo, y (xv) arilo de C_6 a C_{12}, o sustituido con (xvii) de 1 a 13 átomos de deuterio, además,

cada grupo de los anteriores (F) a (G) es no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de (i) un átomo de halógeno, (iv) alquilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vi) hidroxilo, (vii) alcoxi de Cl a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (viii) amino, (ix) mono-alquilamino de C_1 a C_6, (x) de di-alquilamino de C_1 a C_6, (xi) amino cíclico de 5 a 6 miembros, y (xiii) carboxilo, o sustituido con (xxi) 1 a 9 átomos de deuterio.

9.- Un compuesto, o una sal o solvato del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, en la fórmula (I), el anillo heterocíclico que está formado por R^1 y R^2 junto con los átomos que están unidos con (1) imidazol, (2) triazol, (3) oxadiazol, o (4) oxadiazina, parcialmente saturado o anillos heterocíclicos de la misma, donde (1) a (4) son no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo formado por

(A) un átomo de halógeno,

(B) oxo,

(C) hidroxilo,

(D) alquilo de C_1 a C_6 y

(K) átomos de deuterio.

10.- Un compuesto o una sal o solvato como reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto es

(1) ácido benzoico de 4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-[(piridin-2-iloxi)imino]-1,4-diazepan-1-il}carbonil)amino]propilo},

(2) ácido benzoico de 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-chloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino)butilo],

(3) ácido benzoico de 2-amino-4-{(1R)-1-[({(6S)-6-(5-C_1oro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi) imino]-1,4-diazepan-1-il}carbonil) amino]butilo},

(4) ácido benzoico de 2-amino-4-{(1R)-1-[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi)imino]-7-oxo-1, 4 -diazepan-1-i1} carbonil)amino]etilo},

(5) ácido benzoico de 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6S)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(metoxiimino)-4-metil-7-oxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino)butilo],

(6) ácido acético de (4-{(1R)-1-({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi)imino]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il} carbonil)amino]etil} fenilo)

(7) ácido benzoico de 2-amino-4-{[({(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-[(3,5-difluorofenoxi)imino]-7-oxo-1, 4-diazepan-1-il} carbonil)metil amino]},

(8) ácido acético de {4-((1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxiimino)-1,4-diazepan-1 il]carbonil} amino)propil]fenilo},

(9) ácido benzoico de 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-7-oxo-3-(phenoxiimino)-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino)propilo], o

(10) ácido benzoico de 2-amino-4-[(1R)-1-({[(6R)-6-(5-cloro-2-metoxibencil)-3-(etoxiimino)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il]carbonil} amino)butilo].

11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

12.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para la prevención o tratamiento de una enfermedad, en el que está implicado quimasa, seleccionado

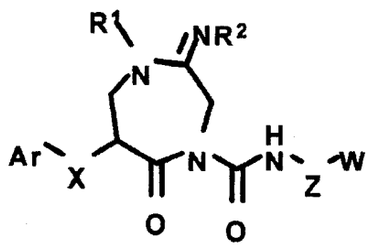
del grupo que consiste en el asma bronquial, enfermedad pulmonar pulmonar obstructiva crónica, urticaria, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, artritis rinitis, artritis reumatoide, alergias a los alimentos, la colitis, enteritis alérgica, mastocitosis, esclerodermia, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardiaca, hipertensión, arritmias, aterosclerosis, aneurisma de aorta abdominal, infarto de miocardio, restenosis después la ATC, restenosis después de cirugía de injerto de bypass, isquémicos trastornos circulatorios periféricos, hiperaldosteronismo, diabetes, la retinopatía diabética, nefropatía diabética, nefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, tumor sólido, fibrosis, adherencias postoperatorias, cicatriz, glaucoma e hipertensión ocular.

13.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para la prevención o tratamiento de una enfermedad, en el que está implicado quimasa, seleccionado del grupo que consiste en el asma bronquial, urticaria, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica enteritis, alérgica, colitis, aneurisma de aorta abdominal, nefropatía diabética, nefritis y cicatriz.

14.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para la prevención o tratamiento de dermatitis atópica o conjuntivitis alérgica.

15.- Un inhibidor quimasa que comprende, como un compuesto o una sal o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

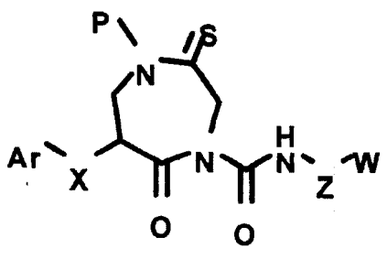
16.- Un método para producir un compuesto que tiene la fórmula (I):



(I)

en donde Ar, W, X, Z, R1 y R2 son como se definen en la reivindicación 1, que comprende las etapas de

1) hacer reaccionar un compuesto (V):



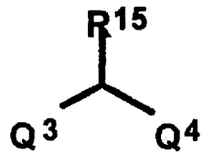
(V)

en donde Ar, W, X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1, P indica un grupo protector tal como alilo, aliloxicarbonilo, 9 -fluorenilmetilcarbonilo, alquiloxicarbonilo de Cl a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alquilcarbonilo de C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, aralquilo de C_7 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, (iv) nitro, arilcarbonilo de C_5 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de Cl a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro, aralquiloxicarbonilo de C_7 a C_{16} no sustituido o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de Cl a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro, o

arilsulfonilo de C_5 a C_{16} no sustituido, o sustituido con 1 a 3 de (i) un átomo de halógeno, (ii) alquilo de C_1 a C_6, (iii) alcoxi de C_1 a C_6, o (iv) nitro o indica R^1, en donde R^1 es como se definió antes, con

R^2-NH_2, en donde R^2 es como se definió en la reivindicación 1, o una sal del mismo y opcionalmente, si es necesario, lleva a cabo una reacción de desprotección,

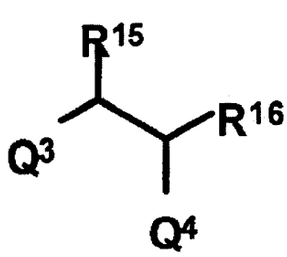
2) hacer reaccionar el compuesto anterior (V) con R^{12}-NH_2, donde R^{12} es OH o NHR^{11} y R^{11} es la misma tal como se define en la reivindicación 1, o una sal del mismo, y posteriormente hacer reaccionar el producto resultante con el compuesto (XI):



(XI)

en donde Q^3 y Q^4 independientemente indica un átomo de halógeno, arilsulfoniloxi de C_6 a C_{10} no sustituido, o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alquilsulfoniloxi de C_1 a C_4 no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o ariloxi de C_6 a C_{10} no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o nitro, y R^{15} indica un átomo de hidrógeno u oxo,

o con el compuesto (XII):

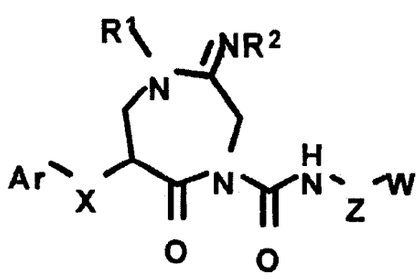


(XII)

en donde Q^3 y Q^4 son como se han definido anteriormente, y R^{15} y R^{16} independientemente indica un átomo de hidrógeno u oxo, así como realizan una reacción de ciclación y, opcionalmente, realizan una reacción de desprotección, o

3) hacer reaccionar el compuesto anterior (V) con R^{13}-NH_2, en donde R^{13} es OR^{14}, $NR^{11}R^{14}$ o un grupo alquilo de C_2 a C_6 sustituido con dos alcoxi de C_1 a C_6, R^{11} es como se define en la reivindicación 1, y R^{14} es formilo, carbonilo de C_1 a C_6, alquenilcarbonilo de C_2 a C_6, alquinilcarbonilo de C_2 a C_6, carbonilo cíclico de C_3 a C_6, arilcarbonilo de C_6 a C_{14}, heteroarilcarbonilo de C_1 a C_{10}, o alcoxicarbonilo de Cl a C_6, o su sal, y a continuación realizando una reacción de ciclación y, si es necesario, realizando una reacción de desprotección.

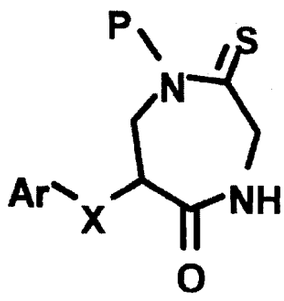
17. Un método para producir un compuesto que tiene la fórmula (I):



(I)

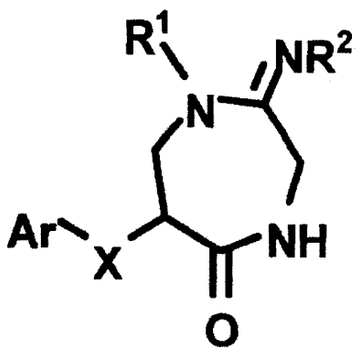
en donde Ar, W, X, Z, R^1 y R^2 son como se define en la reivindicación 1, que comprende las etapas de

obtener a partir del compuesto (XIII):



(XIII)

en donde Ar y X son como se define en la reivindicación 1, y P se define como en la reivindicación 16, el compuesto (XIV):



(XIV)

en donde Ar, X, R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, posteriormente

1) se hace reaccionar el compuesto anterior (XIV) y compuesto (X):

O = C = N-Z-W (X)

en donde W y Z son como se define en la reivindicación 1, y opcionalmente, realiza una reacción de desprotección, o

2) se hace reaccionar el compuesto anterior (XIV) y el compuesto (VIII):

$Q^1Q^2C = O$

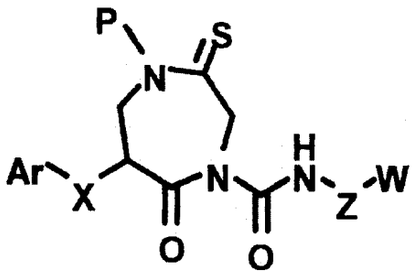
en donde Q^1 y Q^2 independientemente indican un átomo de halógeno o ariloxi de C_6 a C_{10}, no sustituido o sustituido

con 1 a 3 de un átomo de halógeno o nitro luego haciendo reaccionar el producto resultante con el compuesto (IX):

H_2N-Z-W

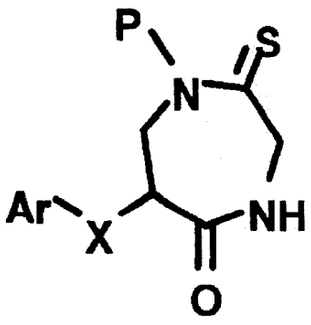
en donde, W y Z son como se han definido anteriormente, y, opcionalmente, realiza una reacción de desprotección.

18.- Un compuesto o una sal del mismo que tiene la fórmula (V):



(V)

en donde Ar, W, X, Y y Z son como se define en la reivindicación 1 y P es como se define en la reivindicación 16, o la fórmula (XIII):



(XIII)

en donde Ar, X y P son como se han definido anteriormente, o su sal.

RESUMEN

Se provee in compuesto que tiene un esqueleto de anillo de siete miembros que contiene nitrógeno representado por la fórmula (I) y que es útil en la prevención o tratamiento de condiciones patológicas en las cuales está implicada la quimasa. También se provee un fármaco, que contiene el compuesto mencionado antes, para la prevención o tratamiento de trastornos en los cuales está implicada la quimasa.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2010/073879

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

AOKI, Atsushi
SEIWA PATENT & LAW, Toranomon 37 Mori Bldg.,
5-1, Toranomon 3-chome, Minato-ku, Tokyo
1058423
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)*
20 May 2011 (20.05.2011)

Applicant's or agent's file reference
Y799-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP2010/073879

International filing date *(day/month/year)*
24 December 2010 (24.12.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo
1030023
Japan

State of Nationality	State of Residence
JP	JP

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo
1038426
Japan

State of Nationality	State of Residence
JP	JP

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 10

Authorized officer
MITANI Akiko
e-mail pt08.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 08

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/TPZR59JV0

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2010/073879

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

AOKI, Atsushi
SEIWA PATENT & LAW, Toranomon 37 Mori Bldg.,
5-1, Toranomon 3-chome, Minato-ku, Tokyo
1058423
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)*
01 June 2012 (01.06.2012)

Applicant's or agent's file reference
Y799-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP2010/073879

International filing date *(day/month/year)*
24 December 2010 (24.12.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
IMAJO, Seichi
c/o Asubio Pharma Co., Ltd., 6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku,
Kobe-shi, Hyogo
6500047
Japan

State of Nationality	State of Residence
JP	JP

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
IMAJO, Seiichi
c/o Asubio Pharma Co., Ltd., 6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku,
Kobe-shi, Hyogo
6500047
Japan

State of Nationality	State of Residence
JP	JP

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 10

Authorized officer
MITANI Akiko
e-mail pt08.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 08

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**

IMPRESO EN DICIEMBRE 1° DE 2009 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA - NIT. 830.029.969-5

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

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

285
284

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

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

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

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

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

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

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

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

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

© CAVELIER ABOGADOS

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

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

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

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

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

En/in Tokyo

Por/by Kazuo Sato

General Manager, Intellectual Property

Firma/Signature

Nota:

PARA SOCIEDADES

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

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

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

PARA PERSONAS NATURALES

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

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

Note:

FOR CORPORATIONS

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

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

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

FOR INDIVIDUALS

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

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

© CAVELIER ABOGADOS

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

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

286
285

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 17555

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

NOV - 2 2009

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

TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

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

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

3

平成２１年登簿第　　1755号

認　　証

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

よって、これを認証する。

平成２１年　11　月　2　日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目２番２号

東京法務局所属

公証人
Notary　　TADAHIKO MITSUDA

証　　明

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

平成２１年 11 月 2 日

東京法務局長　　山浦 弥一郎

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY
   Certified
5. at Tokyo　　6. NOV - 2 2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09- Nº 002049
9. Seal/stamp:　　10. Signature

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

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

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

287
286

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. 17 DIC. 2009. Firmado: TADAHIKO MITSUDA, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO

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

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

APOSTILLA

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

1. PAIS: JAPÓN

Eduardo C

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

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.

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

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

01 *88226885*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

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

CERTIFICA :

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

CERTIFICA

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

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

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

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

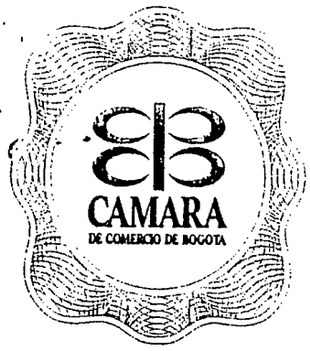
CERTIFICA:

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

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568

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



01 *8822688*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 2 de 3

* *

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

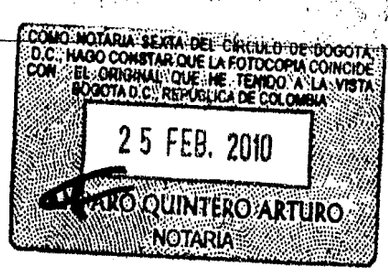
CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

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

NOMBRE IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)



GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425

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

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

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

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

CERTIFICA:

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

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

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

* * * * NOTA * * * *

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

290
289

01 *88226887*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 3 de 3

* *

VALOR : $ 3,500

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

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

legalizado ----------

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

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

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

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

IVA 16% $ 22.486.oo -

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

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

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.425 Bta

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE **CAVELIER ABOGADOS**

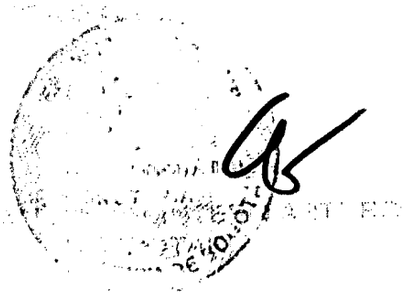
AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTA D.C.

T1063/10.PG.ANGELIK

IMPRESO EN DICIEMBRE 1° DE 2009 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA - NIT. 830.026.954-5

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



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

374

CESION

Yo. (nosotros) abajo firmado (s)
(1) Tsuyoshi Muto (2) Taisaku Tanaka
(3) Junko Futamura (4) Seiichi Imajo
(5) Hajime Sugawara

domiciliado(s) en c/o Asubio Pharma Co., Ltd,
6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku,
Kobe-shi, Hyogo 6500047, Japan

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Japan

domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo
1038426, 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.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
(1) Tsuyoshi Muto (2) Taisaku Tanaka
(3) Junko Futamura (4) Seiichi Imajo
(5) Hajime Sugawara

of c/o Asubio Pharma Co., Ltd.,
6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku,
Kobe-shi, Hyogo 6500047, Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
SEVEN-MEMBERED RING COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREFOR

(International Application No. PCT/JP2010/073879)

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japan

domiciled in 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo
1038426, Japan

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this on April 27, 2012
en/in Hyogo, Japan

por/by Tsuyoshi Muto

Firma/Signature Tsuyoshi Muto

© CAVELIER ABOGADOS

293

292

Dado y firmado hoy/Given and signed this on April 27, 2012

en/in Hyogo, Japan

por/by Taisaku Tanaka

Firma/Signature Taisaku Tanaka

Dado y firmado hoy/Given and signed this on April 27, 2012

en/in Hyogo, Japan

por/by Junko Futamura

Firma/Signature Junko Futamura

Dado y firmado hoy/Given and signed this on April 27, 2012

en/in Hyogo, Japan

por/by Seiichi Imajo

Firma/Signature Seiichi Imajo

Dado y firmado hoy/Given and signed this on April 27, 2012

en/in Hyogo, Japan

por/by Hajime Sugawara

Firma/Signature Hajime Sugawara

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01- 374

294

293

Registration NO. 777

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that the signatures on the foregoing document are genuine and authentic signatures of Tsuyoshi MUTO, Taisaku TANAKA, Junko FUTAMURA, Seiichi IMAJO and Hajime SAUGAWARA.

Dated this 9th day of May, 2012,

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

TOICHI FUJIWARA
NOTARY

平成２４年登簿第 777号

295
294

認　　証

嘱託人武藤毅、田中太作、二村純子、今城精一及び菅原肇の代理人城野喬は、本公証人に対し、各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　5　月　9　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

藤原肇一

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　5　月　9　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. MAY - 9 2012
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 12- Nº 001056
9. Seal/stamp:
10. Signature

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS · JAPAN ·

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

Yo, (Nosotros) abajo firmado(s)
(1) Tsuyoshi Muto (2) Taisaku Tanaka (3) Junko Futamura (4) Seiichi Imajo (5) Hajime Sugawara
Domiciliados en
c/o Asubio Pharma Co., Ltd., 6-4-3, Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 6500047, Japón
Declaramo(s) bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:
COMPUESTO DE ANILLO DE SIETE MIEMBROS Y USO FARMACÉUTICO DEL MISMO
(Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/073879)
Declaramos así mismo que cedemos y transferimos, sin limitación, a favor de la sociedad
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
Constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón
Domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 1038426, Japón
Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.
Dado y firmado hoy 27 de Abril de 2012 en Hyogo, Japón
Por: Tsuyoshi Muto
Firma (Firmado)
Dado y firmado hoy 27 de Abril de 2012 en Hyogo, Japón
Por: Taisaku Tanaka
Firma (Firmado)
Dado y firmado hoy 27 de Abril de 2012 en Hyogo, Japón
Por: Junko Futamura
Firma (Firmado)
Dado y firmado hoy 27 de Abril de 2012 en Hyogo, Japón
Por: Seiichi Imajo
Firma (Firmado)
Dado y firmado hoy 27 de Abril de 2012 en Hyogo, Japón
Por: Hajime Sugawara
Firma (Firmado)

Registro No. 777

CERTIFICADO NOTARIAL

El presente certifica que las firmas en el documento anterior son las firmas genuinas y autenticas de Tsuyoshi MUTO, Taisaku TANAKA, Junko FUTAMURA, Seiichi IMAJO y Hajime SUGAWARA

Fechado este día 9 de Mayo de 2012.

(Sello a tinta de la oficina de Asuntos Legales de Tokio.)
(Firmado)
Toichi Fujiwara
Notario

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Japón
   Este documento público
2. Ha sido firmado por Toichi Fujiwara
3. Actuando en calidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. Lleva el sello/estampilla de Toichi Fujiwara, Notario

CERTIFICADO

5. En Tokio
6. El día 9 de Mayo de 2012.
7. Por El Ministerio de Relaciones Exteriores
8. **12-No.001056**
9. Sello (Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)
10. Firma (Firmado)
    Kazutoyo OYABE
    Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

247
796

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0063654

Bogotá D.C., Junio 25 de 2012 - 07:51:54

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	446258665	22/06/2012	35.115.900.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	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. 12-113824- -00000-0000
Fecha 2012-07-06 17:27:10 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 298

Act. 411 PRESENTACION Folios: 299

COLO: 15869-841-035-0

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

297

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0068979

Bogotá D.C., Julio 06 de 2012 - 16:21:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	57899	12/06/2012		140.000.00
RECIBO DE CA	999999999	60065	15/06/2012		100.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	30.000.00	240.000.00
				$240.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-113824- -00000-0000
Fecha 2012-07-06 17:27:10 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 RASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 298

Act. 411 PRESENTACION **Folios: 299**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD FASE NACIONAL PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
2009-296113 **2009/12/25** **JP**

(51) Int Cl: **C07D 243/008**

(71)Solicitante(s) **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

(72) Inventor(es) **TSUYOSHI MUTO**
Y OTROS

(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

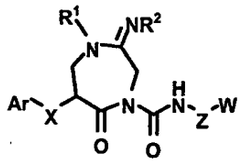
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2012/07/25
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 2010/12/24
No. de solicitud PCT/JP2010/073879

(87) Publicación internacional
Fecha: 2011/06/30
N° publicación: ***WO 2011/078413 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTO DE ANILLO DE SIETE MIEMBROS Y USO FARMACÉUTICO PARA EL MISMO**

Resumen:

Se provee in compuesto que tiene un esqueleto de anillo de siete miembros que contiene nitrógeno representado por la fórmula (I) y que es útil en la prevención o tratamiento de condiciones patológicas en las cuales está implicada la quimasa. También se provee un fármaco, que contiene el compuesto mencionado antes, para la prevención o tratamiento de trastornos en los cuales está implicada la quimasa.



(I)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-113824- -00000-0000
Fecha: 2012-07-06 17:27:10 Dep: 2020 DIR.NUEVASOR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 298

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTIL. Act. 411 PRESENTACION Folios: 299

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐