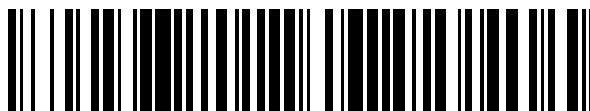


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 645**

51 Int. Cl.:

**A01N 35/00** (2006.01)

**A61K 31/12** (2006.01)

**C07D 491/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 10779665 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2413693**

54 Título: **Derivados sustituidos de azoantraceno, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

**30.03.2009 US 164523 P**  
**01.03.2010 US 309348 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.12.2015**

73 Titular/es:

**VTV THERAPEUTICS LLC (100.0%)**  
**4170 Mendenhall Oaks Parkway**  
**High Point, NC 27265, US**

72 Inventor/es:

**MJALLI, ADNAN M.M.;**  
**BEHME, CHRISTOPHER;**  
**CHRISTEN, DANIEL P.;**  
**POLISETTI, DHARMA RAO;**  
**QUADA, JAMES;**  
**SANTHOSH, KALPATHY;**  
**BONDLELA, MURALIDHAR;**  
**GUZEL, MUSTAFA;**  
**YARRAGUNTA, RAVINDRA REDDY;**  
**GOHIMUKKULA, DEVI REDDY;**  
**ANDREWS, ROBERT CARL;**  
**DAVIS, STEPHEN THOMAS;**  
**YOKUM, THOMAS SCOTT y**  
**FREEMAN, JENNIFER, L.R.**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 553 645 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados sustituidos de azoantraceno, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica prioridad bajo 35 USC § 119 (e) y PCT artículo 8 (1) de las solicitudes de patente provisional de los Estados Unidos Nos. 61/164,523, presentada el 30 de marzo de 2009 y 61/309,348, presentada el 1 de marzo de 2010

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se relaciona con derivados sustituidos de azoantraceno, composiciones farmacéuticas que comprenden derivados sustituidos de azoantraceno, y el uso de derivados sustituidos de azoantraceno para la preparación de composiciones farmacéuticas y sus usos en métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades, trastornos y padecimientos en donde la modulación del receptor de GLP-1 humano es conveniente

Descripción de la técnica relacionada

15 La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico donde la progresión de la enfermedad puede caracterizarse por uno o por más de resistencia a la insulina por los tejidos periféricos, hiperglucemia, compensación de las células beta de los islotes, hiperinsulinemia, dislipidemia, gluconeogénesis incrementada en hígado y, en última instancia, la pérdida de masa y función de las células beta. Las consecuencias patofisiológicas del metabolismo aberrante de la glucosa y los lípidos son la toxicidad para órganos como el riñón, el ojo, neuronas periféricas, la vasculatura y el corazón. De esta manera, existe una necesidad de agentes que puedan demorar la progresión de la enfermedad al mejorar el control glucémico y al mejorar la masa y la función de las células beta.

20

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es un miembro de la familia de la incretina de las hormonas peptídicas neuroendocrinas, secretadas a partir de las células L del intestino en respuesta a la ingestión de alimento. El GLP-1 tiene múltiples efectos metabólicos que son atractivos para un agente anti diabético. Una función clave del GLP-1 es la de activar a su receptor, GLP-1R, en la célula beta pancreática para incrementar la secreción de insulina dependiente de glucosa. Los beneficios metabólicos positivos del GLP-1 pueden incluir, pero no se limitan a, la supresión de la producción excesiva de glucagón, una ingesta disminuida de alimento, un vaciado gástrico demorado y la mejora de la masa y función de las células beta. Los efectos positivos del GLP-1 sobre la masa y función de las células beta ofrecen la perspectiva de que las terapias basadas en el GLP-1 pueden retardar la progresión de la enfermedad en las fases tempranas. Además, un agonista de GLP-1 también puede ser útil en terapias de combinación, tal como con la insulina en pacientes con diabetes tipo I. Desafortunadamente, la rápida proteólisis del GLP-1 a un metabolito inactivo limita su uso como agente terapéutico.

25

30

La validación de los agonistas de GLP-1R como una modalidad terapéutica se logró por el Exendin-4 (Byetta® (Amylin Pharmaceuticals, Inc.)), un agonista peptídico del receptor de GLP-1 aprobado recientemente en algunos países para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La dosificación del Exendin-4 por administración subcutánea reduce la glucosa en la sangre y disminuye los niveles de HbA1c, que son mediciones de biomarcadores importantes para el control de la enfermedad. De esta manera, un agonista oral del receptor de GLP-1 debe proporcionar un control glucémico mientras ofrece la conveniencia de una dosificación oral.

35

El GLP-1R pertenece a la subclase de receptores de la clase B de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) que regula importantes procesos fisiológicos y patofisiológicos. Además de la característica de siete dominios transmembranales de todos los miembros de la familia GPCR, los GPCRs de la clase B contienen un dominio N-terminal relativamente grande. Se considera que la unión y activación de estos receptores, por parte de grandes ligandos peptídicos naturales, requiere tanto el dominio N-terminal como el dominio transmembranal del receptor. La identificación de moléculas no peptídicas de bajo peso molecular, que se unen y activan a GPCRs de la clase B, ha resultado complicada.

40

Dado que los péptidos, tal como el GLP-1, pueden carecer de suficiente biodisponibilidad oral para su consideración como agentes farmacológicos orales, se desean pequeños moduladores moleculares del GLP-1R con biodisponibilidad oral. La presente invención describe una clase de compuestos que modulan el GLP-1R.

45

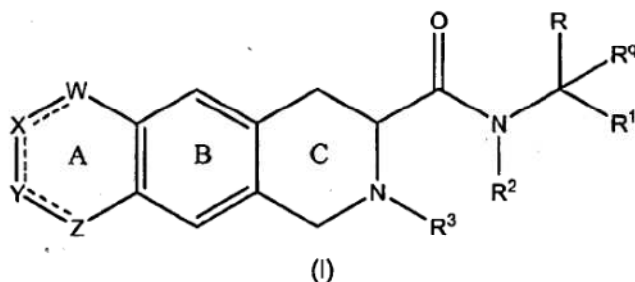
La WO 00/42026 divulga derivados sustituidos de quinolina y de quinoxalina como agonistas de GLP-1 no peptídico, y sus usos para tratar enfermedades donde la activación del receptor de GLP-1 es beneficiosa.

50 La WO 2009/111700 divulga derivados de oxadiazonantraceno y sus usos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la modulación del receptor de GLP-1 humano, tal como la diabetes.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona derivados sustituidos de azoantraceno que modulan el GLP-1R y que pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos, enfermedades, o padecimientos en donde la modulación del receptor de GLP-1 humano es conveniente. Particularmente, la invención proporciona derivados sustituidos de azoantraceno de la Fórmula (I)

5



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe en detalle a continuación.

La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más derivados sustituidos de azoantraceno, y el uso de estos compuestos y composiciones farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades, trastornos o padecimientos en los cuales la modulación del receptor de GLP-1 humano es conveniente.

10

En un aspecto, la presente invención proporciona novedosos derivados sustituidos de azoantraceno, donde tales compuestos incluyen compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), como se describe a continuación.

15

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, o la mezcla de los mismos.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o padecimiento en los cuales la modulación del receptor de GLP-1 humano es conveniente.

25

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o padecimiento, o de un sujeto en riesgo de tener una enfermedad, trastorno o padecimiento, en donde la enfermedad, trastorno o padecimiento se selecciona de: síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglicemia, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos donde la activación del receptor de GLP-1 es conveniente, y las complicaciones que resultan o se asocian con la diabetes, incluyendo, pero sin limitarse a, neuropatía, retinopatía, nefropatía y curación alterada de heridas.

30

Las características adicionales de la presente invención se describen más adelante.

Breve descripción de los dibujos

No aplicable.

35 Descripción detallada

Con las siguientes definiciones se tiene la intención de aclarar el significado de los términos definidos. Si los términos utilizados en este documento no se definen específicamente, tales términos no deben considerarse como indefinidos. En lugar de ello, tales términos indefinidos deben interpretarse de acuerdo con su significado simple y ordinario para los expertos en los campos de la técnica a la que se dirige la invención.

40

Como se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene uno a doce átomos de carbono, el cual puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Los ejemplos de "alquilo", como se

utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, isopentilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, y 2-etilhexilo.

5 Como se utiliza a lo largo de esta especificación, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo se representará por la expresión "alquilo C<sub>x-y</sub>", la cual se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, que contiene de x a y, inclusivo, átomos de carbono. De esta manera, alquilo C<sub>1-6</sub> representa una cadena alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, como se describe anteriormente, y por ejemplo incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, isopentilo, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

10 Como se utiliza en este documento, el término "alqueniilo" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada que tiene dos a doce átomos de carbono y que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, el cual puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Los ejemplos de "alqueniilo", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo y 1-propen-1-ilo.

15 Como se utiliza a lo largo de esta especificación, el número de átomos de carbono en un grupo alqueniilo se representará por la expresión "alqueniilo C<sub>x-y</sub>", la cual se refiere a un grupo alqueniilo, como se define en este documento, que contiene de x a y, inclusivo, átomos de carbono. De esta manera, alqueniilo C<sub>2-6</sub> representa una cadena alqueniilo que tiene de 2 a 6 carbonos, como se describe anteriormente, y por ejemplo incluye, pero no se limita a, vinilo, alilo y 1-propen-1-ilo.

20 Como se utiliza en este documento, el término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada que tiene dos a doce átomos de carbono y que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, el cual puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Los ejemplos de "alquinilo", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo y 2-propin-1-ilo.

25 Como se utiliza a lo largo de esta especificación, el número de átomos de carbono en un grupo alquinilo se representará por la expresión "alquinilo C<sub>x-y</sub>", la cual se refiere a un grupo alquinilo, como se define en este documento, que contiene de x a y, inclusivo, átomos de carbono. De esta manera, alquinilo C<sub>2-6</sub> representa una cadena alquinilo que tiene de 2 a 6 carbonos, como se describe anteriormente, y por ejemplo incluye, pero no se limita a, acetilenilo y 2-propin-1-ilo.

30 Como se utiliza en este documento, el término "alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, el cual puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Los ejemplos de "alquilenilo", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, dimetilmetileno, n-butileno, 1-metil-n-propileno y 2-metil-n-propileno.

35 Como se utiliza a lo largo de esta especificación, el número de átomos de carbono en un grupo alquilenilo se representará por la expresión "alquilenilo C<sub>x-y</sub>", la cual se refiere a un grupo alquilenilo, como se define en este documento, que contiene de x a y, inclusivo, átomos de carbono. De esta manera, alquilenilo C<sub>1-4</sub> representa una cadena alquilenilo que tiene de 1 a 4 carbonos, como se describe anteriormente, y por ejemplo incluye, pero no se limita a, metileno, etileno, n-propileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, dimetilmetileno, n-butileno, 1-metil-n-propileno y 2-metil-n-propileno.

40 Como se utiliza en este documento, el término "alqueniileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, el cual puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Los ejemplos de "alqueniileno", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, vinileno, alileno y 2-butenileno.

45 Como se utiliza a lo largo de esta especificación, el número de átomos de carbono en un grupo alqueniileno se representará por la expresión "alqueniileno C<sub>x-y</sub>", la cual se refiere a un grupo alqueniileno, como se define en este documento, que contiene de x a y, inclusivo, átomos de carbono. De esta manera, alqueniileno C<sub>2-4</sub> representa una cadena alqueniileno que tiene de 2 a 4 carbonos, como se describe anteriormente, y por ejemplo incluye, pero no se limita a, vinileno, alileno y 2-butenileno.

50 Como se utiliza en este documento, el término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, el cual puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Los ejemplos de "alquinileno", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, etinileno y 2-butinileno.

Como se utiliza a lo largo de esta especificación, el número de átomos de carbono en un grupo alquilileno se representará por la expresión "alquilileno C<sub>x-y</sub>", la cual se refiere a un grupo alquilileno, como se define en este documento, que contiene de x a y, inclusivo, átomos de carbono. De esta manera, alquilileno C<sub>2-4</sub> representa una cadena alquilileno que tiene de 2 a 4 carbonos, como se describe anteriormente, y por ejemplo incluye, pero no se limita a, etilileno y 2-butilileno.

Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo no aromático cíclico de tres a doce miembros, que puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Tales grupos "cicloalquilo" pueden contener uno o más grados de insaturación. Los ejemplos de grupos "cicloalquilo", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 1-norbornilo, 2-norbornilo, 7-norbornilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Como se utiliza a lo largo de esta especificación, el número de átomos de carbono en un grupo cicloalquilo se representará por la expresión "cicloalquilo C<sub>x-y</sub>", la cual se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en este documento, que contiene de x a y, inclusivo, átomos de carbono. De esta manera, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> representa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 carbonos, como se describe anteriormente, y por ejemplo incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 1-norbornilo, 2-norbornilo, 7-norbornilo, 1-adamantilo y 2-adamantilo.

Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquileno" se refiere a un anillo hidrocarburo no aromático cíclico divalente de tres a doce miembros, que puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Los ejemplos de grupos "cicloalquileno", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y cicloheptileno. Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquileno" puede incluir anillos divalentes que tienen diferentes puntos de unión, así como un punto común de unión, cuyo átomo de conexión puede referirse como un "espiroátomo".

Como se utiliza a lo largo de esta especificación, el número de átomos de carbono en un grupo cicloalquileno se representará por la expresión "cicloalquileno C<sub>x-y</sub>", la cual se refiere a un grupo cicloalquileno, como se define en este documento, que contiene de x a y, inclusivo, átomos de carbono. De esta manera, cicloalquileno C<sub>3-10</sub> representa un grupo cicloalquileno que tiene de 3 a 10 carbonos, como se describe anteriormente, y por ejemplo incluye, pero no se limita a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y cicloheptileno.

Como se utiliza en este documento, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos mono o policíclicos no aromáticos univalentes, opcionalmente sustituidos, que contienen opcionalmente uno o más grados de insaturación, y que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Tales grupos "heterociclo" o "heterociclilo" pueden oxidarse opcionalmente, o también pueden sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se utiliza en este documento, incluye sistemas de anillos que se saturan completamente o que tienen uno o más grados de insaturación. Típicamente, el anillo es de tres a doce miembros. Tales anillos opcionalmente pueden fusionarse a uno o más anillos heterocíclicos, anillos cicloalquilo, grupos arilo o grupos heteroarilo diferentes, como se define en este documento. Los ejemplos de grupos "heterocíclicos", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano y tetrahidrotiofeno, donde la unión puede ocurrir en cualquier punto en dichos anillos, siempre y cuando la unión sea químicamente factible.

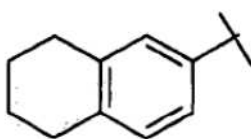
Como se utiliza en este documento, cuando "heterociclo" o "heterociclilo" se cita como posible sustituyente, el grupo "heterociclo" o "heterociclilo" puede unirse ya sea a través de un átomo de carbono o cualquier heteroátomo, en la medida en que la unión en ese punto sea químicamente factible. Por ejemplo, "heterociclilo" puede incluir pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo. Cuando los grupos "heterociclo" o "heterociclilo" contienen un átomo de nitrógeno en el anillo, la unión a través del átomo de nitrógeno puede indicarse alternativamente al utilizar un sufijo "-ino" con el nombre del anillo. Por ejemplo, pirrolidino se refiere a pirrolidin-1-ilo.

Como se utiliza en este documento, el término "heterociclileno" se refiere a un sistema de anillos no aromáticos divalentes, opcionalmente sustituidos, que contienen opcionalmente uno o más grados de insaturación, y que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Tales grupos "heterociclileno" pueden oxidarse opcionalmente, o también pueden sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. El término "heterociclileno", como se utiliza en este documento, incluye sistemas de anillos que se saturan completamente o que tienen uno o más grados de insaturación. Típicamente, el anillo es de tres a doce miembros. Tales anillos opcionalmente pueden fusionarse a uno o más anillos heterocíclicos, anillos cicloalquilo, grupos arilo o grupos heteroarilo diferentes, como

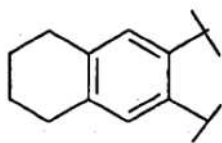
se define en este documento. Los ejemplos de grupos "heterociclileno", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuran-2,5-diilo y morfolin-2,4-diilo.

- 5 Como se utiliza en este documento, el término "arilo" se refiere a un anillo hidrocarburo aromático, el cual puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. El término "arilo" también puede incluir sistemas de anillos fusionados policíclicos que tienen hasta tres anillos, donde cada anillo en el sistema de anillos tiene de 3 a 7 átomos. Los ejemplos de grupos "arilo", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, fenantreno e indeno. En una modalidad, "arilo" se refiere a un grupo fenilo, que puede sustituirse como se describe además en este documento.
- 10 Como se utiliza en este documento, el término "arileno" se refiere a un anillo hidrocarburo aromático divalente, el cual puede sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. El término "arileno" también puede incluir sistemas de anillos fusionados policíclicos que tienen hasta tres anillos, donde cada anillo en el sistema de anillos tiene de 3 a 7 átomos. Los ejemplos de grupos "arilo", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, 1,4-fenileno y 1,3-fenileno.
- 15 Como se utiliza en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de cinco a siete miembros, o a un sistema de anillos aromáticos bicíclicos fusionados que comprende dos de tales anillos aromáticos, que pueden sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Estos anillos "heteroarilo" contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, donde los N-óxidos, óxidos de azufre y los dióxidos son sustituciones de heteroátomos permisibles. Ejemplos de grupos "heteroarilo", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]tiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, pteridinilo y fenazinilo.

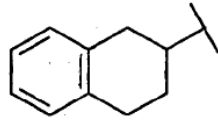
- 20 Como se utiliza en este documento, el término "heteroarileno" se refiere a un dirradical de anillos aromáticos monocíclicos de cinco a siete miembros, o a un sistema de anillos bicíclicos fusionados que comprende dos de tales anillos, los cuales pueden sustituirse opcionalmente, como se describe además en este documento, con múltiples grados permitidos de sustitución. Estos anillos heteroarilo contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, donde los N-óxidos, óxidos de azufre y los dióxidos son sustituciones de heteroátomos permisibles. Los ejemplos de "heteroarileno", como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, furan-2,5-diilo, tiofeno-2,4-diilo y piridin-2,4-diilo
- 25 Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquilarilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos cicloalquilo fusionados a un grupo arilo, los grupos arilo y cicloalquilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo arilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "cicloalquilarilo fusionado", utilizados en este documento, incluyen 5-indanilo y 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo
- 30



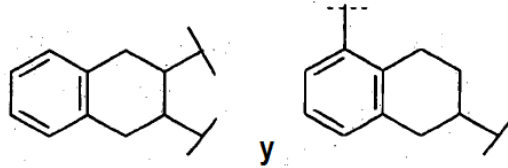
- 35 Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquilarileno fusionado" se refiere a un cicloalquilarilo fusionado, en donde el grupo arilo es divalente. Los ejemplos incluyen



- 40 Como se utiliza en este documento, el término "arilcicloalquilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos arilo fusionados a un grupo cicloalquilo, los grupos cicloalquilo y arilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo cicloalquilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "arilcicloalquilo fusionado", utilizados en este documento, incluyen 1-indanilo, 2-indanilo, 9-10 fluorenilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo) y

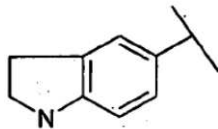


Como se utiliza en este documento, el término "arilcicloalquileo fusionado" se refiere a un arilcicloalquileo fusionado, en donde el grupo cicloalquileo es divalente. Los ejemplos incluyen 9,10-fluorenileno



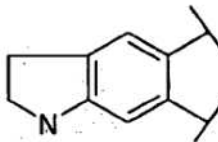
5

Como se utiliza en este documento, el término "heterociclilarilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos heterociclilo fusionados a un grupo arilo, los grupos arilo y heterociclilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo arilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "heterociclilarilo fusionado", utilizados en este documento, incluyen 3,4-metilendioxi-1-fenilo y



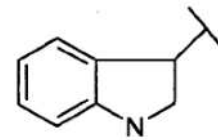
10

Como se utiliza en este documento, el término "heterociclilarileno fusionado" se refiere a un heterociclilarileno fusionado, en donde el grupo arilo es divalente. Los ejemplos incluyen



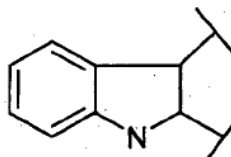
15

Como se utiliza en este documento, el término "arilheterociclilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos arilo fusionados a un grupo heterociclilo, los grupos heterociclilo y arilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo heterociclilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "arilheterociclilo fusionado", utilizados en este documento, incluyen 2-(1,3-benzodioxolilo) y

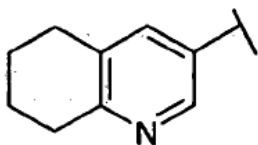


20

Como se utiliza en este documento, el término "arilheterociclileno fusionado" se refiere a un arilheterociclileno fusionado, en donde el grupo heterociclilo es divalente. Los ejemplos incluyen

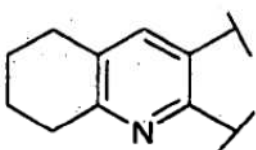


Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquilheteroarilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos cicloalquilo fusionados a un grupo heteroarilo, los grupos heteroarilo y cicloalquilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo heteroarilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "cicloalquilheteroarilo fusionado", utilizados en este documento, incluyen 5-aza-6-indanilo y

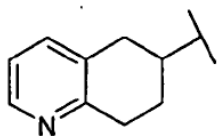


5

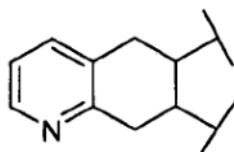
Como se utiliza en este documento, el término "cicloalquilheteroarileno fusionado" se refiere a un cicloalquilheteroarilo fusionado, en donde el grupo heteroarilo es divalente. Los ejemplos incluyen



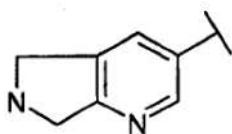
- 10 Como se utiliza en este documento, el término "heteroarilcicloalquilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos heteroarilo fusionados a un grupo cicloalquilo, los grupos cicloalquilo y heteroarilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo cicloalquilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "heteroarilcicloalquilo fusionado", utilizados en este documento, incluyen 5-aza-1-indanilo y



- 15 Como se utiliza en este documento, el término "heteroarilcicloalquileno fusionado" se refiere a un heteroarilcicloalquilo fusionado, en donde el grupo cicloalquilo es divalente. Los ejemplos incluyen

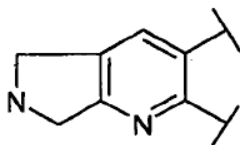


- 20 Como se utiliza en este documento, el término "heterocicliheteroarilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos heterociclilo fusionados a un grupo heteroarilo, los grupos heteroarilo y heterociclilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo heteroarilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "heterocicliheteroarilo fusionado", utilizados en este documento, incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-beta-carbolin-8-ilo y

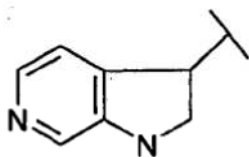


Como se utiliza en este documento, el término "heterocicliheteroarileno fusionado" se refiere a un heterocicliheteroarilo fusionado, en donde el grupo heteroarilo es divalente. Los ejemplos incluyen

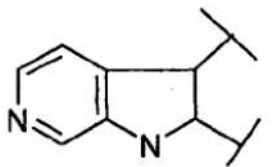




- 5 Como se utiliza en este documento, el término "heteroarilheterociclilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos heteroarilo fusionados a un grupo heterociclilo, los grupos heterociclilo y heteroarilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo heterociclilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "heteroarilheterociclilo fusionado", utilizados en este documento, incluyen -5-aza-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo y



Como se utiliza en este documento, el término "heteroarilheterociclileno fusionado" se refiere a un heteroarilheterociclilo fusionado, en donde el grupo heterociclilo es divalente. Los ejemplos incluyen



- 10 Como se utiliza en este documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se utiliza en este documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, que se sustituye con por lo menos un halógeno. Los ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena ramificada o recta, como se utiliza en este documento, incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo.

- 15 Debe interpretarse que el término "haloalquilo" incluye grupos tales como  $-CF_3$ ,  $-CH_2-CF_3$  y  $-CF_2Cl$ .

Como se utiliza en este documento, el término "haloalquileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, sustituido con por lo menos un halógeno. Debe interpretarse que el término incluye grupos perfluoroalquileno, tal como  $-CF_2-$ .

Como se utiliza en este documento, el término "alcoxi" se refiere a  $R^V O-$ , donde  $R^V$  es alquilo

- 20 Como se utiliza en este documento, el término "alqueniloxi" se refiere a  $R^V O-$ , donde  $R^V$  es alqueno.

Como se utiliza en este documento, el término "alquiniloxi" se refiere a  $R^V O-$ , donde  $R^V$  es alquínilo.

Como se utiliza en este documento, el término "nitro" se refiere a  $-NO_2$ .

Como se utiliza en este documento, el término "ciano" se refiere a  $-CN$ .

Como se utiliza en este documento, el término "azido" se refiere a  $-N_3$ .

- 25 Como se utiliza en este documento, el término "alquilsulfanilo" se refiere a  $R^V S-$ , donde  $R^V$  es alquilo.

Como se utiliza en este documento, el término "alquenilsulfanilo" se refiere a  $R^V S-$ , donde  $R^V$  es alqueno.

Como se utiliza en este documento, el término "alquinilsulfanilo" se refiere a  $R^V S-$ , donde  $R^V$  es alquínilo.

Como se utiliza en este documento, el término "alquilsulfino" se refiere a  $R^V S(O)-$ , donde  $R^V$  es alquilo.

Como se utiliza en este documento, el término "alquenilsulfino" se refiere a  $R^V S(O)-$ , donde  $R^V$  es alqueno.

Como se utiliza en este documento, el término "alquinilsulfino" se refiere a  $R^V S(O)-$ , donde  $R^V$  es alquino.

Como se utiliza en este documento, el término "alquilsulfonilo" se refiere a  $R^V SO_2-$ , donde  $R^V$  es alquilo.

5 Como se utiliza en este documento, el término "alquenilsulfonilo" se refiere a  $R^V SO_2-$ , donde  $R^V$  es alqueno.

Como se utiliza en este documento, el término "alquinilsulfonilo" se refiere a  $R^V SO_2-$ , donde  $R^V$  es alquino.

Como se utiliza en este documento, el término "haloalcoxi" se refiere a  $-OR^V$ , donde  $R^V$  es haloalquilo, como se define en este documento. Un grupo haloalcoxi incluye, pero no se limita a,  $-O(CH_2)F$ ,  $-O(CH)F_2$  y  $-OCF_3$ .

10 Como se utiliza en este documento, el término "amida" se refiere a  $-C(O)NR^V R^W$  o  $-NR^V C(O)-$ , donde cada  $R^V$  y  $R^W$  es individualmente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

Como se utiliza en este documento, el término "amino" se refiere a  $-NR^V R^W$ , donde cada uno de  $R^V$  y  $R^W$  es individualmente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Como se utiliza en este documento, cuando  $R^V$  o  $R^W$  es diferente a hidrógeno, tal grupo puede referirse como un "amino sustituido" o, por ejemplo, si  $R^V$  es H y  $R^W$  es alquilo, como un "alquilamino"

15 Como se utiliza en este documento, el término "oxo" se refiere al sustituyente  $=O$ , y se encuentra disponible como sustituyente en los átomos de carbono que tienen por lo menos dos hidrógenos disponibles para la sustitución, y en los heteroátomos como nitrógeno y azufre donde el heteroátomo puede oxidarse.

Como se utilizan en este documento, los términos "hidroxi" e "hidroxilo" se refieren cada uno a  $-OH$ .

Como se utiliza en este documento, el término "aminosulfonilo" se refiere a  $-SO_2NH_2$ .

20 Como se utiliza en este documento, el término "mercapto" se refiere a  $-SH$ .

Como se utilizan en este documento, los términos "carboxi" y "carboxilo" se refieren cada uno a  $-COOH$ .

Como se utiliza en este documento, el término "carbamoilo" se refiere a  $-C(O)NH_2$ .

Como se utiliza en este documento, el término "sulfanilo" se refiere a  $-S-$ .

Como se utiliza en este documento, el término "sulfino" se refiere a  $-S(O)-$ .

25 Como se utiliza en este documento, el término "sulfonilo" se refiere a  $-S(O)_2-$ .

30 Como se utiliza en este documento, el término "isótero ácido" se refiere a un grupo sustituyente que se ionizará a pH fisiológico para llevar una carga negativa neta. Ejemplos de tales "isóteros ácidos" incluyen, pero no se limitan a, isoxazol-3-ol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, imidazolidin-2,4-diona-5-ilo, imidazolidin-2,4-diona-1-ilo, 1,3-tiazolidin-2,4-diona-5-ilo, 5-hidroxi-4H-piran-4-ona-2-ilo, 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-1,1-dióxido-4-ilo y 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-1,1-dióxido-5-ilo.

Como se utiliza en este documento, el término "opcionalmente" significa que el o los acontecimientos descritos subsecuentemente pueden o pueden no ocurrir.

35 Como se utiliza en este documento, el término "enlace directo", donde se lista como parte de una especificación variable estructural, se refiere a la unión directa de los sustituyentes que flanquean (que preceden y suceden) la variable, tomada como un "enlace directo". En los casos donde dos o más variables consecutivas se especifican cada una como un "enlace directo", aquellos sustituyentes que flanquean (que preceden y suceden) esos dos o más "enlaces directos" especificados consecutivos, se unen directamente. Una unión directa de los sustituyentes que flanquean la variable, tomada como un enlace directo, puede unirse con un solo enlace, un doble enlace o un triple

enlace, con la condición de que por lo menos uno de los enlaces entre la variable tomada como el enlace directo y los sustituyentes que flanquean, sea un solo enlace, un doble enlace o un triple enlace, respectivamente. Por ejemplo, la estructura G–J=K, cuando J es un enlace directo, incluye las estructuras G–K y G=K, con la condición de que ambas estructuras sean estructuras químicamente factibles.

5 Como se utiliza en este documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más hidrógenos de la unidad estructural designada con el sustituyente o sustituyentes nombrados, y múltiples grados de sustitución se permiten, a menos que se indique de otro modo, con la condición de que la sustitución tenga como resultado un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno en el cual la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de alrededor de –80  
10 °C a alrededor de +40 °C, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante por lo menos una semana, o un compuesto que mantiene su integridad suficiente tiempo para ser útil para su administración terapéutica o profiláctica a un paciente. Como se utilizan en este documento, las frases "sustituido con uno o más..." y "sustituido una o más veces..." se refieren a una serie de sustituyentes que es igual a uno hasta el número máximo de sustituyentes posibles, con base en el número de sitios de unión disponibles, con la condición de que se cumplan las condiciones antes mencionadas de estabilidad y factibilidad química. Como se utilizan en este documento, las frases "sustituido con uno a cuatro..." y "sustituido uno a cuatro veces..." y "sustituido 1–4 veces" y "sustituido con 1–4..." se refieren a una serie de sustituyentes que es igual a uno hasta un número máximo de cuatro sustituyentes, o hasta el máximo posible de sustituyentes, con base en el número de sitios de unión disponibles, con la condición de que se cumplan las condiciones antes mencionadas de estabilidad y factibilidad química.

Como se utilizan en este documento, se entenderá que los diversos grupos funcionales representados tienen un punto de unión en el grupo funcional que tiene el guión o raya (–) o un asterisco (\*). En otras palabras, en el caso de –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, se entenderá que el punto de unión es el grupo CH<sub>2</sub> en la extrema izquierda. Si un grupo se nombra sin un asterisco o una raya, entonces el punto de unión se indica por el significado simple y ordinario del grupo nombrado.

25 Cuando cualquier variable se presenta más de una vez en cualquier constituyente (por ejemplo, R<sup>a</sup>), o múltiples constituyentes, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente.

Como se utilizan en este documento, las especies divalentes de átomos múltiples deben leerse de izquierda a derecha. Por ejemplo, si la especificación o reivindicaciones nombran A–D–E, y D se define como –OC(O)–, el grupo resultante con D reemplazado es: A–OC(O)–E y no A–C(O)O– E.

Como se utiliza en este documento, "administra" o "administrar" significa introducir, tal como introducir a un sujeto, un compuesto o composición. El término no se limita a ningún modo específico de suministro, y puede incluir, por ejemplo, suministro subcutáneo, suministro intravenoso, suministro intramuscular, suministro intracisternal, suministro por técnicas de infusión, suministro transdérmico, suministro oral, suministro nasal y suministro rectal. Además, dependiendo del modo de suministro, la administración puede llevarse a cabo por diversos individuos, incluyendo, por ejemplo, un profesional de servicios de salud (por ejemplo, médico, enfermera, etc.), un farmacéutico, o el sujeto (es decir, auto-administración).

Como se utiliza en este documento, "tratar" o "tratando" o "tratamiento" pueden referirse a uno o más de demorar el progreso de una enfermedad, trastorno o padecimiento, controlar una enfermedad, trastorno o padecimiento, demorar el comienzo de una enfermedad, trastorno o padecimiento, mejorar uno o más síntomas característicos de una enfermedad, trastorno o padecimiento, o demorar la reaparición de una enfermedad, trastorno o padecimiento, o los síntomas característicos de los mismos, dependiendo de la naturaleza de una enfermedad, trastorno o padecimiento y sus síntomas característicos.

Como se utiliza en este documento, "sujeto" se refiere a cualquier mamífero, tales como, pero sin limitarse a, humanos, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratones, ratas, perros, gatos, y primates tales como chimpancés, gorilas y macacos de la India. En una modalidad, el "sujeto" es un humano. En otra modalidad, el "sujeto" es un humano que exhibe uno o más síntomas característicos de una enfermedad, trastorno o padecimiento. En otra modalidad, el "sujeto" es un humano en necesidad de la activación de GLP–1R. El término "sujeto" no requiere que se tenga ningún estatus particular con respecto a un hospital, clínica o instalación de investigación (por ejemplo, como un paciente admitido, un participante de un estudio o similares).

Como se utilizan en este documento, los términos "portador farmacéuticamente aceptable", "diluyente farmacéuticamente aceptable" y "excipiente farmacéuticamente aceptable" significan que el portador, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

55 Como se utiliza en este documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en este documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que suscita la respuesta biológica

o medicinal en un tejido, sistema, animal, humano o sujeto, que se busca por un investigador, veterinario, médico, paciente u otro clínico, lo cual incluye la reducción o alivio de los síntomas de la enfermedad que se trata. Cuando el compuesto activo (es decir, ingrediente activo) se administra como la sal, las referencias a la cantidad de ingrediente activo serán a la forma de ácido libre o base libre del compuesto.

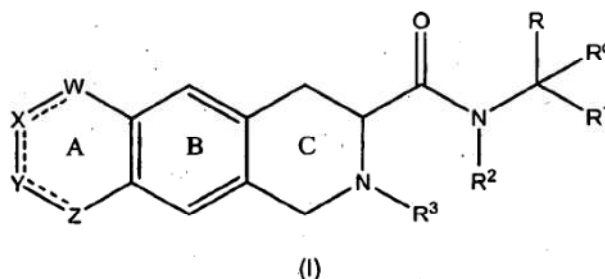
5 Como se utiliza en este documento, "derivados sustituidos de azoantraceno" se refiere a compuestos abarcados por la Fórmula (I), descritos posteriormente.

Como se utilizan en este documento, los textos tales como "el compuesto de la modalidad 1" o "el compuesto de la reivindicación 1" pretenden referirse a cualquier ácido libre, base libre y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se abarcan por la o las reivindicaciones o modalidades citadas.

10 Como se utiliza en este documento, el término "composición farmacéutica" se utiliza para denotar una composición que puede administrarse a un huésped mamífero, por ejemplo, oralmente, tópicamente, parenteralmente, por rocío de aspiración, o rectalmente, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, diluyentes, adyuvantes, vehículos y similares no tóxicos convencionales. El término "parenteral", como se utiliza en este documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intracisternal, o por técnicas de infusión.

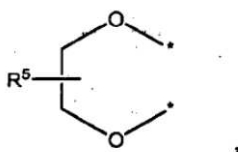
En un primer aspecto, la presente invención proporciona derivados sustituidos de azoantraceno, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales derivados sustituidos de azoantraceno, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles en la activación de GLP-1R.

20 En una primera modalidad (es decir, la modalidad 1), la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

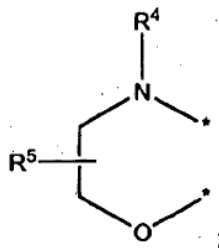


en donde

W, X, Y y Z del Anillo A forman el grupo



25 o el grupo



en donde

R<sup>4</sup> es seleccionado del grupo que consiste de:

- a) –hidrógeno;
- b) –C<sub>1–6</sub> alquilo; y
- c) –C(O)–C<sub>1–6</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> es –G<sup>3</sup>–L<sup>2</sup>–Q<sup>2</sup>–L<sup>3</sup>–G<sup>4</sup>, en donde

- 5 L<sup>2</sup> es seleccionado del grupo que consiste de: –CH<sub>2</sub>–, –O–, –N(R<sup>26</sup>)–, y –C(O)–, en donde R<sup>26</sup> es seleccionado del grupo que consiste de: hidrógeno, –alquilo, –arilo, y –alquilen–arilo;

L<sup>3</sup> es un enlace directo;

Q<sup>2</sup> es un grupo alquileo C<sub>1–C10</sub>;

- 10 G<sup>3</sup> es un grupo fenileno, en donde G<sup>3</sup> es opcionalmente sustituido 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>, en donde R<sup>8</sup> se selecciona de R<sup>b</sup>;

y G<sup>4</sup> es seleccionado del grupo que consiste de: cicloalquilo, fenilo, piridinilo, benzotiofeneilo, benzotiazolilo, donde G<sup>4</sup> es opcionalmente sustituido 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>9</sup>, en donde R<sup>9</sup> se selecciona de R<sup>b</sup>;

R es –(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>–G<sup>1</sup>–L<sup>1</sup>–G<sup>2</sup>, en donde

- 15 p es 1;

L<sup>1</sup> es un enlace directo;

G<sup>1</sup> es fenilo, en donde G<sup>1</sup> es opcionalmente sustituido 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>10</sup>, en donde

R<sup>10</sup> es R<sup>b</sup>;

- 20 G<sup>2</sup> es seleccionado del grupo que consiste de: indol, piridina, pirimidina, quinolina, e isoxazol, en donde G<sup>2</sup> es opcionalmente sustituido 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>, en donde

R<sup>11</sup> es R<sup>b</sup>,

R<sup>1</sup> es seleccionado del grupo que consiste de: –CO<sub>2</sub>H y –CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, en donde

- 25 R<sup>12</sup> es seleccionado del grupo que consiste de: –C<sub>1–10</sub> alquilo, –cicloalquilo, y –arilo, en donde R<sup>12</sup> es opcionalmente sustituido 1–4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R<sup>c</sup>;

R<sup>2</sup> es seleccionado del grupo que consiste de: –hidrógeno y –C<sub>1–10</sub> alquilo;

R<sup>3</sup> es bien sea seleccionado del grupo consistente de:

- a) –C<sub>1–10</sub> alquilo,
- b) –fenilo,
- 30 c) –tiofeneilo,
- d) –furanilo,
- e) –piridilo,

- f)  $-C_{1-10}$  alquilen-piridilo,  
 g)  $-C_{1-10}$  alquilen-aminotiazolilo,  
 h)  $-C_{1-10}$  alquilen-imidazolilo,  
 i)  $-C_{1-10}$  alquilen-oxazolilo,  
 5 j)  $-C_{1-10}$  alquilen-tiofeneilo,  
 k)  $-C_{2-10}$  alquinilen-fenilo,  
 l)  $-C_{2-10}$  alquinilen-tiofeneilo,  
 m)  $-C_{2-10}$  alquinilen-piridilo,  
 n)  $-C_{2-10}$  alquinilen-pirimidinilo,  
 10 o)  $-SO_2$ -fenilo,  
 p)  $-CO_2-C_{1-10}$  alquilo,  
 q)  $-CO_2$ -cicloalquilo,  
 r)  $-CO_2$ -tetrahidrofurano,  
 s)  $-CO_2$ -tetrahidropirano,  
 15 t)  $-CO_2-C_{1-10}$  alquilen-cicloalquilo,  
 u)  $-CO_2-C_{2-10}$ -alquino,  
 v)  $-CO_2-CH_2-C\equiv C$ -fenilo,  
 w)  $-C(O)-C_{1-10}$  alquilo,  
 x)  $-C(O)$ -fenilo,  
 20 y)  $-C(O)$ -naftilo,  
 z)  $-C(O)$ -cicloalquilo,  
 aa)  $-C(O)$ -furanilo,  
 bb)  $-C(O)$ -tiofeneilo,  
 cc)  $-C(O)$ -isoxazolilo,  
 25 dd)  $-C(O)-C_{1-10}$  alquilen-cicloalquilo,  
 bb)  $-C(O)-NH-C_{1-10}$  alquilo, o  
 ff)  $-C(O)-NH$ -fenilo,

30 en donde el alquilo, alquino, cicloalquilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, fenilo, naftilo, tiofeneilo, furano, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, y isoxazolilo groups son opcionalmente sustituidos 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R<sub>c</sub>;

o R<sup>3</sup> es seleccionado del grupo que consiste de:

- a)  $-\text{CO}_2$ -tert-butilo,
  - b)  $-\text{CO}_2$ -n-hexilo,
  - c)  $-\text{CO}_2$ -isopropilo,
  - d)  $-\text{CO}_2$ -(tert-butilociclohexilo)
- 5
- e)  $-\text{CO}_2$ -tetrahidrofuran-2-ilo,
  - f)  $-\text{CO}_2$ -tetrahidropiran-4-ilo,
  - g)  $-\text{CO}_2$ - $\text{CH}_2$ -ciclopropilo,
  - h)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -(tert-butilfenil),
  - i)  $-\text{C}(\text{O})$ -piperidin-2-ilo,
- 10
- j)  $-\text{C}(\text{O})$ -NH-(trifluorometoxifenil),
  - k)  $-\text{C}(\text{O})$ -NH-(1,1-difenilmetil),
  - l)  $-\text{C}(\text{O})$ -isopropilo,
  - m)  $-\text{C}(\text{O})$ -fenilo,
  - n)  $-\text{C}(\text{O})$ -(fluorofenil),
- 15
- o)  $-\text{C}(\text{O})$ -(clorofenil);
  - p)  $-\text{C}(\text{O})$ -(cianofenil),
  - q)  $-\text{C}(\text{O})$ -piridin-2-ilo,
  - r)  $-\text{C}(\text{O})$ -pirimidin-4-ilo,
  - s)  $-\text{C}(\text{O})$ -furan-2-ilo,
- 20
- t)  $-\text{C}(\text{O})$ -ciclobutilo,
  - u)  $-\text{C}(\text{O})$ -ciclopentilo,
  - v)  $-\text{C}(\text{O})$ -ciclohexilo,
  - w)  $-\text{C}(\text{O})$ -tiofen-2-ilo,
  - x)  $-\text{C}(\text{O})$ -bencilo,
- 25
- y)  $-\text{C}(\text{O})$ -(fluorobencil),
  - z)  $-\text{C}(\text{O})$ -(clorobencil),
  - aa)  $-\text{C}(\text{O})$ -(cianobencil),
  - bb)  $-\text{C}(\text{O})$ -(2,5-dimetil-oxazol-4-il),
  - cc)  $-\text{CH}_2$ -oxazol-2-ilo,
- 30
- dd)  $-\text{CH}_2$ -(1-metilimidazol-2-il),
  - ee)  $-\text{CH}_2$ -piridin-2-ilo,
  - ff)  $-\text{CH}_2$ -furan-2-ilo,

gg)  $-\text{CH}_2\text{-tiazol-2-ilo}$ ,

hh)  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-pirimidin-2-ilo}$ ,

ii)  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-fenilo}$ ,

jj)  $-\text{CH}_2\text{-tiofen-2-ilo}$ ,

5 kk)  $-(\text{R})-1-(\text{fenil})\text{-propilo}$ , y

ll)  $-(\text{S})-1-(\text{fenil})\text{-propilo}$ ;

$\text{R}^q$  es hidrógeno;

Anillos B y C no contienen sustituyentes adicionales;

$\text{R}^b$  es seleccionado del grupo que consiste de:

10 a)  $-\text{cicloalquilo}$ ,

b)  $-\text{ciano}$ ,

c)  $-\text{OR}^d$ ,

d)  $-\text{NO}_2$ ,

e)  $-\text{halógeno}$ ,

15 f)  $-\text{S(O)}_m\text{R}^d$ ,

g)  $-\text{SR}^d$ ,

h)  $-\text{S(O)}_2\text{OR}^d$ ,

i)  $-\text{S(O)}_m\text{NR}^d\text{R}^e$ ,

j)  $-\text{NR}^d\text{R}^e$ ,

20 k)  $-\text{O}(\text{CR}^f\text{R}^g)_n\text{NR}^d\text{R}^e$ ,

l)  $-\text{C(O)}\text{R}^d$ ,

m)  $-\text{CO}_2\text{R}^d$ ,

n)  $-\text{CO}_2(\text{CR}^f\text{R}^g)_n\text{CONR}^d\text{R}^e$ ,

o)  $-\text{OC(O)}\text{R}^d$ ,

25 p)  $-\text{C(O)}\text{NR}^d\text{R}^e$ ,

q)  $-\text{NR}^d\text{C(O)}\text{R}^e$ ,

r)  $-\text{OC(O)}\text{NR}^d\text{R}^e$ ,

s)  $-\text{NR}^d\text{C(O)}\text{OR}^e$ ,

t)  $-\text{NR}^d\text{C(O)}\text{NR}^d\text{R}^e$ ,



- u)  $-\text{CF}_3$ ,
  - v)  $-\text{OCF}_3$ ,
  - w) -haloalquilo,
  - x) -haloalcoxi,
  - 5 y)  $-\text{C}_{1-10}$  alquilo,
  - z)  $-\text{C}_{2-10}$  alquenilo,
  - aa)  $-\text{C}_{2-10}$  alquinilo,
  - bb)  $-\text{C}_{1-10}$  alquilen-arilo
  - cc)  $-\text{C}_{1-10}$  alquilen-heteroarilo, y
  - 10 dd) -heteroarilo,
- en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de  $\text{R}^{\text{C}}$ ;
- $\text{R}^{\text{C}}$  es seleccionado del grupo que consiste de:
- a) -halógeno,
  - 15 b) -amino,
  - c) -carboxi,
  - d) -ciano,
  - e)  $-\text{C}_{1-4}$  alquilo,
  - f)  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$  alquilo,
  - 20 g)  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ,
  - h) -cicloalquilo,
  - i)  $-\text{O}-\text{cicloalquilo}$ ,
  - j) -arilo,
  - k)  $-\text{C}_{1-4}$  alquilen-arilo,
  - 25 l) -hidroxi,
  - m)  $-\text{CF}_3$ ,
  - n) -haloalquilo,
  - o) -haloalcoxi,
  - p)  $-\text{O}-\text{arilo}$ ,
  - 30 q) -heteroarilo,
  - r) -heteroarilen- $-\text{C}_{1-10}$ alquilo,
  - s) -heterociclilo,

t)  $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-10}$  alquilo,

u)  $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-10}$  alquil-arilo,

v) arilcicloalquilo fusionado,

w) -alquinilen-heteroarilo,

5 x) -alquilen-arilo, y

y) -alquinilen-arilo;

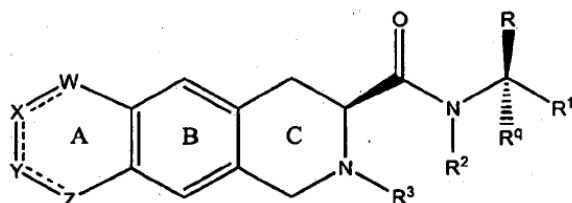
10  $\text{R}^d$  y  $\text{R}^e$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , alqueno  $\text{C}_{2-10}$ , alquino  $\text{C}_{2-10}$ , cicloalquilo, -alqueno  $\text{C}_{1-10}$ -cicloalquilo, arilo, heteroarilo y hetero-ciclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de  $\text{R}^c$ ; o  $\text{R}^d$  y  $\text{R}^e$ , en conjunto con los átomos a los cuales se unen, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y sustituidos opcionalmente 1-3 veces con  $\text{R}^c$

15  $\text{R}^f$  y  $\text{R}^g$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , cicloalquilo, -alqueno  $\text{C}_{1-10}$ -cicloalquilo y arilo, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo se sustituyen opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de  $\text{R}^c$ ; o  $\text{R}^f$  y  $\text{R}^g$ , en conjunto con el carbono al cual se unen, forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituidos 1-3 veces con  $\text{R}^c$ ;

m es un entero de 1 a 2;

n es un entero de 1 a 10.

20 Modalidad 2: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (I-A):

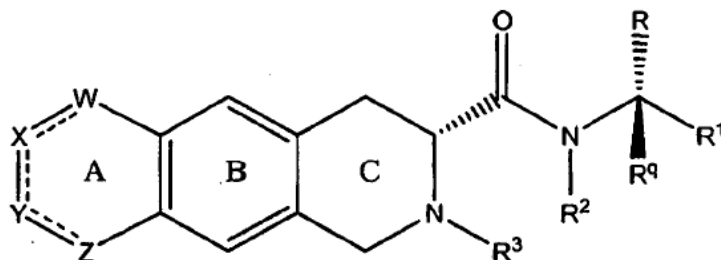


Fórmula (I-A)

en donde las variables son como se define en la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 3: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde

25 el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (I-B):

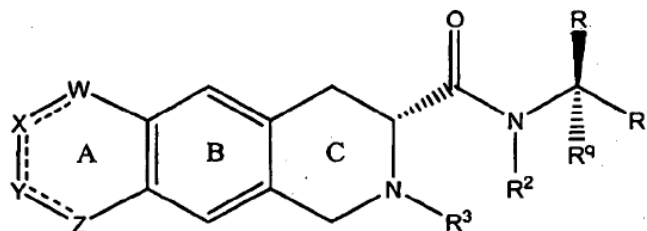


Fórmula (I-B)

en donde las variables son como se define en la modalidad1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 4: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde

el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (I-C):

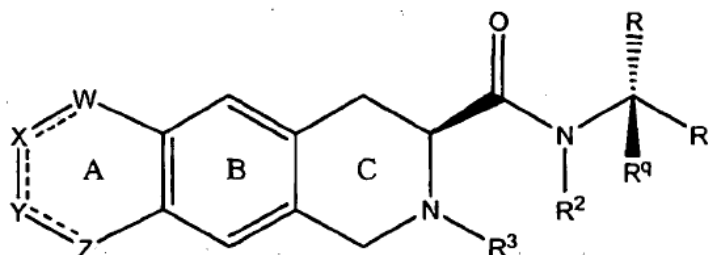


Fórmula (I-C)

5 en donde las variables son como se define en la modalidad1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 5: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde

el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (I-D):



Fórmula (I-D)

en donde las variables son como se define en la modalidad1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Modalidad 6: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde cada grupo arilo es un grupo fenilo.

Modalidad 7: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde cada grupo heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de piridiriilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furanilo, pirrolilo, piranilo, tiofenilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, y quinolinilo.

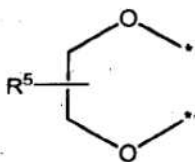
15 Modalidad 8: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 7, en donde cada grupo heterociclilo es seleccionado del grupo que consiste de piperdinilo, piperazinilo, morfolinilo, dioxanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dioxolanilo, imidazolidinilo y pirazolidinilo.

Modalidad 9: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>H.

20 Modalidad 10: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 9, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno.

Modalidad 11: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 10, en donde

el anillo A es



en donde R<sup>5</sup> es como se describe en una cualquiera de las modalidades 1 a 10.

Modalidad 12: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 30, en donde

W y Z son un átomo de oxígeno; X es  $-\text{CH}_2-$ ; y Y es  $-\text{CH}(\text{R}^5)-$ .

5 Modalidad 13: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 12, en donde

Y es  $-\text{CH}(\text{R}^5)-$ , donde el estereocentro en el carbon  $-\text{CH}(\text{R}^5)-$  tiene una configuración (R).

Modalidad 14: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 12, en donde

Y es  $-\text{CH}(\text{R}^5)-$ , donde el estereocentro en el carbon  $-\text{CH}(\text{R}^5)-$  tiene una configuración (S).

Modalidad 15: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde

10 G<sup>3</sup> es 1,4-fenileno opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, isopropilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C.H}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , y  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ .

Modalidad 16: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 15, en donde

15 G<sup>3</sup> es 1,3-fenileno opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, isopropilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , y  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ .

Modalidad 17: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde

L<sup>2</sup> es  $-\text{O}-$ ; L<sup>3</sup> es un enlace directo; y Q<sup>2</sup> es  $-\text{CH}_2-$ .

Modalidad 18: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde

20 L<sup>2</sup> es  $-\text{O}-$ ; L<sup>3</sup> es un enlace directo; y Q<sup>2</sup> es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

Modalidad 19: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde

G<sup>4</sup> es -fenilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>9</sup>.

Modalidad 20: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde

25 G<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, isopropilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , y  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ .

Modalidad 21: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde

G<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, metilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ , y  $-\text{OCF}_3$ .

30 Modalidad 22: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde

$G^4$  es piridin-2-ilo o piridin-3-ilo, donde cada uno es opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, metilo,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , y  $-OCF_3$ .

Modalidad 23: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde

5  $G^4$  es -cicloalquilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^9$ .

Modalidad 24: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde

10  $G^4$  es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, norborn-1-ilo, norborn-2-ilo, norborn-7-ilo, adamant-1-ilo, o adamant-2-ilo, donde cada uno es opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, isopropilo,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-S(O)_2-CH_3$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-CH_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ , y  $-C(O)-CH_3$ .

Modalidad 25: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde

$G^4$  es ciclopentilo, ciclohexilo, o norborn-1-ilo, donde cada uno es opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, metilo,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , y  $-OCF_3$ .

15 Modalidad 26: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde

$G^4$  es ciclohexilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OC(CH_3)_3$ ,  $-OCF_3$ , y  $-OCH_2CF_3$ .

Modalidad 27: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde

20  $G^4$  es ciclopentilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OC(CH_3)_3$ ,  $-OCF_3$ , y  $-OCH_2CF_3$ .

Modalidad 28: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 27, en donde

$R^2$  es hidrógeno.

25 Modalidad 29: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28, en donde

$R^2$  es metilo.

Modalidad 30: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 29, en donde

$R^1$  es  $-CO_2H$ .

Modalidad 31: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 30, en donde

30  $R^1$  es  $-CO_2CH_3$ .

Modalidad 32: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 31, en donde

$G^1$  es 1,4-fenileno opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, isopropilo,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-S(O)_2-CH_3$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NHCH_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ , y  $-C(O)-CH_3$ .

35 Modalidad 33: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 32, en donde

$G^2$  es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^{11}$ .

Modalidad 34: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 32, en donde

G<sup>2</sup> es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

Modalidad 35: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 32, en donde

- 5 G<sup>2</sup> es piridin-4-ilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

Modalidad 36: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 32, en donde

G<sup>2</sup> es pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

- 10 Modalidad 37: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 32, en donde

G<sup>2</sup> es pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

Modalidad 38: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 32, en donde

- 15 G<sup>2</sup> es pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

Modalidad 39: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 38, en donde

El compuesto está en su forma libre (no de sal).

Modalidad 40: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 38, en donde

El compuesto está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

- 20 Modalidad 41: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 40, en donde

El compuesto está en la forma de una sal de clorhidrato.

Modalidad 42: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 41, en donde

- 25 cualquier grupo "heterociclilo" presente en el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, pirazolidín-1-ilo, pirazolidín-3-ilo, pirazolidín-4-ilo, imidazolidín-1-ilo, imidazolidín-2-ilo, imidazolidín-4-ilo, oxazolidín-2-ilo, oxazolidín-3-ilo, oxazolidín-4-ilo, oxazolidín-5-ilo, isoxazolidín-2-ilo, isoxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-4-ilo, isoxazolidín-5-ilo, tiazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, tiazolidín-4-ilo, tiazolidín-5-ilo, isotiazolidín-2-ilo, isotiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-4-ilo, isotiazolidín-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-5 ditiolan-4-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tian-2-ilo, tian-3-ilo, tian-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-2-ilo, tiomorfolín-3-ilo, tiomorfolín-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, 3-oxo-isoxazolidín-2-ilo, 3-oxo-isotiazolidín-3-ilo, 2-oxo-piperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, y 2-oxo-azepan-1-ilo, donde cada uno de estos anillos nombrados puede sustituirse opcionalmente una o más veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NH<sub>2</sub>, ciano, carboxi, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, hidroxilo, tiol, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-alquilo C<sub>1-4</sub> y -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, y donde cualquier átomo de nitrógeno en cualquiera de estos anillos nombrados puede oxidarse opcionalmente cuando sea químicamente factible, y donde cualquier átomo de azufre en cualquiera de estos anillos nombrados puede oxidarse opcionalmente una o dos veces cuando sea químicamente factible.

- 45 Modalidad 43: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 42, en donde

5 cualquier grupo "heteroarilo" presente en el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 1H-pirrol-1-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, furazan-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 2H-isoindol-1-ilo, 2H-isoindol-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1H-bencimidazol-1-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzotiofen-2-ilo, y benzotiofen-3-ilo, donde cada uno de estos anillos nombrados opcionalmente puede sustituirse una o más veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NH<sub>2</sub>, ciano, carboxi, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, hidroxilo, tiol, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)N(C<sub>1-4</sub> alquilo)<sub>2</sub> y fenilo.

10 Las rutas en los Ejemplos, listados a continuación, ilustran métodos para sintetizar los compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El experto apreciará que los compuestos o las sales de la invención pueden elaborarse por métodos diferentes a los descritos específicamente en este documento, por la adaptación de los métodos descritos en este documento, y/o la adaptación de los mismos, por ejemplo, por métodos conocidos en la técnica.

15 Ejemplos de compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención, que tienen actividad biológica potencialmente útil, se listan por su estructura en la Tabla 1. La capacidad de los compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para funcionar como agonistas de GLP-1R, se estableció con compuestos representativos de la Fórmula (I) listados en la Tabla 2 al utilizar los ensayos descritos a continuación.

20 Ejemplos de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son mostradas en la Tabla 1. Ejemplos marcados con un asterisco (\*) no son de la invención reivindicada y se incluyen como ejemplos comparativos. El compuesto de cada Ejemplo (no marcado con un asterisco) y sus sales farmacéuticamente aceptables es una personificación separada de la invención. Además, el compuesto de cada Ejemplo en su forma libre (no salina) es una modalidad separada de la invención. Además, las sales farmacéuticamente aceptables, de cada compuesto de los Ejemplos, son modalidades separadas de la invención. Además, las sales clorhidrato, de cada compuesto de los Ejemplos, son modalidades separadas de la invención. La Tabla 1 también muestra los datos de LC-MS para cada compuesto. Los datos de m/z registrados son precisos dentro de alrededor de 1 amu. Para algunos ejemplos, los espectros de RMN de protones también se registraron. A menos que se indique de otro modo, los cambios químicos en el espectro de la RMN de protones se dan con respecto a tetrametil silano (TMS).

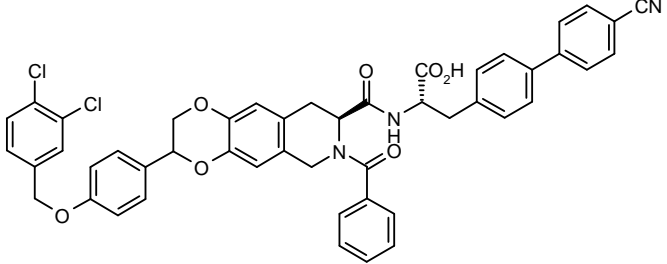
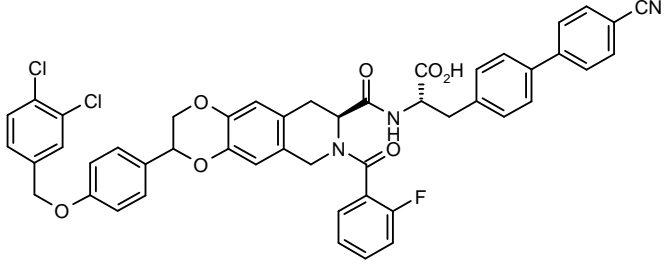
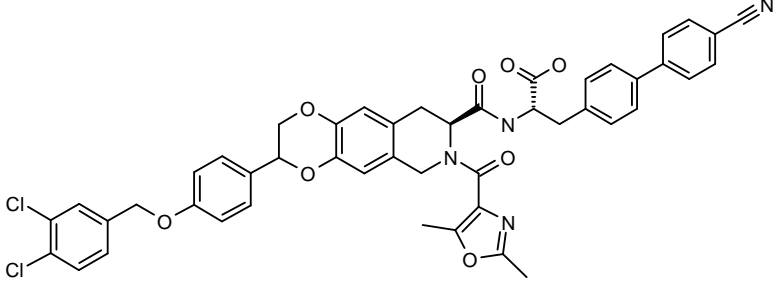
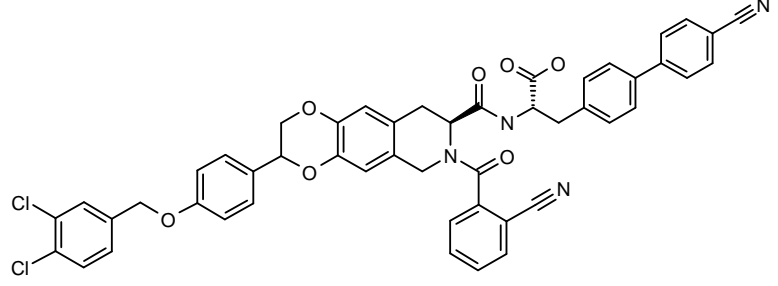
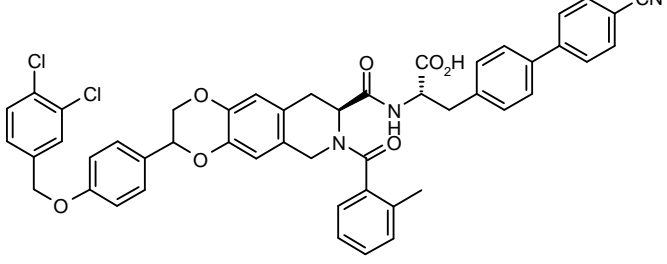
25 Los datos de LCMS (m/z) se obtienen al utilizar elución en gradientes en un sistema paralelo MUX<sup>TM</sup>, al operar cuatro bombas binarias de HPLC Waters® 1525, equipadas con un detector multicanal de UV-Vis Mux-Uv 2488 (que registra a 215 y 254 nm) y un muestreador automático Leap Technologies HTS PAL que utiliza una columna Sepax GP-C18, de 4.6 X 50 mm, de un tamaño de partícula de 5 micras. Un gradiente de tres minutos se dirige desde 25% de B (97.5% de acetonitrilo, 2.5% de agua, 0.05% de TFA) y 75% de A (97.5% de agua, 2.5% de acetonitrilo, 0.05% de TFA) a 100% de B. El sistema se interconecta con un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ que utiliza ionización de electro aspersion. Se emplea el software MassLynx.

30 En todos los compuestos dados a conocer en esta solicitud, los compuestos con las estructuras y nombres proporcionados a continuación se denominaron con base en su estructura química al utilizar, por lo menos en parte, el programa auxiliar Autonom 2000 (Versión 4.1, SP1, Elsevier MDL) para ISIS Draw y MDL Crossfire Commander AutoNom. En caso de que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, se comprenderá que el compuesto se define por la estructura.

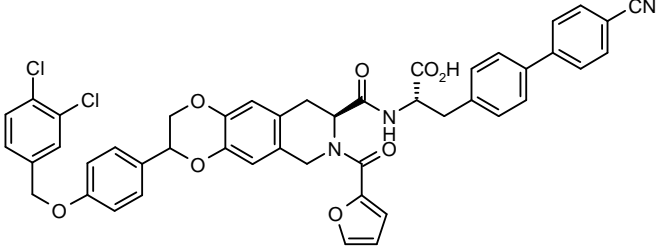
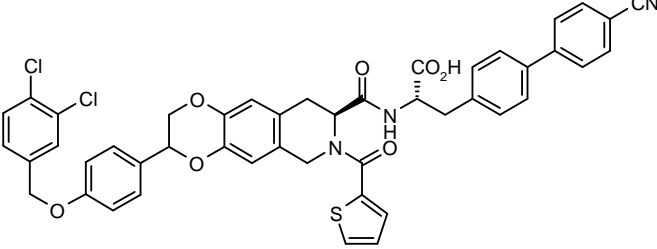
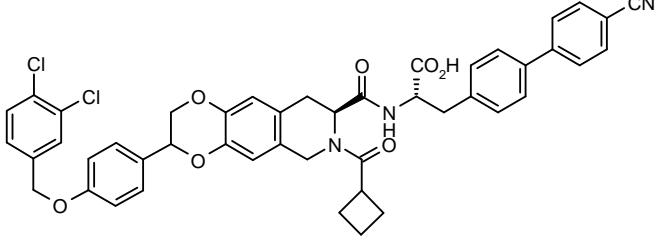
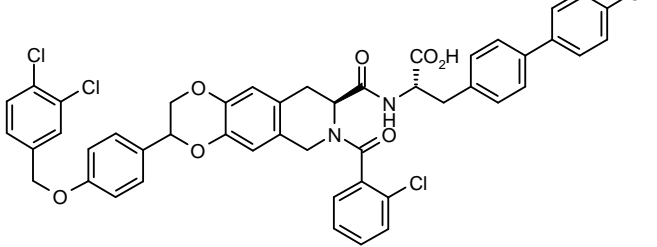
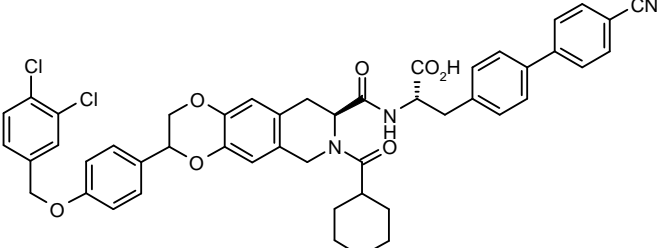
35 Se asume que cualquier valencia incompleta para los heteroátomos como el oxígeno y nitrógeno en las estructuras químicas listadas en la Tabla 1, se completarán por el hidrógeno.

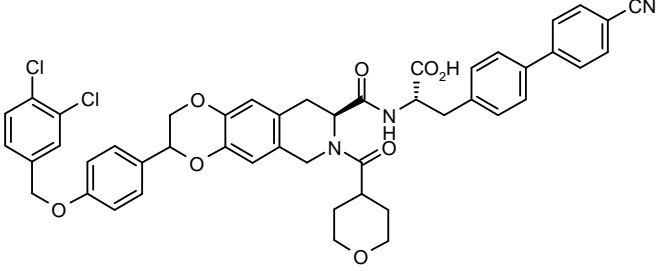
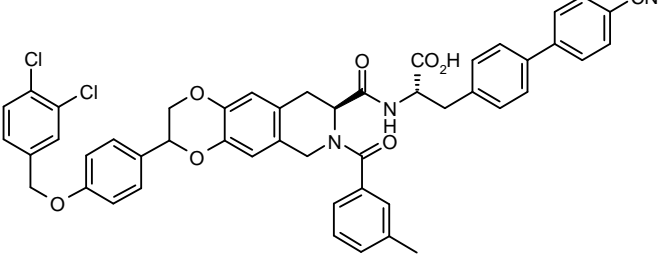
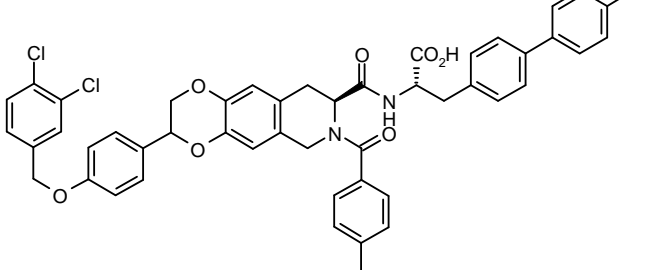
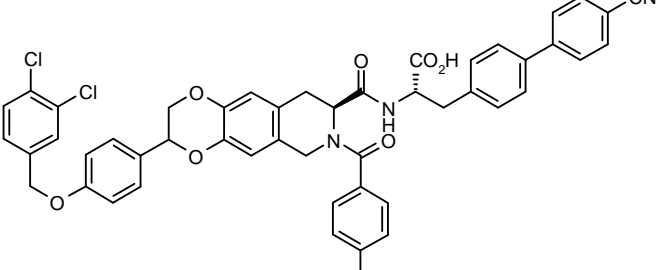
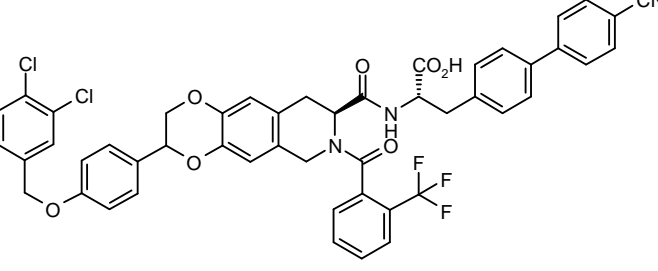
40 En la Tabla 1, los compuestos que tienen un grupo básico o grupo ácido se representan y nombran como la base o el ácido libre. Dependiendo de las condiciones de reacción y condiciones de purificación, diversos compuestos en la Tabla 1 que tienen un grupo básico, pueden haberse aislado ya sea en la forma de base libre, como una sal (tal como sal de HCl) o en ambas formas.

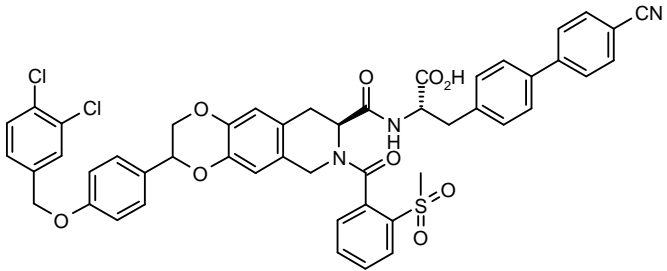
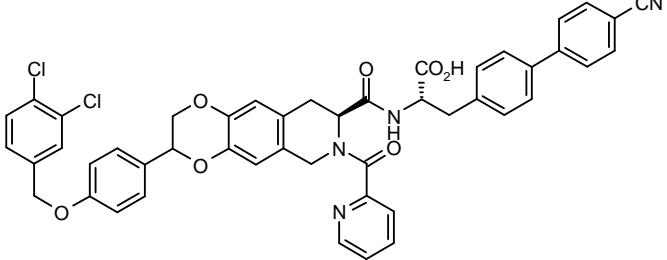
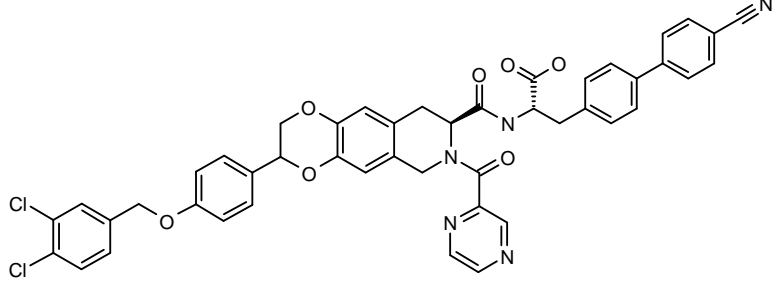
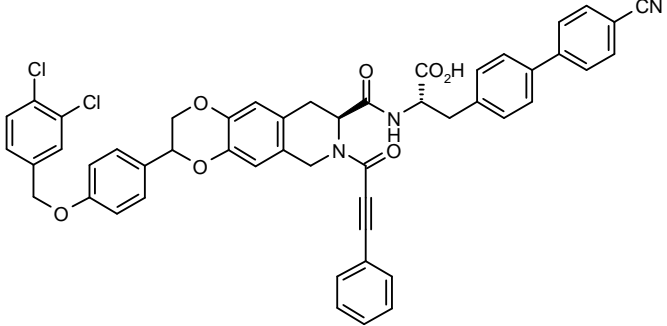
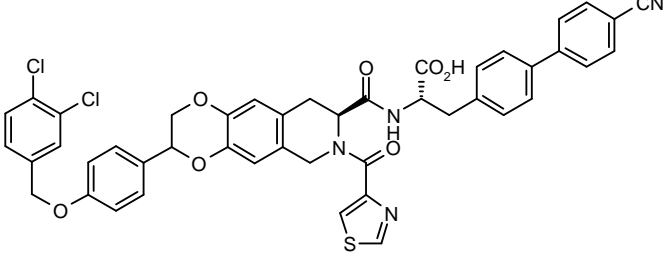
45 Para los Ejemplos en la Tabla 1, si la estructura no indica la estereoquímica absoluta en un estereocentro particular, entonces la estructura representa una mezcla de epímeros con respecto a ese estereocentro.

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
1*		841
2*		859
3*		860
4*		864
5*		853



Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
6*		831
7*		847
8*		819
9*		875
10*		847

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
11*		847
12*		855
13*		853
14*		857
15*		907

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
16*		919
17*		842
18*		841
19*		863
20*		849

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
21*	<p>Chemical structure of compound 21*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a 2,3-dichloro-4-(4-methoxyphenyl)phenoxy group at the 2-position, a 4-cyanophenyl group at the 5-position, and a 2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group at the 6-position. A side chain at the 7-position consists of a methylene group attached to a chiral center (wedge bond) which is further substituted with a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H) and a 4-cyanophenyl group.</p>	875
22*	<p>Chemical structure of compound 22*: Similar to compound 21*, but the 2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group is replaced by a tetrahydrofuran ring.</p>	835
23*	<p>Chemical structure of compound 23*: Similar to compound 21*, but the 2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group is replaced by a cyclopentane ring.</p>	830
24*	<p>Chemical structure of compound 24*: Similar to compound 22*, but the tetrahydrofuran ring is replaced by a cyclopentane ring.</p>	834
25*	<p>Chemical structure of compound 25*: Similar to compound 21*, but the 2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group is replaced by an isobutyl group.</p>	821

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
26*	<p>Chemical structure of compound 26*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole is substituted with a 2,3-dichloro-4-(4-methoxyphenyl)phenoxy group at the 2-position, a 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group at the 3-position, and a 2-((S)-2-(4-cyanophenyl)ethyl)acetic acid group at the 4-position.</p>	846
27*	<p>Chemical structure of compound 27*: Similar to 26*, but the 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group is replaced by a furfuryl group.</p>	828
28*	<p>Chemical structure of compound 28*: Similar to 26*, but the 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group is replaced by a pyridin-2-ylmethyl group.</p>	827
29*	<p>Chemical structure of compound 29*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole is substituted with a 2,3-dichloro-4-(4-(2,3-dichlorophenoxy)phenoxy)phenoxy group at the 2-position, a 2-thienylmethyl group at the 3-position, and a 2-((S)-2-(4-cyanophenyl)ethyl)acetic acid group at the 4-position.</p>	831
30*	<p>Chemical structure of compound 30*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole is substituted with a 2,3-dichloro-4-(4-(2,3-dichlorophenoxy)phenoxy)phenoxy group at the 2-position, a furfuryl group at the 3-position, and a 2-((S)-2-(4-cyanophenyl)ethyl)acetic acid group at the 4-position.</p>	817

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
31*	<p>Chemical structure of compound 31*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with a 2,4-dichlorophenylmethoxy group. The other nitrogen is substituted with a 2-cyanoethyl group. The benzimidazole core is further substituted with a 4-cyanophenylacetic acid group and a 2-cyanoethyl group.</p>	852
32*	<p>Chemical structure of compound 32*: Similar to compound 31*, but the 2-cyanoethyl group on the benzimidazole nitrogen is replaced by a 2-chloro-3-fluorophenylethyl group.</p>	878
33*	<p>Chemical structure of compound 33*: Similar to compound 31*, but the 2-cyanoethyl group on the benzimidazole nitrogen is replaced by a 2-fluoro-3-methoxyphenylethyl group.</p>	872
34*	<p>Chemical structure of compound 34*: Similar to compound 31*, but the 2-cyanoethyl group on the benzimidazole nitrogen is replaced by a 2-oxazolylethyl group.</p>	817
35*	<p>Chemical structure of compound 35*: Similar to compound 31*, but the 2-cyanoethyl group on the benzimidazole nitrogen is replaced by a 2-hydroxyphenylethyl group.</p>	840

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
36*	<p>Chemical structure of compound 36*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole is substituted with a 2,3-dichloro-4-(4-methoxyphenyl)phenoxy group at the 2-position and a 2-chlorophenylmethyl group at the 1-position. The 5-position of the benzimidazole is linked to a chiral center (C5) which is part of a side chain containing a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H) and a 4-cyanophenyl group.</p>	860
37*	<p>Chemical structure of compound 37*: Similar to compound 36*, but the 2-chlorophenylmethyl group at the 1-position of the benzimidazole is replaced by a 1-methylphenylmethyl group.</p>	838
38*	<p>Chemical structure of compound 38*: Similar to compound 36*, but the 2-chlorophenylmethyl group at the 1-position of the benzimidazole is replaced by a 2-carboxyphenylmethyl group.</p>	869
39*	<p>Chemical structure of compound 39*: Similar to compound 36*, but the 2-chlorophenylmethyl group at the 1-position of the benzimidazole is replaced by a phenylmethyl group.</p>	827
40*	<p>Chemical structure of compound 40*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole is substituted with a 2,3-dichloro-4-(4-methoxyphenyl)phenoxy group at the 2-position and a 1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at the 1-position. The 5-position of the benzimidazole is linked to a chiral center (C5) which is part of a side chain containing a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H) and a 4-cyanophenyl group.</p>	830

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
41*	<p>Chemical structure of compound 41*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. It is substituted with a 2,3-dichloro-4-(benzyloxy)phenyl group, a morpholine ring, and a 4-cyanophenylacetic acid moiety. The benzimidazole ring also has a methyl group on the nitrogen atom.</p>	832
42*	<p>Chemical structure of compound 42*: Similar to 41*, but with an ethyl group instead of a methyl group on the nitrogen atom of the benzimidazole ring.</p>	762
43*	<p>Chemical structure of compound 43*: Similar to 41*, but with an isopropoxy group attached to the benzimidazole ring.</p>	823
44*	<p>Chemical structure of compound 44*: Similar to 41*, but with a tert-butyl group attached to the benzimidazole ring.</p>	852
45*	<p>Chemical structure of compound 45*: Similar to 41*, but with a propargyl group attached to the benzimidazole ring.</p>	834
46*	<p>Chemical structure of compound 46*: Similar to 41*, but with a tert-butyl group attached to the benzimidazole ring.</p>	837



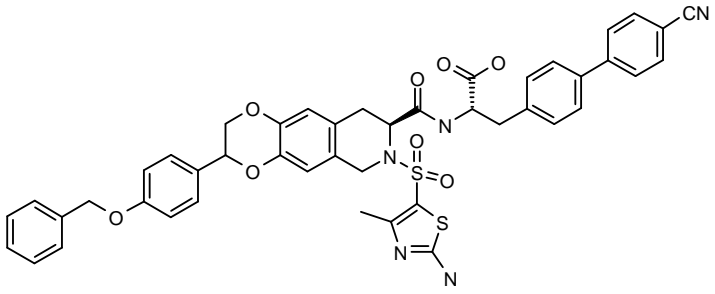
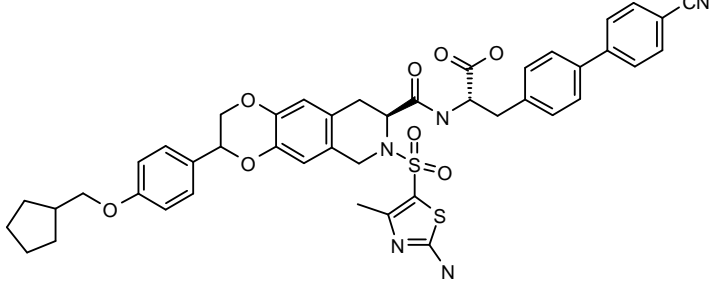
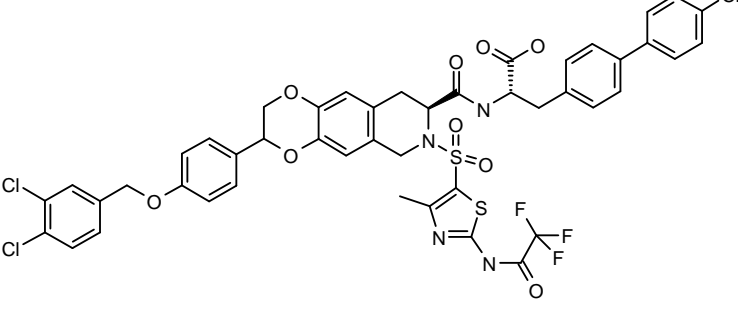
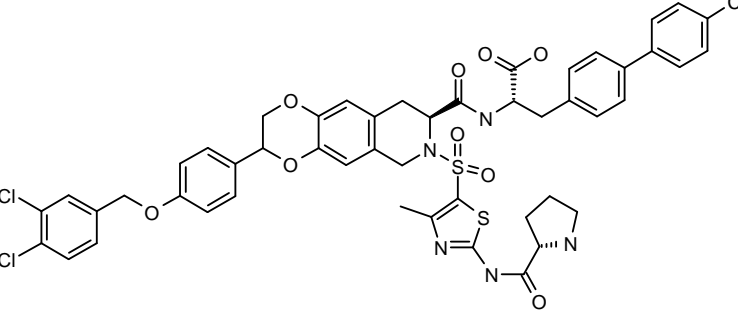
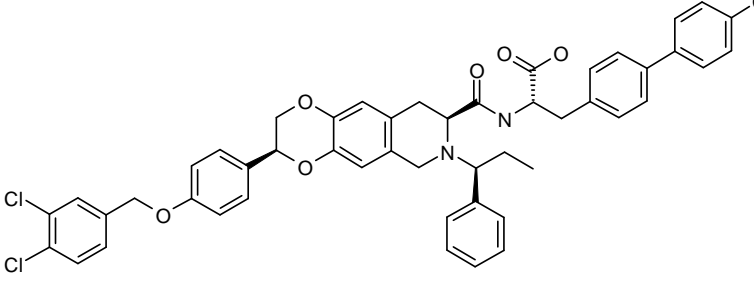
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
47*	<p>Chemical structure of compound 47*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a morpholine ring. The other nitrogen is part of a carbonyl group. The benzimidazole core is further substituted with a 2,3-dichloro-4-(3-methoxyphenyl)phenoxy group and a 4-(4-cyanophenyl)butanoic acid side chain.</p>	863
48*	<p>Chemical structure of compound 48*: Similar to compound 47*, but the morpholine ring is replaced by a tert-butylamino group (HN-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).</p>	837
49*	<p>Chemical structure of compound 49*: Similar to compound 47*, but the morpholine ring is replaced by a phenylsulfonamide group (NH-SO<sub>2</sub>-Ph).</p>	879
50*	<p>Chemical structure of compound 50*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a phenylsulfonamide group (NH-SO<sub>2</sub>-Ph). The other nitrogen is part of a carbonyl group. The benzimidazole core is further substituted with a 2,3-dichloro-4-(3-methoxyphenyl)phenoxy group and a 4-(4-cyanophenyl)butanoic acid side chain. Additionally, there is a thiazole ring system attached to the benzimidazole core.</p>	952
51*	<p>Chemical structure of compound 51*: Similar to compound 47*, but the morpholine ring is replaced by a phenylsulfonamide group (NH-SO<sub>2</sub>-Ph).</p>	840

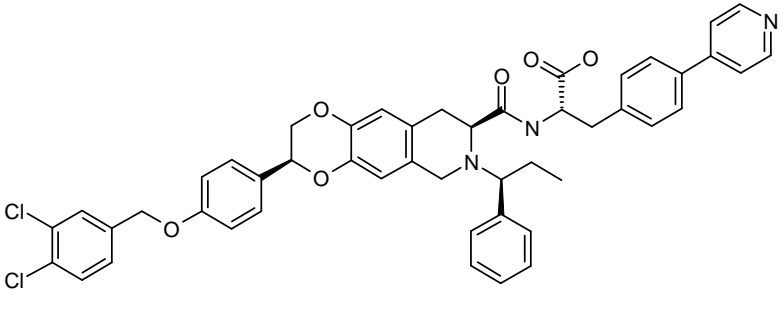
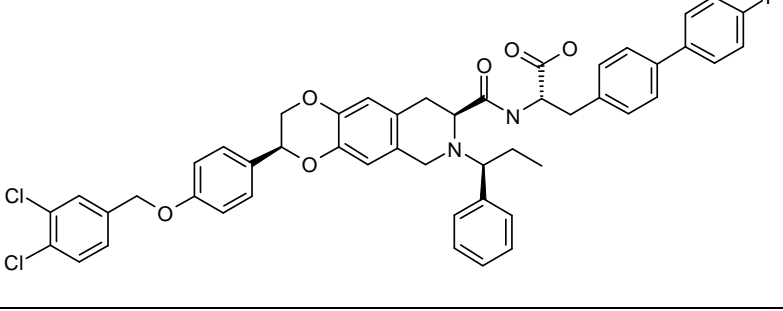
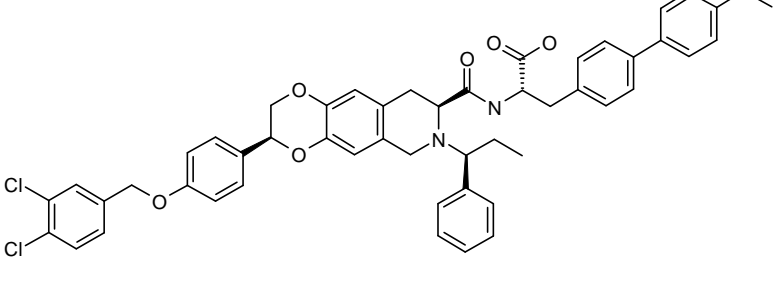
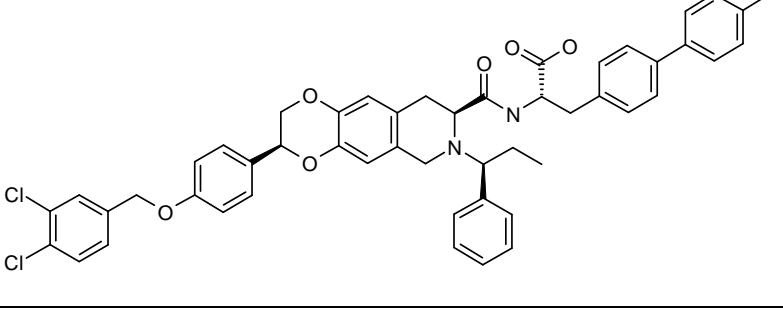
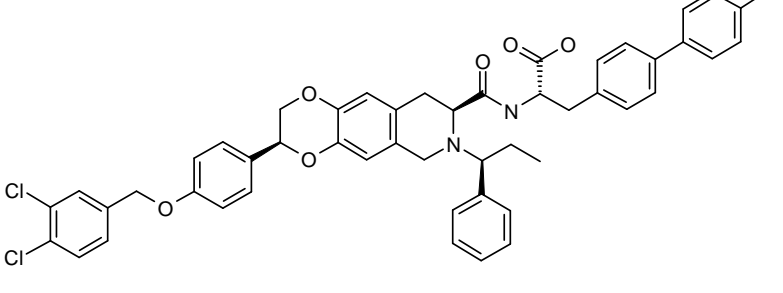
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
52*	<p>Chemical structure of compound 52*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group at the 2-position, a 4-(3-methoxyphenyl)phenyl group at the 5-position, and a phenyl group at the 7-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-cyanophenyl group at the 2-position and a 4-cyanophenyl group at the 5-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-cyanophenyl group at the 2-position and a 4-cyanophenyl group at the 5-position.</p>	851
53*	<p>Chemical structure of compound 53*: Similar to compound 52*, but with a methyl group attached to the nitrogen atom at the 2-position of the benzimidazole ring.</p>	881
54*	<p>Chemical structure of compound 54*: Similar to compound 52*, but with a 4-cyanophenyl group attached to the nitrogen atom at the 2-position of the benzimidazole ring. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-cyanophenyl group at the 5-position.</p>	924
55*	<p>Chemical structure of compound 55*: Similar to compound 54*, but with a cyclobutyl group attached to the nitrogen atom at the 2-position of the benzimidazole ring. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-cyanophenyl group at the 5-position.</p>	993

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
56*	<p>The structure of compound 56* features a central piperidine ring substituted with a 2,6-dichlorophenylmethoxy group at the 4-position, a 4-cyanophenyl group at the 2-position, and a 1-(cyclopropylamino)-1H-thiazol-4-ylmethyl group at the 1-position. The piperidine nitrogen is also substituted with a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>NH-), which is further linked to a 4-cyanophenyl group.</p>	979
57*	<p>The structure of compound 57* is similar to 56*, but the sulfonamide group is linked to a phenyl ring instead of a 4-cyanophenyl group.</p>	887
58*	<p>The structure of compound 58* is similar to 56*, but the sulfonamide group is linked to a 4-ethynylphenyl group.</p>	860
59*	<p>The structure of compound 59* is similar to 56*, but the 2,6-dichlorophenylmethoxy group is attached to the piperidine ring via a different stereochemistry, and the sulfonamide group is linked to a 4-cyanophenyl group.</p>	955

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
60*	<p>Chemical structure of compound 60*: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group, a 4-cyanophenyl group, and a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted with a methyl group and a nitrogen atom.</p>	912
61*	<p>Chemical structure of compound 61*: Similar to 60*, but the triazole ring is substituted with a methyl group and a nitrogen atom.</p>	924
62*	<p>Chemical structure of compound 62*: Similar to 60*, but the triazole ring is substituted with a methyl group and a nitrogen atom.</p>	938
63*	<p>Chemical structure of compound 63*: Similar to 60*, but the triazole ring is substituted with a methyl group and a nitrogen atom.</p>	918

Ei.	Estructura	LCMS (m/z)
64*	<p>Chemical structure of compound 64*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3-chloro-4-methylbenzyloxy)phenoxy group at the 2-position and a 4-(4-cyanophenyl)butanamide group at the 1-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-methyl-5-(cyclopentylmethyl)thiazole group at the 4-position. The stereochemistry at the amide bond is indicated with a wedge bond to the nitrogen and a dashed bond to the hydrogen.</p>	972
65*	<p>Chemical structure of compound 65*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3-chloro-4-methylbenzyloxy)phenoxy group at the 2-position and a 4-(4-cyanophenyl)butanamide group at the 1-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-methyl-5-(cyclopentylmethyl)thiazole group at the 4-position. The stereochemistry at the amide bond is indicated with a wedge bond to the nitrogen and a dashed bond to the hydrogen.</p>	893
66*	<p>Chemical structure of compound 66*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3,4-dimethylbenzyloxy)phenoxy group at the 2-position and a 4-(4-cyanophenyl)butanamide group at the 1-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-methyl-5-(cyclopentylmethyl)thiazole group at the 4-position. The stereochemistry at the amide bond is indicated with a wedge bond to the nitrogen and a dashed bond to the hydrogen.</p>	870
67*	<p>Chemical structure of compound 67*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(4-ethoxybenzyloxy)phenoxy group at the 2-position and a 4-(4-cyanophenyl)butanamide group at the 1-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-methyl-5-(cyclopentylmethyl)thiazole group at the 4-position. The stereochemistry at the amide bond is indicated with a wedge bond to the nitrogen and a dashed bond to the hydrogen.</p>	783

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
68*		843
69*		835
70*		1007
71*		1008
72*		853

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
73		829
74*		846
75*		858
76*		842
77*		862

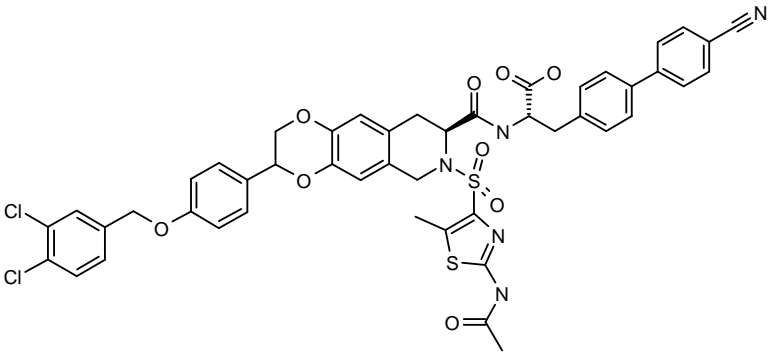
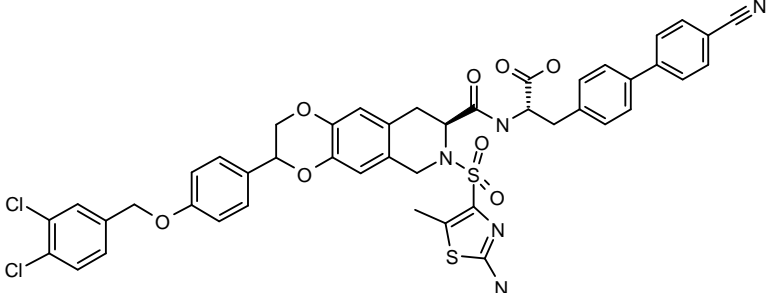
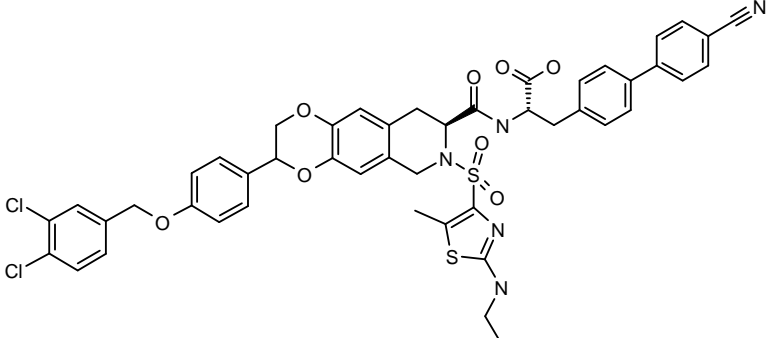
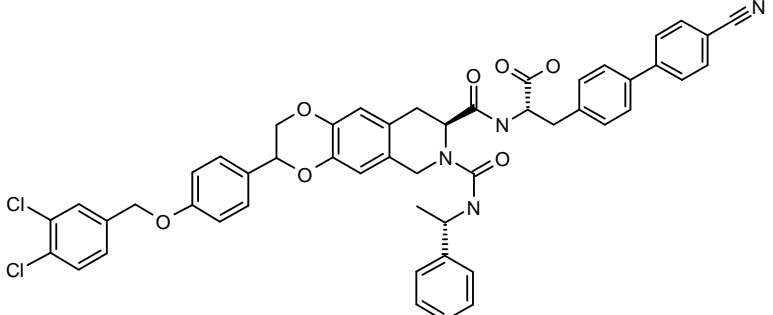
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
78*	<p>Chemical structure of compound 78*: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group, a 4-cyanophenyl group, and a 4-cyanophenyl group. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also substituted with a 4-cyanophenyl group and a 4-cyanophenyl group. The sulfur atom of the benzodioxane ring is substituted with a 4-cyanophenyl group and a 4-cyanophenyl group.</p>	974
79*	<p>Chemical structure of compound 79*: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group, a 4-cyanophenyl group, and a 4-cyanophenyl group. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also substituted with a 4-cyanophenyl group and a 4-cyanophenyl group. The sulfur atom of the benzodioxane ring is substituted with a 4-cyanophenyl group and a 4-cyanophenyl group.</p>	777
80*	<p>Chemical structure of compound 80*: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group, a 4-cyanophenyl group, and a 4-cyanophenyl group. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also substituted with a 4-cyanophenyl group and a 4-cyanophenyl group. The sulfur atom of the benzodioxane ring is substituted with a 4-cyanophenyl group and a 4-cyanophenyl group.</p>	926
81*	<p>Chemical structure of compound 81*: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group, a 4-cyanophenyl group, and a 4-cyanophenyl group. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also substituted with a 4-cyanophenyl group and a 4-cyanophenyl group. The sulfur atom of the benzodioxane ring is substituted with a 4-cyanophenyl group and a 4-cyanophenyl group.</p>	910



Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
82*	<p>Chemical structure of compound 82*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 2,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-cyanophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-cyanophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position.</p>	1009
83*	<p>Chemical structure of compound 83*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 2,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-cyanophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-cyanophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position.</p>	1023
84*	<p>Chemical structure of compound 84*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 2,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-cyanophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-cyanophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position.</p>	983
85*	<p>Chemical structure of compound 85*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 2,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-cyanophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-cyanophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-cyanophenylmethoxy group at the 5-position.</p>	924

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
86*	The chemical structure of compound 86* features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole nitrogen is substituted with a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The imidazole ring is substituted with a methyl group and a diethylamino group. The benzimidazole nitrogen is also substituted with a 4-(4-cyanophenyl)butyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.	938
87*	The chemical structure of compound 87* is identical to compound 86*, but the diethylamino group on the imidazole ring is replaced by a propylamino group.	955
88*	The chemical structure of compound 88* is identical to compound 86*, but the diethylamino group on the imidazole ring is replaced by a cyclopropylamino group.	970
89*	The chemical structure of compound 89* is identical to compound 86*, but the diethylamino group on the imidazole ring is replaced by a cyclohexylamino group.	1009

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
90*	The chemical structure of compound 90* features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. At the 2-position, there is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> NH-) linked to a 4-cyano-2-phenylethyl group. At the 3-position, there is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> NH-) linked to a 4-(cyclopentylmethyl)thiazole ring. At the 4-position, there is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> NH-) linked to a 4-(4-chlorophenyl)butyl group. At the 5-position, there is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> NH-) linked to a 4-(4-chlorophenyl)butyl group. At the 6-position, there is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> NH-) linked to a 4-(4-chlorophenyl)butyl group.	992
91*	The chemical structure of compound 91* is similar to 90*, but the thiazole ring is substituted with an isopropylmethyl group instead of a cyclopentylmethyl group.	966
92*	The chemical structure of compound 92* is similar to 90*, but the thiazole ring is substituted with a methoxyethyl group instead of a cyclopentylmethyl group.	969
93*	The chemical structure of compound 93* is similar to 90*, but the thiazole ring is substituted with a morpholinomethyl group instead of a cyclopentylmethyl group.	984

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
94*		952
95*		912
96*		940
97*		882

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
98*	<p>Chemical structure of compound 98*: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a propyl group and a 4-methoxyphenylsulfonamide group. The piperidine ring is also substituted with a 2,6-dichlorophenylmethoxy group and a 4-cyanophenylmethyl group. The piperidine ring is further substituted with a 2,6-dichlorophenylmethoxy group and a 4-cyanophenylmethyl group.</p>	919
99*	<p>Chemical structure of compound 99*: Similar to 98*, but the 4-methoxyphenylsulfonamide group is replaced by a 2-nitrophenylsulfonamide group.</p>	919
100*	<p>Chemical structure of compound 100*: Similar to 99*, but the 2-nitrophenylsulfonamide group is replaced by a 4-methoxy-2-nitrophenylsulfonamide group.</p>	951
101*	<p>Chemical structure of compound 101*: Similar to 98*, but the piperidine nitrogen is substituted with a propyl group and a phenyl group.</p>	854
102*	<p>Chemical structure of compound 102*: Similar to 101*, but the 2,6-dichlorophenylmethoxy group is attached to the piperidine ring via a dashed bond, indicating a different stereochemistry.</p>	852

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
103*	<p>Chemical structure of compound 103*: A complex molecule featuring a central piperidine ring substituted with a sulfonamide group, a morpholine ring, and a 4-cyanophenyl group. The sulfonamide nitrogen is further substituted with a 4-(3,4-dichlorobenzyl)phenoxy group and a 4-cyanophenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-cyanophenyl group.</p>	966
104*	<p>Chemical structure of compound 104*: Similar to 103*, but the sulfonamide nitrogen is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group instead of a 4-(3,4-dichlorobenzyl)phenoxy group.</p>	927
105*	<p>Chemical structure of compound 105*: Similar to 104*, but the sulfonamide nitrogen is substituted with a cyclobutyl group instead of a 3,4-dichlorobenzyl group.</p>	979
106*	<p>Chemical structure of compound 106*: Similar to 104*, but the sulfonamide nitrogen is substituted with a cyclobutyl group instead of a 3,4-dichlorobenzyl group.</p>	964

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
107*	<p>The structure of compound 107* features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-cyanophenyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group.</p>	952
108*	<p>The structure of compound 108* features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group. The other nitrogen is substituted with a cyclopentyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group.</p>	981
109*	<p>The structure of compound 109* features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group. The other nitrogen is substituted with a propyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group.</p>	968
110*	<p>The structure of compound 110* features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group. The other nitrogen is substituted with a propyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group and a 4-(benzyloxy)phenyl group.</p>	980

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
111*	<p>The structure of compound 111* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is further substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	945
112*	<p>The structure of compound 112* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is further substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	961
113*	<p>The structure of compound 113* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is further substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	996
114*	<p>The structure of compound 114* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is further substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	980



Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
115*	The chemical structure of compound 115* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> -NH-C(=O)-CH <sub>3</sub> ) and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(4-cyanophenyl)butyl group. The piperidine ring is further substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(4-cyanophenyl)butyl group.	931
116*	The chemical structure of compound 116* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> -NH-C(=O)-CH <sub>3</sub> ) and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(4-cyanophenyl)butyl group. The piperidine ring is further substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(4-cyanophenyl)butyl group.	830
117*	The chemical structure of compound 117* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> -NH-C(=O)-CH <sub>3</sub> ) and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(4-cyanophenyl)butyl group. The piperidine ring is further substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(4-cyanophenyl)butyl group.	844
118*	The chemical structure of compound 118* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> -NH-C(=O)-CH <sub>3</sub> ) and a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(4-cyanophenyl)butyl group. The piperidine ring is further substituted with a 4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group and a 4-(4-cyanophenyl)butyl group.	947

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
119*	<p>The structure of compound 119* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a 2,6-dichlorophenylmethoxy group. The piperidine ring is also substituted with a 2,6-dichlorophenylmethoxy group and a 4-(4-fluorophenyl)butanamide group. The piperidine nitrogen is further substituted with a 4-(4-cyanophenyl)butanamide group. The piperidine ring is also substituted with a 2,6-dichlorophenylmethoxy group and a 4-(4-fluorophenyl)butanamide group.</p>	934
120*	<p>The structure of compound 120* is similar to 119*, but the 4-(4-fluorophenyl)butanamide group is replaced by a 4-(4-chlorophenyl)butanamide group.</p>	950
121*	<p>The structure of compound 121* is similar to 119*, but the 4-(4-fluorophenyl)butanamide group is replaced by a 4-(4-cyanophenyl)butanamide group.</p>	830
122*	<p>The structure of compound 122* is similar to 119*, but the 4-(4-fluorophenyl)butanamide group is replaced by a 4-(4-cyanophenyl)butanamide group.</p>	862

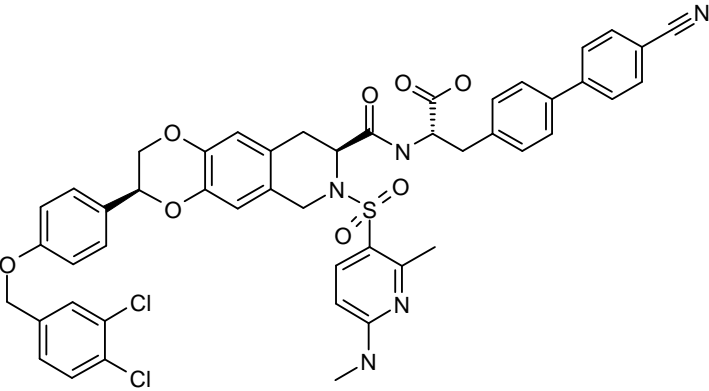
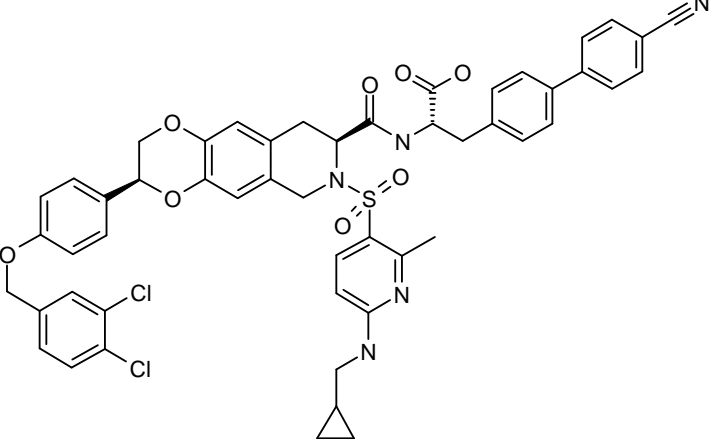
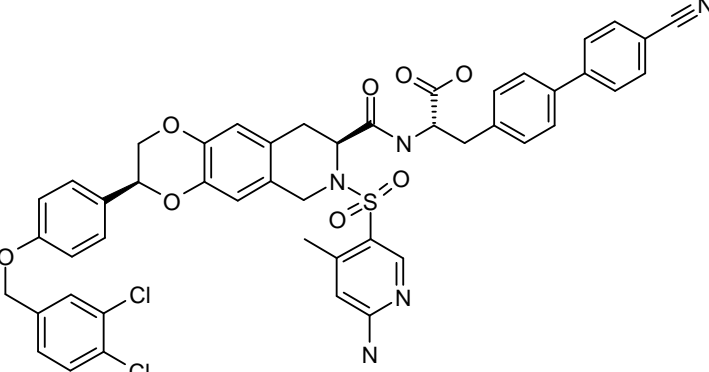
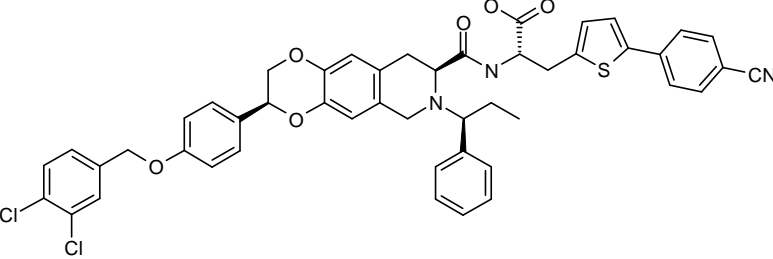
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
123*	<p>The structure of compound 123* features a central 1,4-dioxane ring system. One oxygen atom is part of a 1,3-dioxolane ring fused to the 1,4-dioxane. The nitrogen atom of the 1,4-dioxane is substituted with a 2,4-dichlorobenzyl group and a 4-cyanophenyl group. The 2-position of the 1,4-dioxane ring is substituted with a 4-cyanophenyl group. The 3-position is substituted with a 4-cyanophenyl group. The 4-position is substituted with a 4-cyanophenyl group.</p>	827
124*	<p>The structure of compound 124* is identical to compound 123*, but the 4-cyanophenyl group at the 3-position of the 1,4-dioxane ring is oriented differently, pointing downwards.</p>	841
125*	<p>The structure of compound 125* features a central 1,4-dioxane ring system. One oxygen atom is part of a 1,3-dioxolane ring fused to the 1,4-dioxane. The nitrogen atom of the 1,4-dioxane is substituted with a 2,4-dichlorobenzyl group and a phenyl group. The 2-position of the 1,4-dioxane ring is substituted with a 4-cyanophenyl group. The 3-position is substituted with a 4-cyanophenyl group. The 4-position is substituted with a 4-cyanophenyl group.</p>	852
126*	<p>The structure of compound 126* features a central 1,4-dioxane ring system. One oxygen atom is part of a 1,3-dioxolane ring fused to the 1,4-dioxane. The nitrogen atom of the 1,4-dioxane is substituted with a 2,4-dichlorobenzyl group and a 4-cyanophenyl group. The 2-position of the 1,4-dioxane ring is substituted with a 4-cyanophenyl group. The 3-position is substituted with a 4-cyanophenyl group. The 4-position is substituted with a 4-cyanophenyl group.</p>	876

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
127*	<p>The structure of compound 127* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-) linked to a 2-methoxyphenyl ring. The piperidine ring is also substituted with a 2,6-dichlorophenylmethoxy group and a 4-(benzyl(4-cyanophenyl)amino)oxy group. The piperidine ring is further substituted with a 4-(benzyl(4-cyanophenyl)amino)oxy group.</p>	906
128*	<p>The structure of compound 128* is similar to 127*, but the sulfonamide group is linked to a 2-methyl-1,2,4-oxadiazole ring instead of a 2-methoxyphenyl ring.</p>	894
129*	<p>The structure of compound 129* is similar to 127*, but the sulfonamide group is linked to a 2-acetyl-1,2,4-thiazole ring instead of a 2-methoxyphenyl ring.</p>	939
130*	<p>The structure of compound 130* is similar to 128*, but the sulfonamide group is linked to a 2-methyl-1,2,4-thiazole ring instead of a 2-methyl-1,2,4-oxadiazole ring.</p>	910

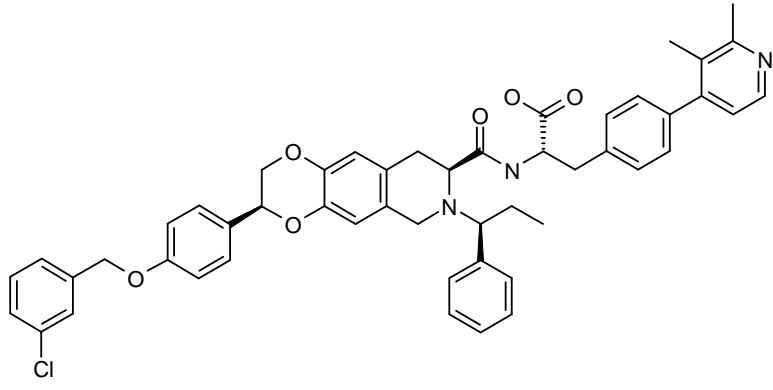
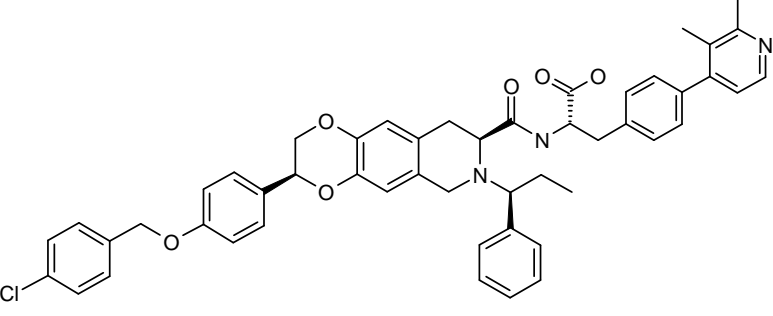
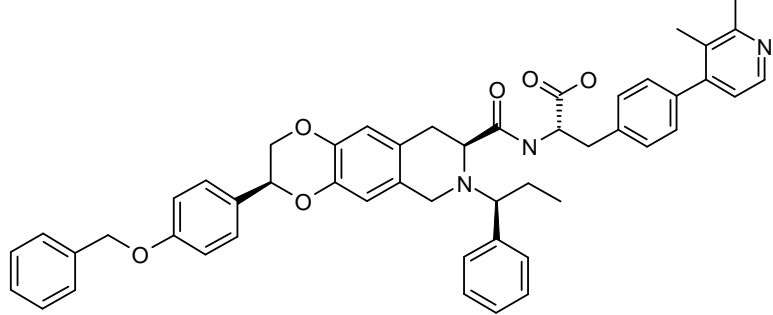
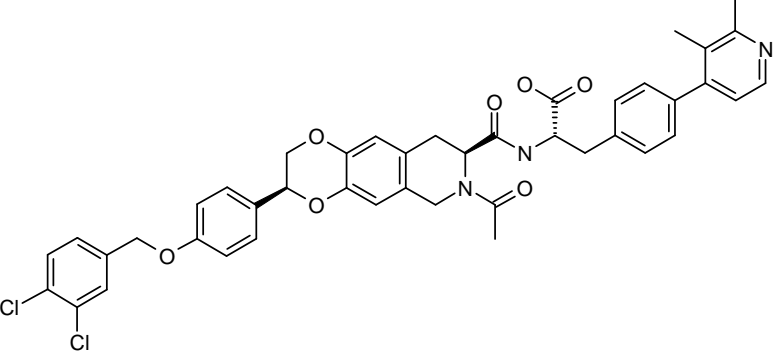
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
131*	<p>The structure of compound 131* features a central benzodioxane ring system. One oxygen atom of the dioxane ring is substituted with a 2,4-dichlorophenylmethyl group. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is bonded to a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-NH-), which is further substituted with a 1,2,4-thiazole ring. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also bonded to a carbonyl group (-C(=O)-), which is part of a larger chain containing a second carbonyl group and a 4-cyanophenylmethyl group.</p>	897
132*	<p>The structure of compound 132* is similar to 131*, but the thiazole ring is substituted with a methyl group and a propionamide group (-NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).</p>	967
133*	<p>The structure of compound 133* is similar to 131*, but the thiazole ring is substituted with a methyl group and a 4-(methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl group.</p>	975
134*	<p>The structure of compound 134* is similar to 131*, but the thiazole ring is substituted with a methyl group and a 1H-imidazol-2-yl group.</p>	958

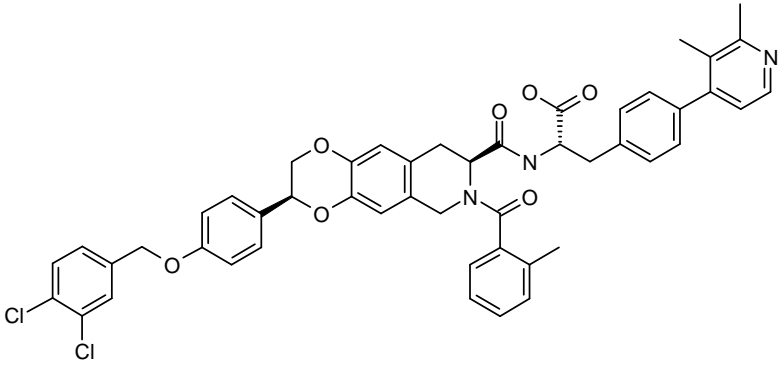
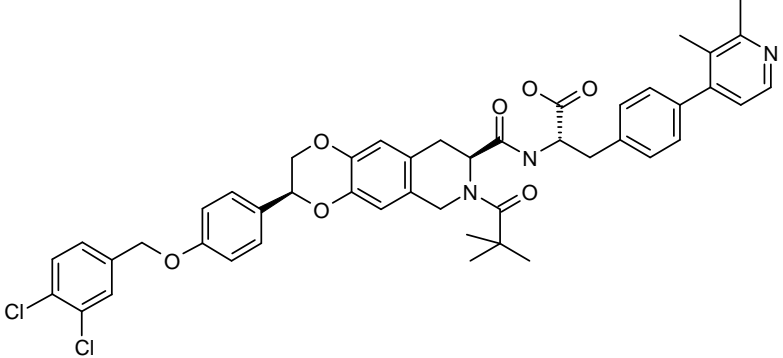
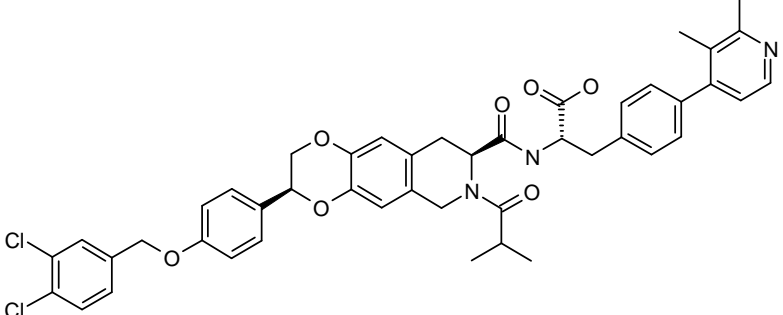
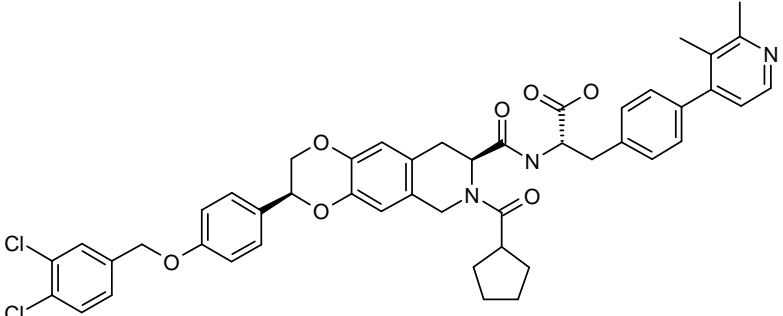
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
135*	<p>The structure of compound 135* features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 2,4-dichlorophenylmethoxy group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-cyanophenyl)butyl group. The 2-position of the benzimidazole ring is substituted with a 4-(2-ethyl-5-methylpyridin-2-yl)sulfonyl group.</p>	934
136*	<p>The structure of compound 136* is similar to 135*, but the 2-ethyl-5-methylpyridin-2-yl group is replaced by a 2-(2-methoxyethyl)-5-methylpyridin-2-yl group.</p>	962
137*	<p>The structure of compound 137* is similar to 135*, but the 2-ethyl-5-methylpyridin-2-yl group is replaced by a 2-isopropyl-5-methylpyridin-2-yl group.</p>	960
138*	<p>The structure of compound 138* features a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a 2,4-dichlorophenylmethoxy group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-cyanophenyl)butyl group. The 2-position of the benzimidazole ring is substituted with a 4-(4-(2-acetylthiazol-5-yl)phenyl)sulfonyl group.</p>	1014

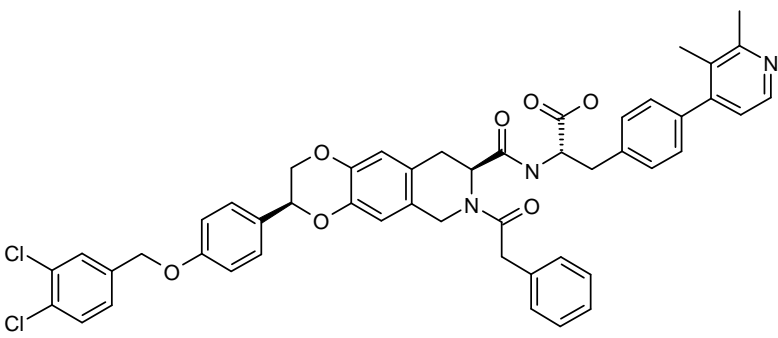
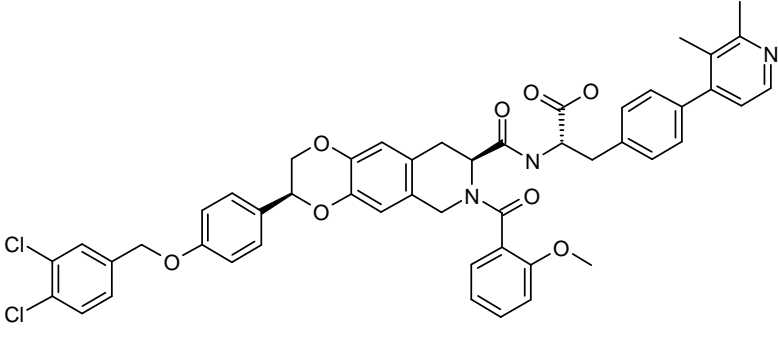
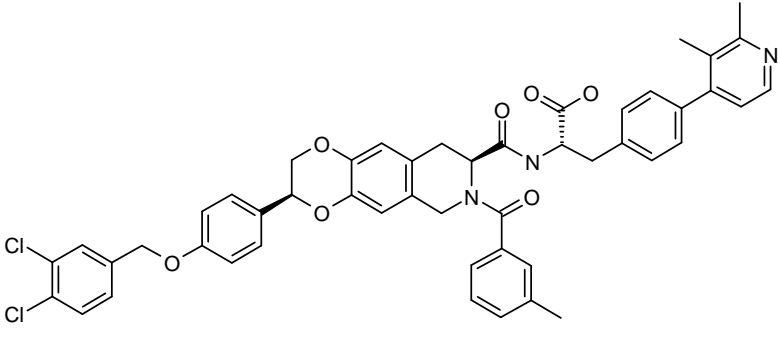
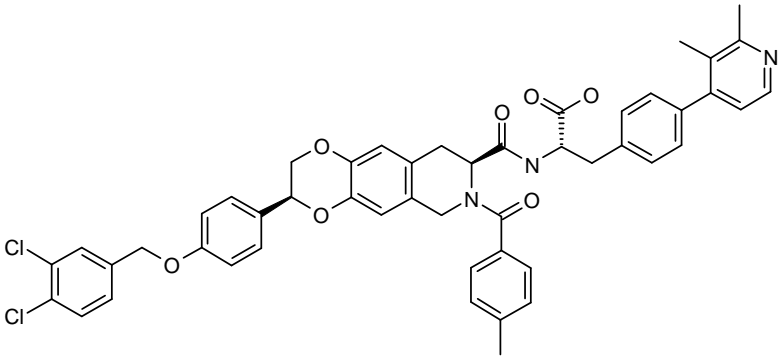
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
139*	The structure of compound 139* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> -) which is further substituted with a 4-(1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-(4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenoxy)ethyl group and a 2-(4-(4-cyanophenyl)phenoxy)ethyl group. A carbamate group (-COO-) is attached to the piperidine ring, which is further substituted with a 4-(4-cyanophenyl)phenoxyethyl group.	972
140*	The structure of compound 140* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> -) which is further substituted with a 4-(4-(cyclopropylamino)pyridin-2-yl)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-(4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenoxy)ethyl group and a 2-(4-(4-cyanophenyl)phenoxy)ethyl group. A carbamate group (-COO-) is attached to the piperidine ring, which is further substituted with a 4-(4-cyanophenyl)phenoxyethyl group.	972
141*	The structure of compound 141* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> -) which is further substituted with a 4-(4-(cyclopropylamino)pyridin-2-yl)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-(4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenoxy)ethyl group and a 2-(4-(4-cyanophenyl)phenoxy)ethyl group. A carbamate group (-COO-) is attached to the piperidine ring, which is further substituted with a 4-(4-cyanophenyl)phenoxyethyl group.	904
142*	The structure of compound 142* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> -) which is further substituted with a 4-(4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)phenyl group. The piperidine ring is also substituted with a 2-(4-(2,4-dichlorophenylmethoxy)phenoxy)ethyl group and a 2-(4-(4-cyanophenyl)phenoxy)ethyl group. A carbamate group (-COO-) is attached to the piperidine ring, which is further substituted with a 4-(4-cyanophenyl)phenoxyethyl group.	946

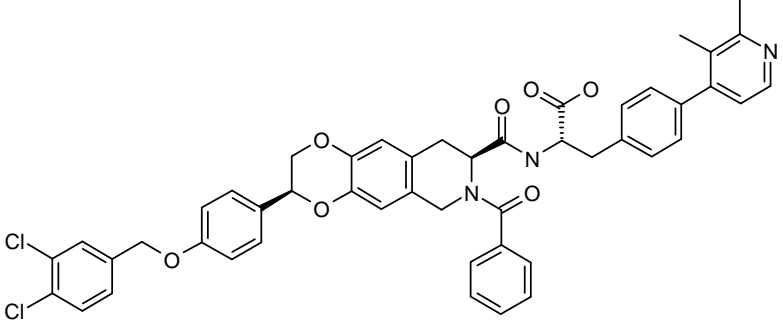
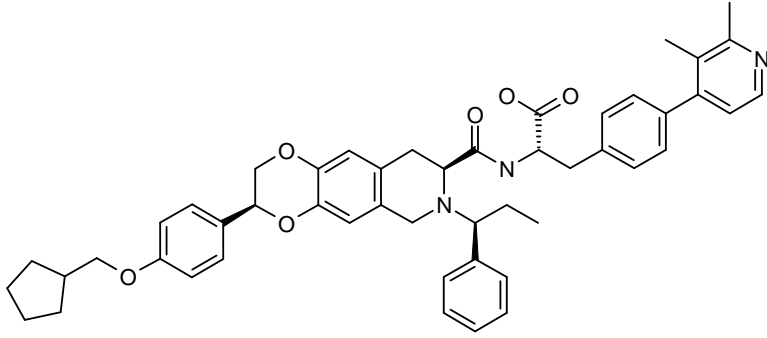
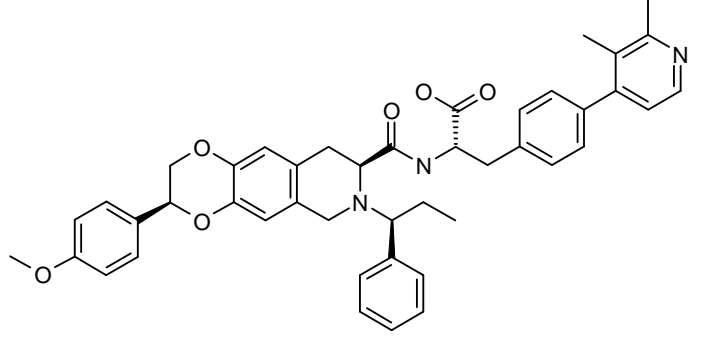
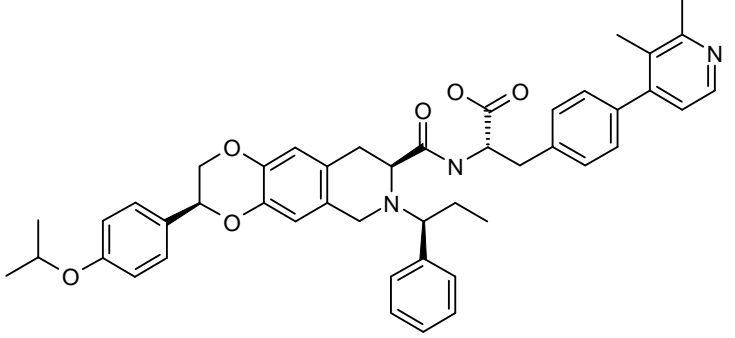
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
143*		918
144*		958
145*		904
146*		861

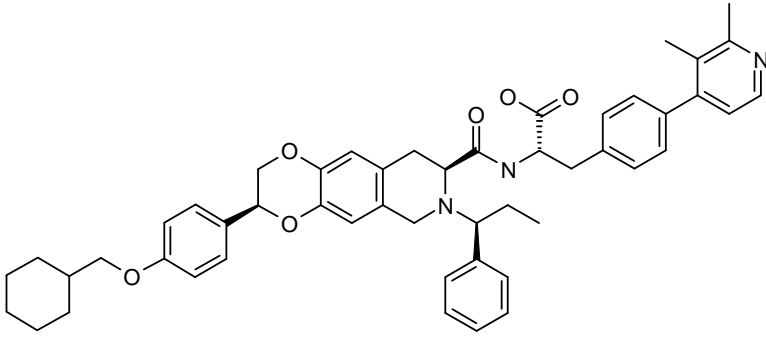
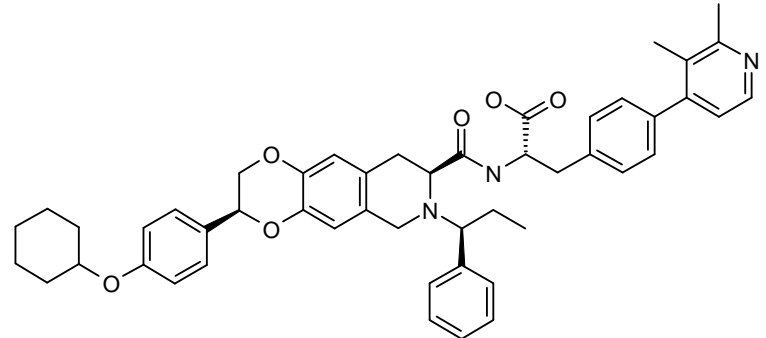
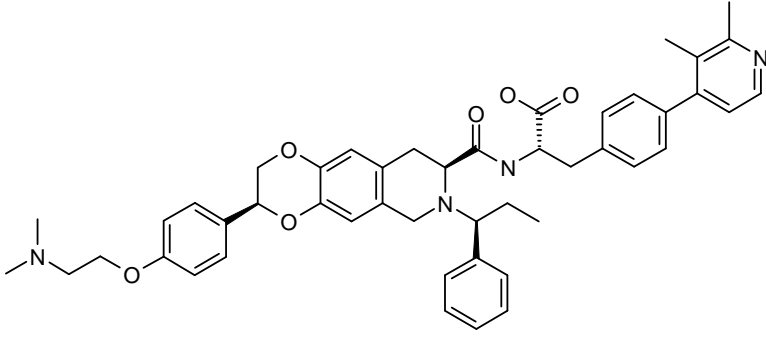
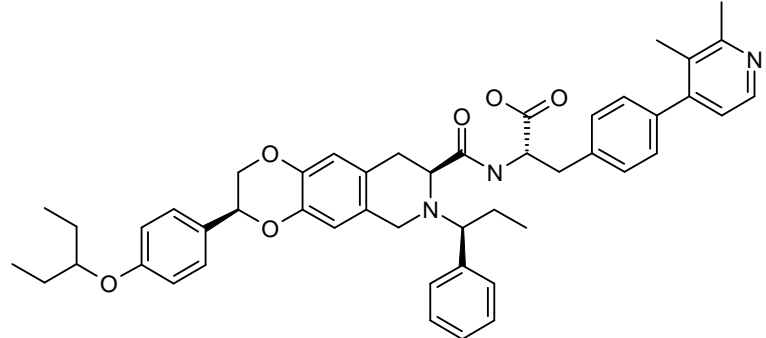


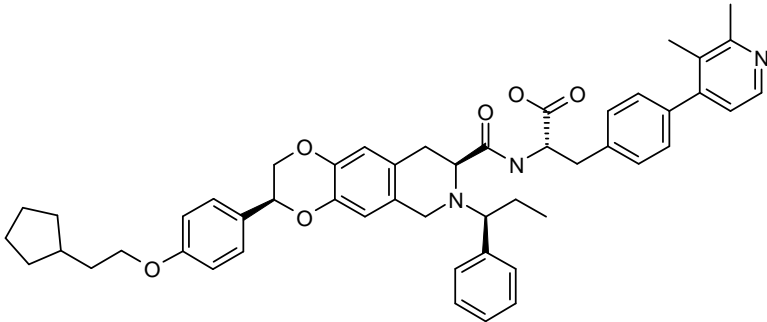
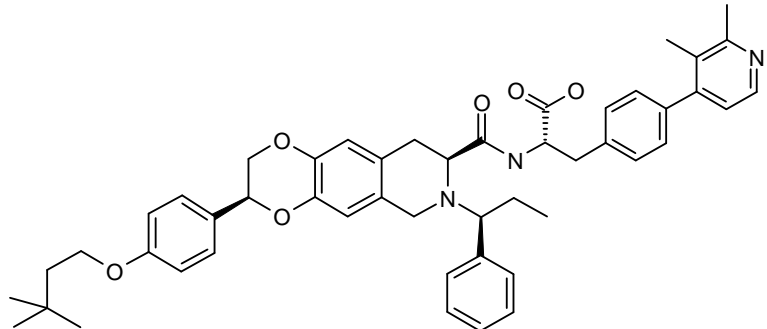
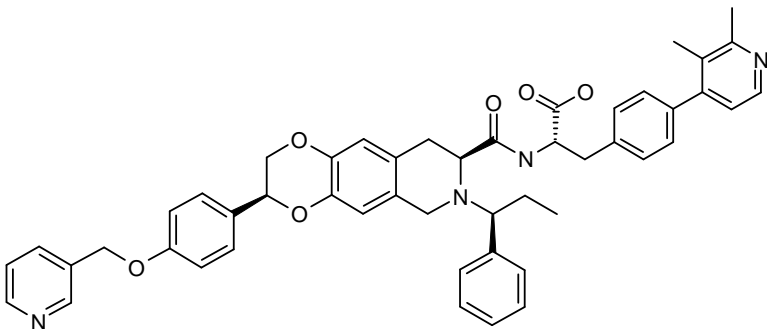
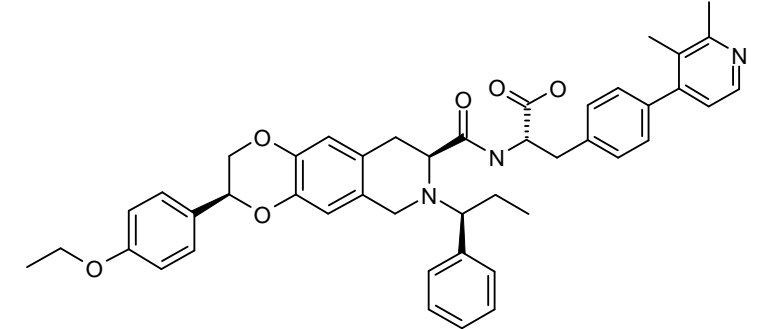
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
147		823
148		823
149		789
150		781

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
151		857
152		823
153		809
154		835

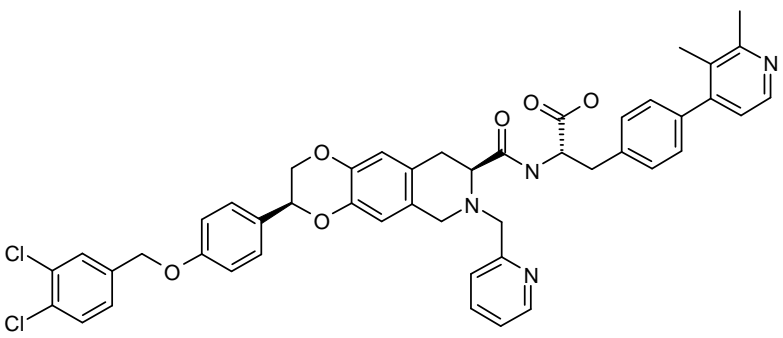
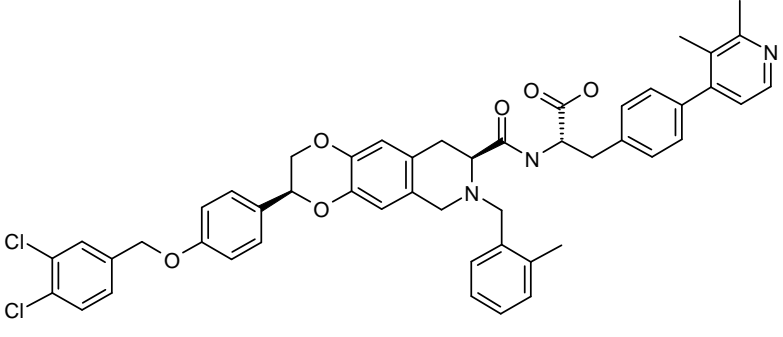
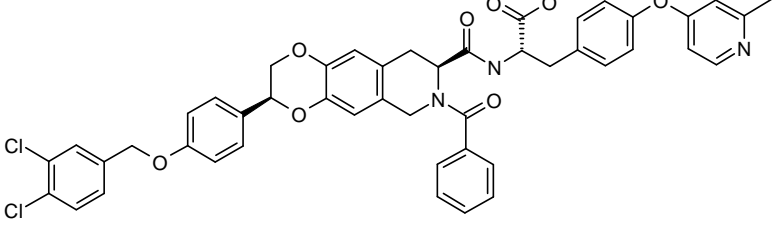
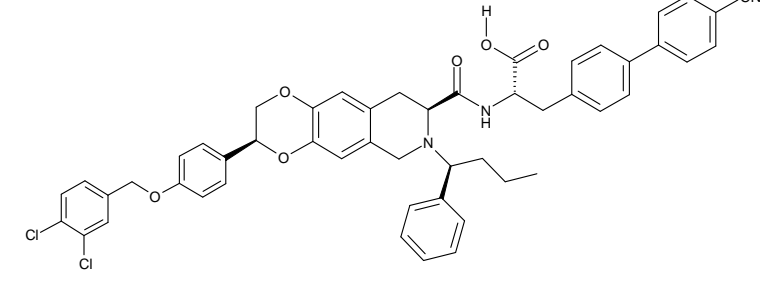
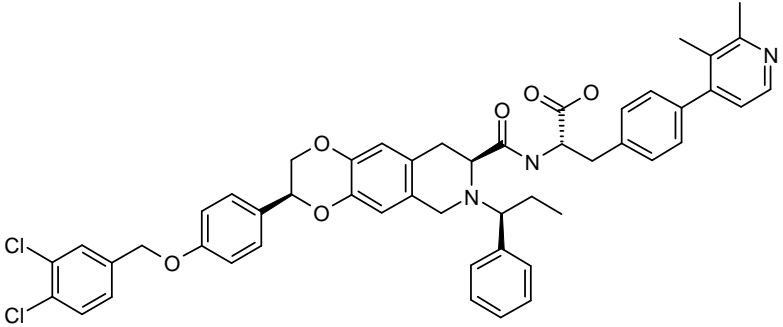
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
155		857
156		873
157		857
158		857

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
159		843
160		781
161*		713
162*		741

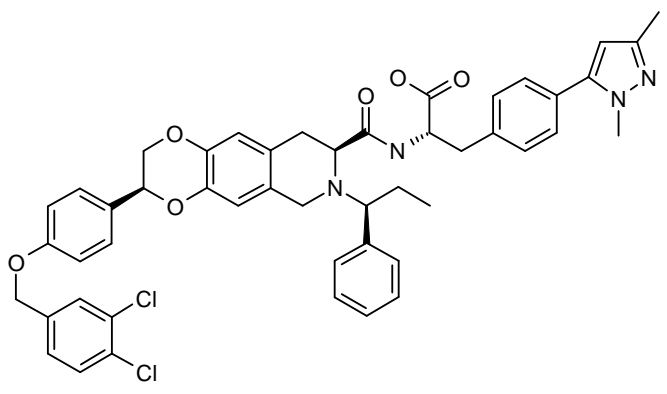
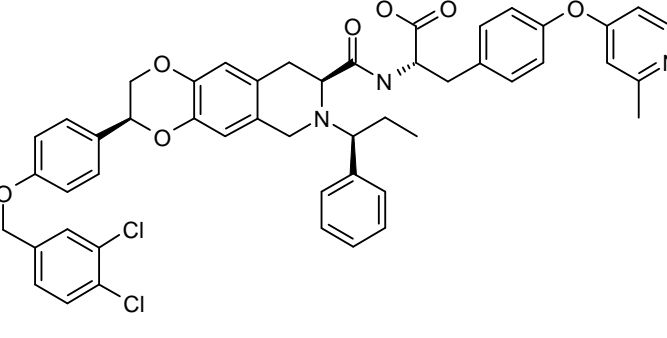
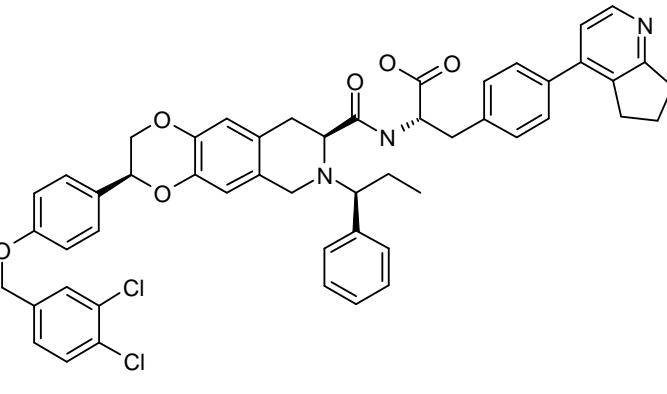
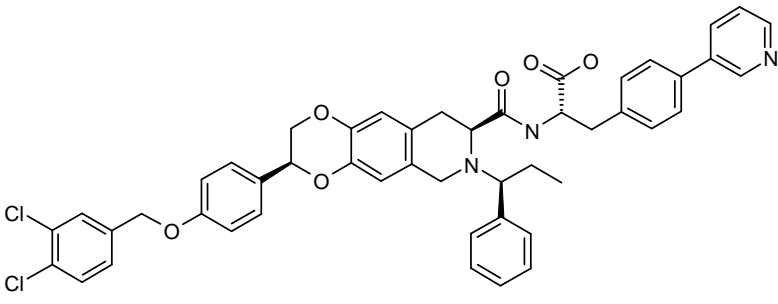
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
163		795
164*		781
165*		770
166*		769

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
167	 <p>Chemical structure of compound 167: A complex molecule featuring a central benzodiazepine core. The core is substituted with a 4-(cyclopentylmethoxy)phenyl group, a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group, and a 1-ethyl-2-phenylethylamino group. The nitrogen atom of the benzodiazepine core is also substituted with a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group.</p>	795
168*	 <p>Chemical structure of compound 168*: A complex molecule featuring a central benzodiazepine core. The core is substituted with a 4-(tert-butylmethoxy)phenyl group, a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group, and a 1-ethyl-2-phenylethylamino group. The nitrogen atom of the benzodiazepine core is also substituted with a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group.</p>	783
169	 <p>Chemical structure of compound 169: A complex molecule featuring a central benzodiazepine core. The core is substituted with a 4-(3-pyridylmethoxy)phenyl group, a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group, and a 1-ethyl-2-phenylethylamino group. The nitrogen atom of the benzodiazepine core is also substituted with a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group.</p>	790
170*	 <p>Chemical structure of compound 170*: A complex molecule featuring a central benzodiazepine core. The core is substituted with a 4-ethoxyphenyl group, a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group, and a 1-ethyl-2-phenylethylamino group. The nitrogen atom of the benzodiazepine core is also substituted with a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group.</p>	727

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
171*	<p>Chemical structure of compound 171*: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole core is substituted with a cyclopentyl ether group at the 2-position, a phenyl group at the 4-position, and a 4-(2-methylpyridin-5-yl)phenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 3-position is further substituted with an ethyl group and a benzyl group.</p>	767
172*	<p>Chemical structure of compound 172*: Similar to compound 171*, but the cyclopentyl ether group is replaced by an isobutoxy group.</p>	755
173*	<p>Chemical structure of compound 173*: Similar to compound 171*, but the cyclopentyl ether group is replaced by a bicyclic bicyclo[2.2.1]heptane ether group.</p>	793
174	<p>Chemical structure of compound 174: Similar to compound 171*, but the benzimidazole core is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group at the 2-position, a 4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl group at the 4-position, and a 4-(2-methylpyridin-5-yl)phenyl group at the 5-position. The nitrogen at the 3-position is substituted with an ethyl group and a benzyl group.</p>	839

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
175		830
176		843
177*		845
178*		868
179		857



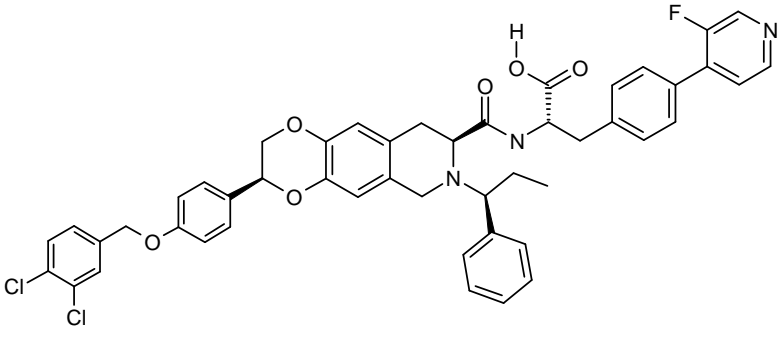
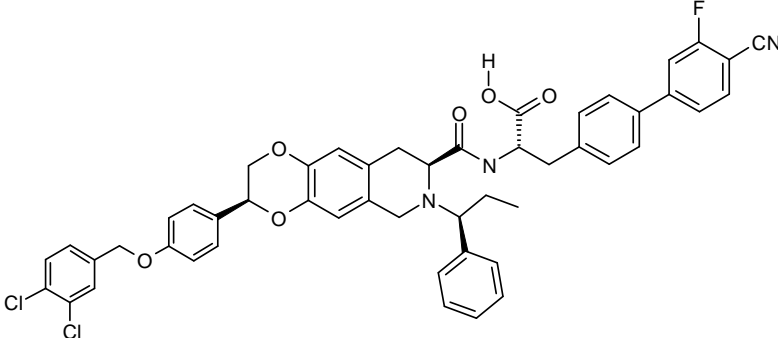
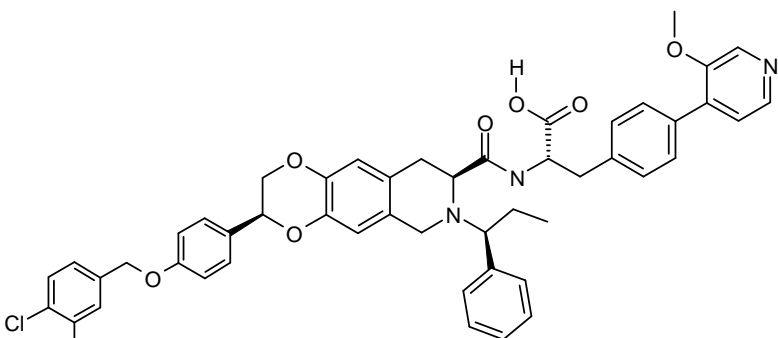
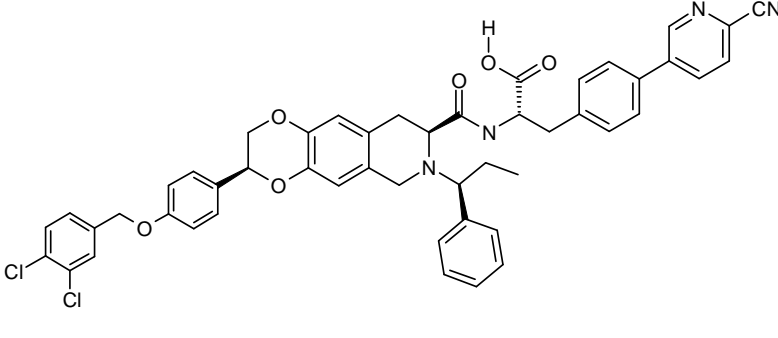
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
180	 <p>Chemical structure of compound 180: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with an ethyl group and a phenyl ring. The other nitrogen is substituted with a 2-(4-chlorophenyl)oxyethyl group and a 2-(3,4-dichlorophenyl)oxyethyl group. The piperazine ring is further substituted with a 2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)ethyl group.</p>	846
181*	 <p>Chemical structure of compound 181*: Similar to compound 180, but the 2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)ethyl group is replaced by a 2-(4-(4-methylpyridin-2-yl)oxy)ethyl group.</p>	859
182*	 <p>Chemical structure of compound 182*: Similar to compound 180, but the 2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)ethyl group is replaced by a 2-(4-(1H-indolizin-5-yl)phenyl)ethyl group.</p>	869
183	 <p>Chemical structure of compound 183: Similar to compound 180, but the 2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)ethyl group is replaced by a 2-(4-(3,4-dichlorophenyl)oxy)ethyl group.</p>	829

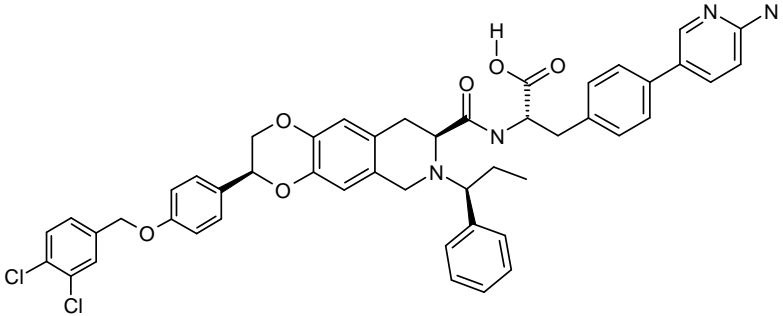
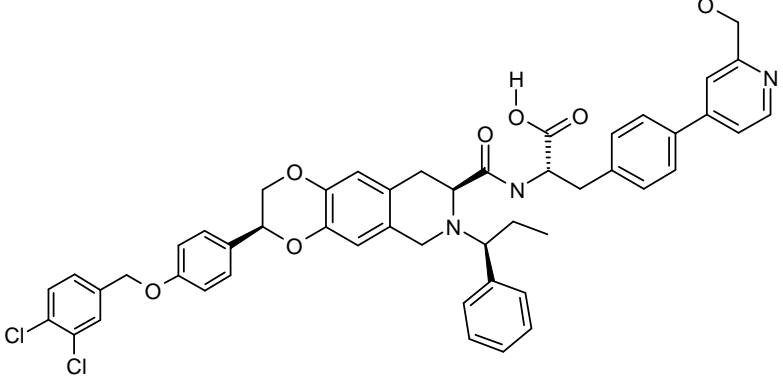
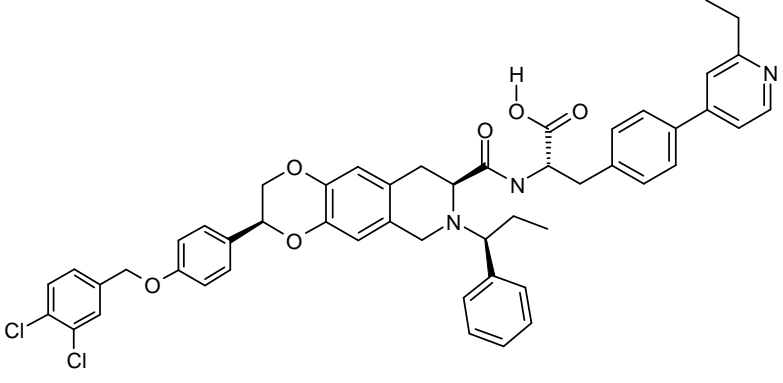
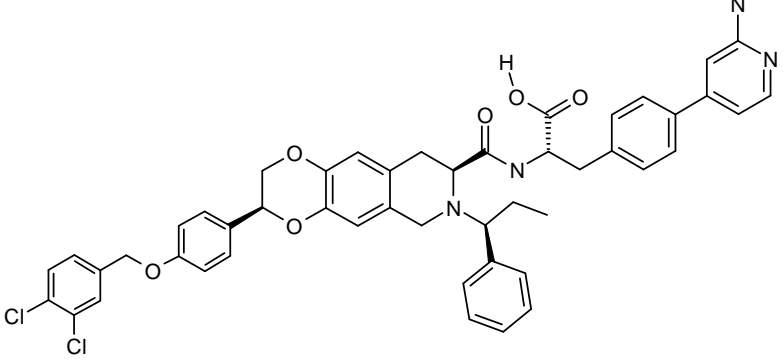
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
184*	The structure shows a central benzodiazepine core. The nitrogen atom is substituted with an ethyl group and a phenyl ring. The 7-position is linked to a 1,3-dioxolane ring, which is further substituted with a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The 5-position is linked to a carbonyl group, which is part of a cyclic urea derivative. This urea is substituted with a 4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl group.	845
185*	The structure is identical to compound 184*, showing a benzodiazepine core with an ethyl and phenyl group on the nitrogen, a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group at the 7-position, and a cyclic urea derivative at the 5-position substituted with a 4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl group.	845
186*	The structure is similar to 184* and 185*, but the pyridine ring is replaced by a pyrimidine ring. The rest of the molecule, including the benzodiazepine core, ethyl and phenyl groups on the nitrogen, and the 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group at the 7-position, remains the same.	830
187	The structure is identical to compound 186*, featuring a benzodiazepine core with an ethyl and phenyl group on the nitrogen, a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group at the 7-position, and a cyclic urea derivative at the 5-position substituted with a 4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)phenyl group.	830
188	The structure is similar to 184* and 185*, but the pyridine ring is replaced by a 3,5-dimethylpyridine ring. The rest of the molecule, including the benzodiazepine core, ethyl and phenyl groups on the nitrogen, and the 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group at the 7-position, remains the same.	857

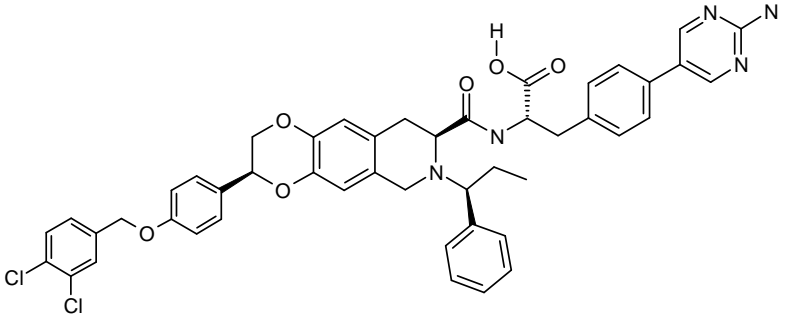
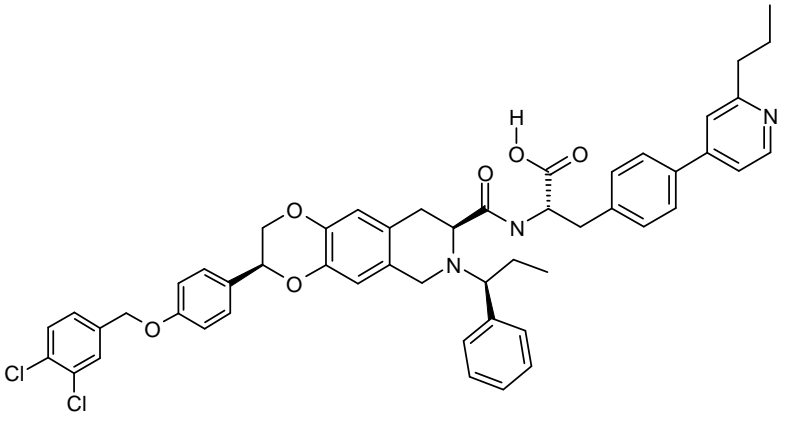
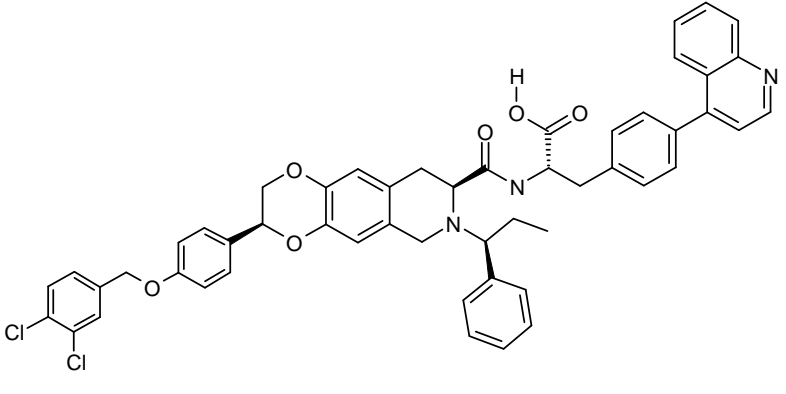
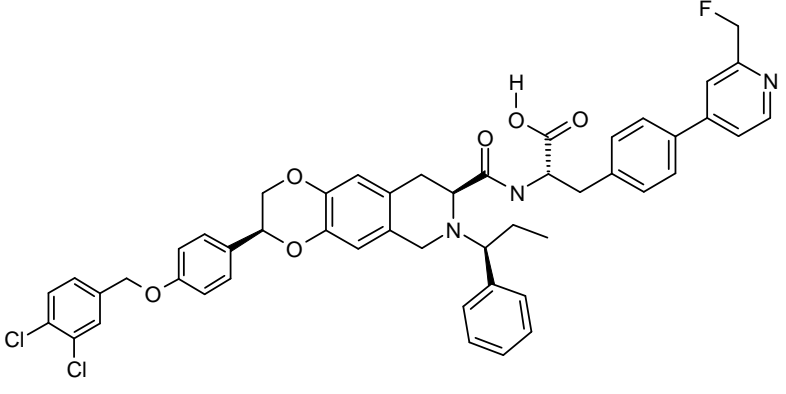
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
189*	<p>The structure of compound 189* features a central piperidine ring. The nitrogen atom of the piperidine is substituted with an ethyl group and a phenyl ring. The 2-position of the piperidine ring is connected to a 1,3-dioxolane ring. The 4-position of the piperidine ring is substituted with a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The 5-position of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also substituted with an ethyl group and a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The nitrogen atom is also linked to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	873
190	<p>The structure of compound 190 is similar to 189*, but the 5-position of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also substituted with an ethyl group and a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The nitrogen atom is also linked to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	857
191*	<p>The structure of compound 191* is similar to 189*, but the 5-position of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also substituted with an ethyl group and a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The nitrogen atom is also linked to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	832
192	<p>The structure of compound 192 is similar to 189*, but the 5-position of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also substituted with an ethyl group and a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The nitrogen atom is also linked to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	861

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
193*	<p>The structure of compound 193* features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. The nitrogen atom of this ring is substituted with an ethyl group and a phenyl ring. At the 2-position of the tetrahydroquinoline, there is a side chain consisting of a methylene group connected to a 1,3-dioxolane ring. The 4-position of the dioxolane ring is substituted with a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The 5-position of the dioxolane ring is substituted with a 4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group. The nitrogen atom of the tetrahydroquinoline ring is also substituted with a 2-hydroxy-2-oxoethyl group.</p>	896
194	<p>The structure of compound 194 is similar to 193*, but the 4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group is replaced by a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group.</p>	845
195	<p>The structure of compound 195 is similar to 193*, but the 4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group is replaced by a 4-(4-oxopyridin-2-yl)phenyl group.</p>	845
196	<p>The structure of compound 196 is similar to 193*, but the 4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group is replaced by a 4-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl group.</p>	843

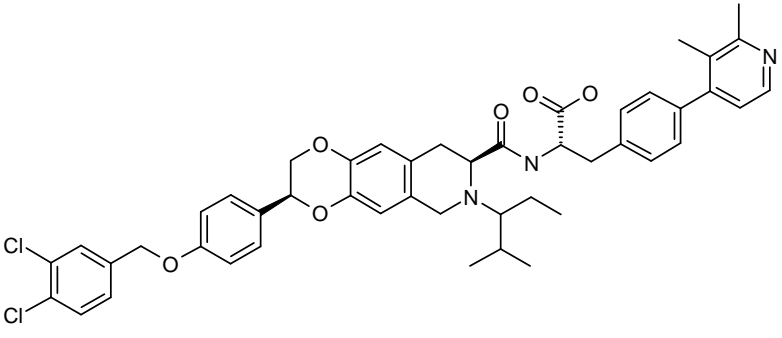
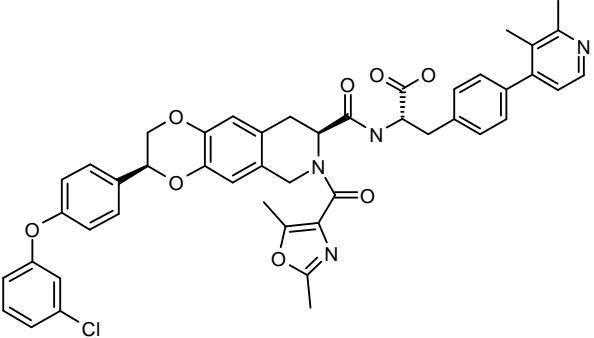
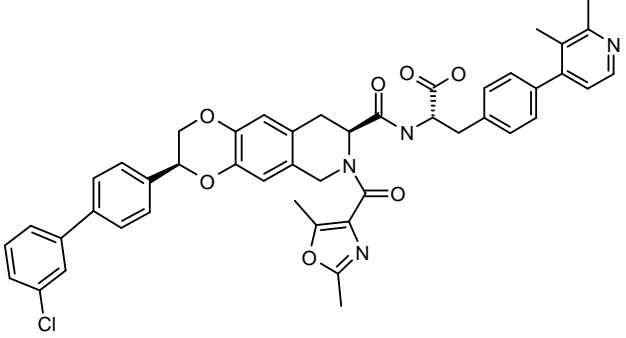
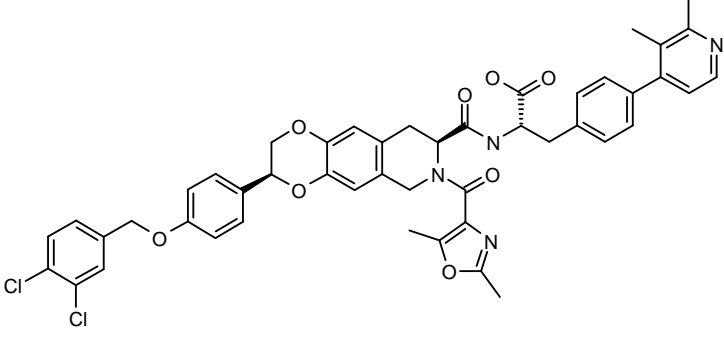
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
197*	<p>The structure of compound 197* features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 1-phenylethyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperazine ring is further substituted with a 2-(2-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenoxy)ethyl group. A side chain is attached to the piperazine ring, consisting of a methylene group linked to a nitrogen atom. This nitrogen atom is part of a carbamate group, which is further substituted with a 4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl group.</p>	832
198	<p>The structure of compound 198 is similar to 197*, but the imidazole ring is replaced by a 2,2-difluoropyridine ring. The rest of the molecule, including the piperazine core and the 3,4-dichlorophenylmethoxy side chain, remains identical.</p>	897
199	<p>The structure of compound 199 is similar to 197*, but the imidazole ring is replaced by a 1-methylpyridine ring. The rest of the molecule, including the piperazine core and the 3,4-dichlorophenylmethoxy side chain, remains identical.</p>	872
200	<p>The structure of compound 200 is similar to 197*, but the imidazole ring is replaced by a 5-fluoropyridine ring. The rest of the molecule, including the piperazine core and the 3,4-dichlorophenylmethoxy side chain, remains identical.</p>	849

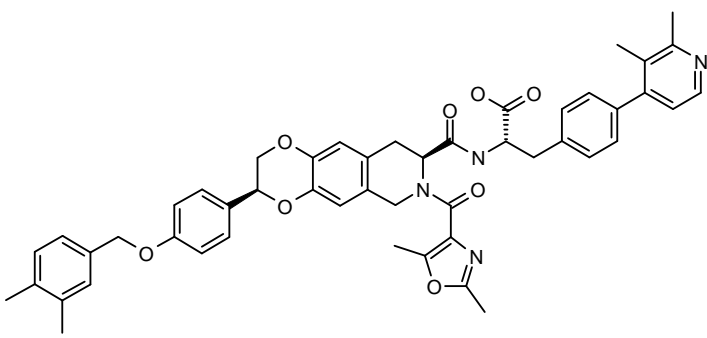
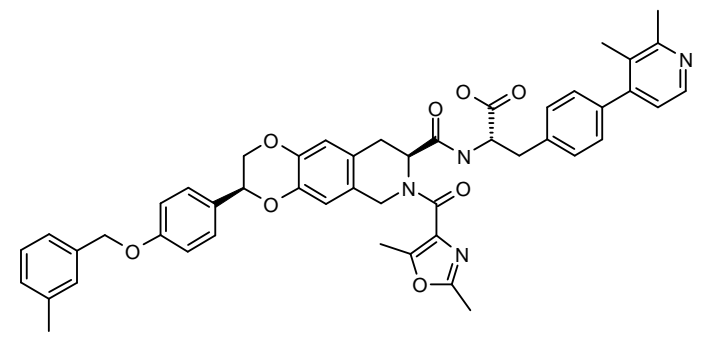
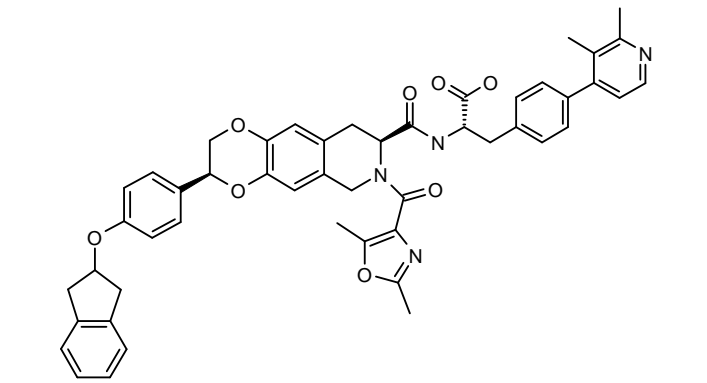
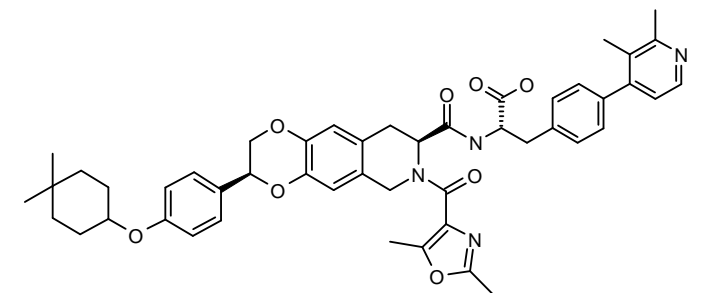
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
201	 <p>Chemical structure of compound 201: A complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 1-ethyl-1-phenylethyl group. The other nitrogen is part of a cyclic acetal system fused to a benzene ring. This benzene ring is further substituted with a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The piperazine ring is also substituted with a 2-(4-(4-(2-fluoropyridin-5-yl)phenyl)butyl)acetamide group.</p>	848
202*	 <p>Chemical structure of compound 202*: Similar to compound 201, but the 2-fluoropyridin-5-yl group is replaced by a 4-cyano-2-fluorophenyl group.</p>	874
203	 <p>Chemical structure of compound 203: Similar to compound 201, but the 2-fluoropyridin-5-yl group is replaced by a 4-methoxy-2-pyridyl group.</p>	859
204	 <p>Chemical structure of compound 204: Similar to compound 201, but the 2-fluoropyridin-5-yl group is replaced by a 4-cyano-2-pyridyl group.</p>	856

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
205		844
206		859
207		859
208		844

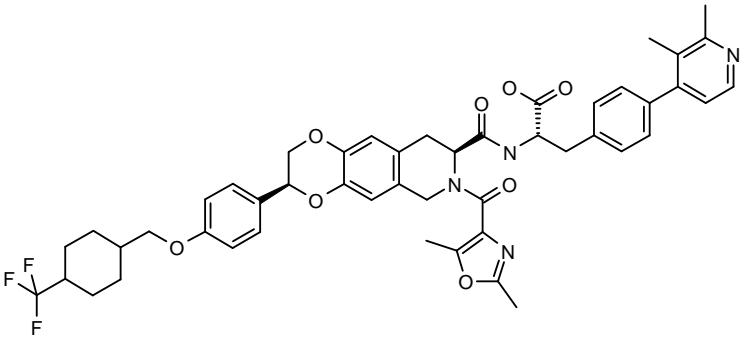
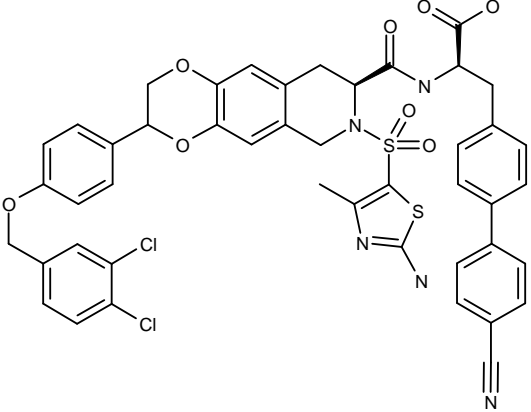
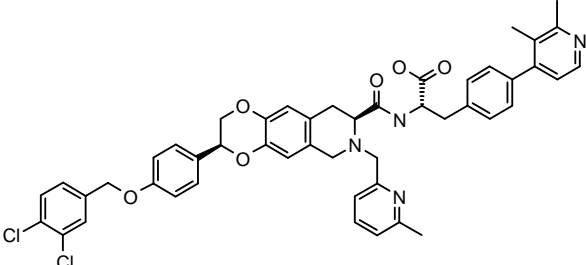
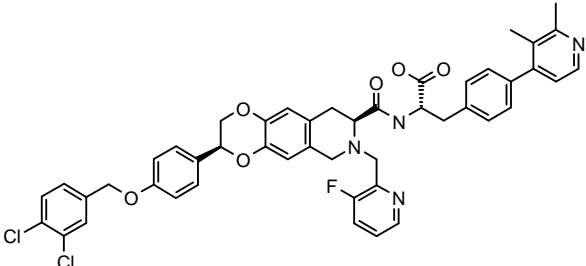
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
209		847
210		873
211		879
212		861

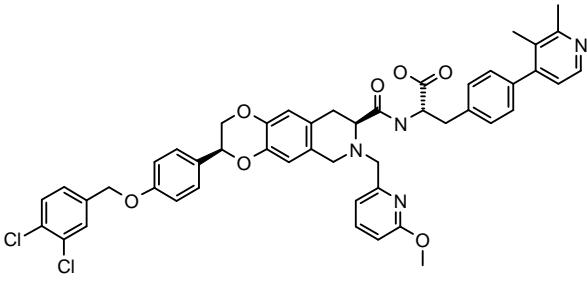
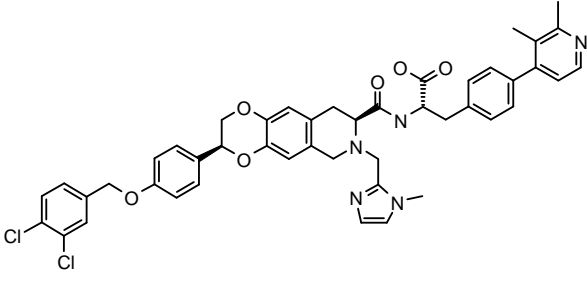
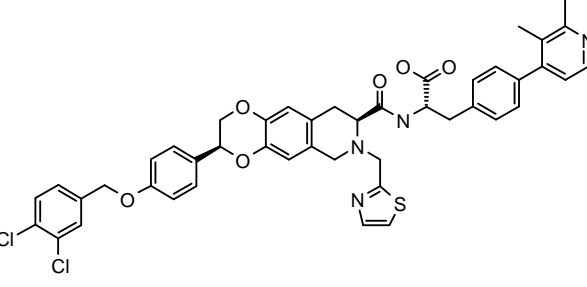
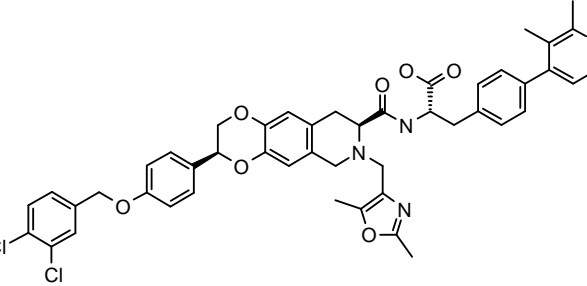
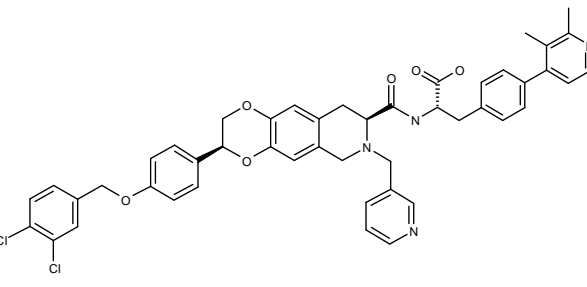


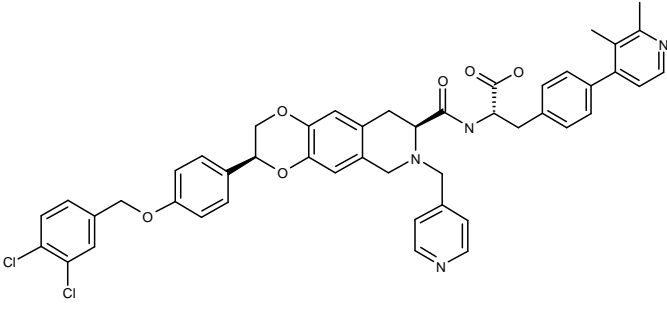
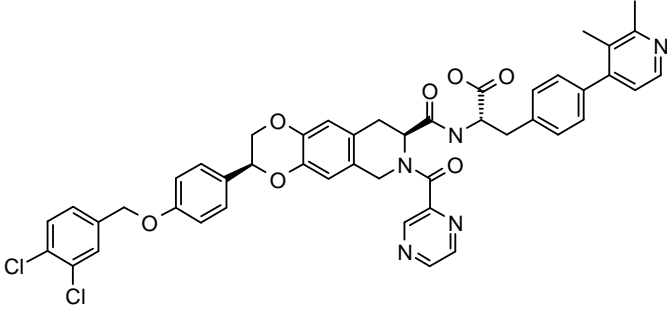
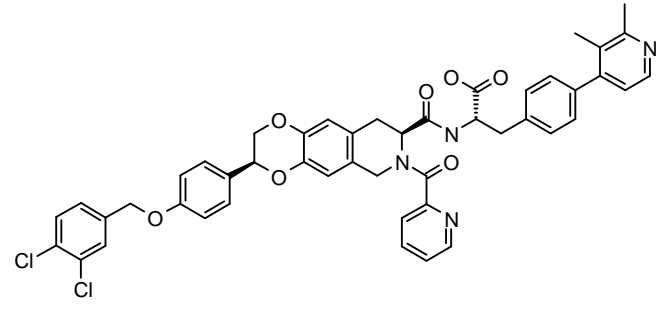
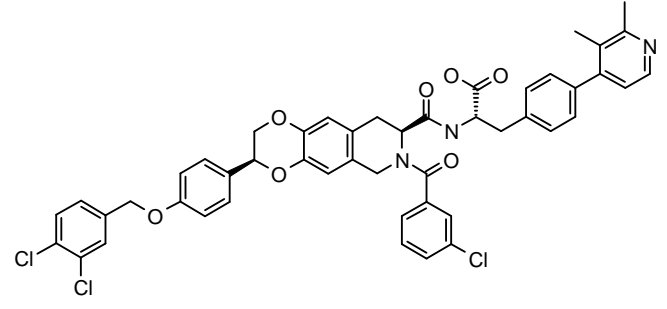
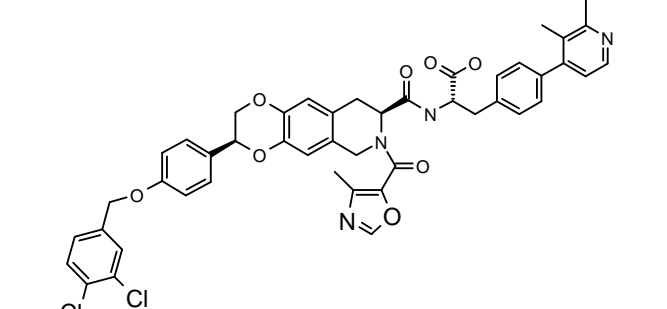
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
213	 <p>Chemical structure of compound 213: A complex molecule featuring a central benzodiazepine core. The nitrogen atom is substituted with an isopropyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a 4-(3,4-dimethyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group. The benzodiazepine core is also substituted with a 4-(3,4-dichlorophenyl)phenoxy group and a 4-(3-chlorophenyl)phenoxy group.</p>	823
214*	 <p>Chemical structure of compound 214*: Similar to compound 213, but with a different substitution pattern on the benzodiazepine core. It features a 4-(3-chlorophenyl)phenoxy group and a 4-(3,4-dimethyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group.</p>	814
215*	 <p>Chemical structure of compound 215*: Similar to compound 214*, but with a different substitution pattern on the benzodiazepine core. It features a 4-(3-chlorophenyl)phenoxy group and a 4-(3,4-dimethyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group.</p>	798
216	 <p>Chemical structure of compound 216: Similar to compound 213, but with a different substitution pattern on the benzodiazepine core. It features a 4-(3,4-dichlorophenyl)phenoxy group and a 4-(3,4-dimethyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group.</p>	862

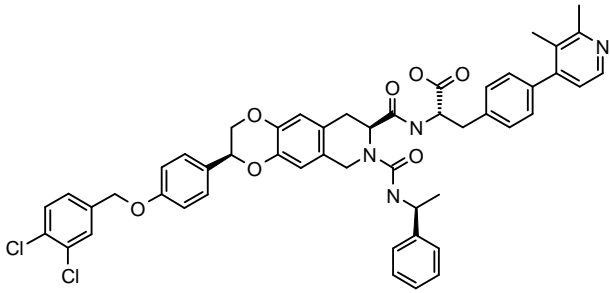
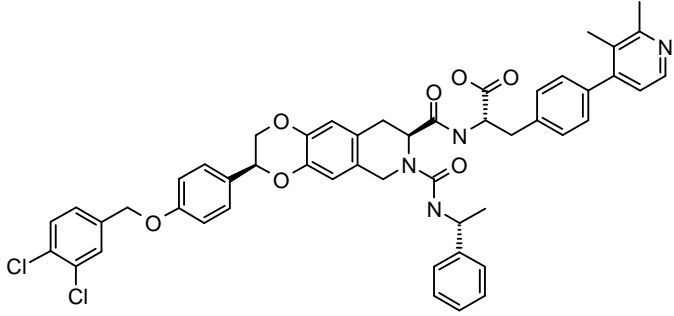
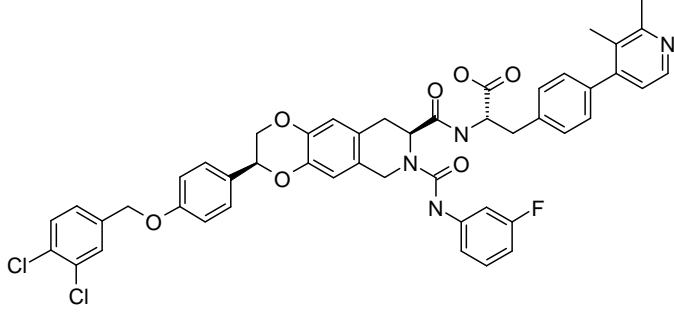
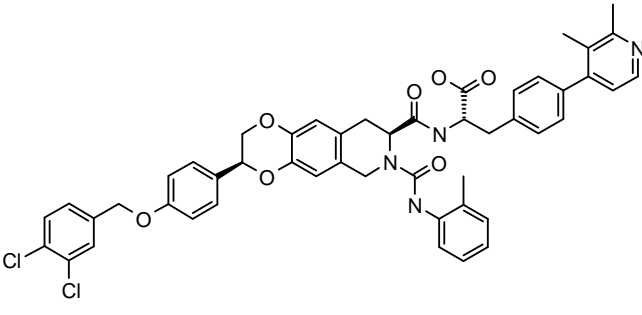
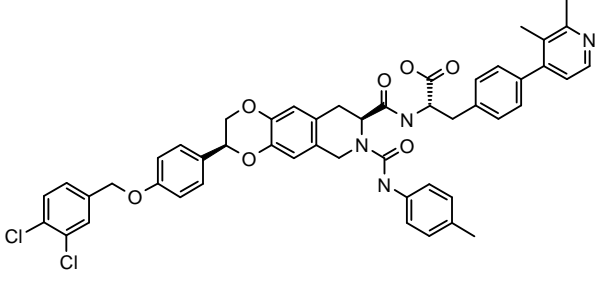
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
217	 <p>Chemical structure of compound 217: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3,4-dimethoxyphenyl)benzyl group at the 2-position, a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 5-position, and a 4-methyl-5-isoxazolone ring at the 4-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 2-position and a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 5-position.</p>	822
218	 <p>Chemical structure of compound 218: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 2-position, a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 5-position, and a 4-methyl-5-isoxazolone ring at the 4-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 2-position and a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 5-position.</p>	808
219*	 <p>Chemical structure of compound 219*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 2-position, a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 5-position, and a 4-methyl-5-isoxazolone ring at the 4-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 2-position and a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 5-position.</p>	820
220*	 <p>Chemical structure of compound 220*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 2-position, a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 5-position, and a 4-methyl-5-isoxazolone ring at the 4-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 2-position and a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridyl)benzyl group at the 5-position.</p>	814

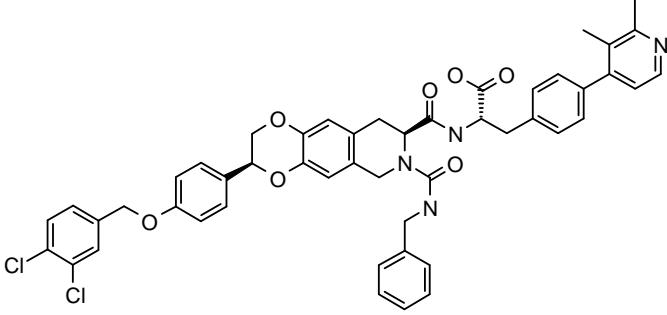
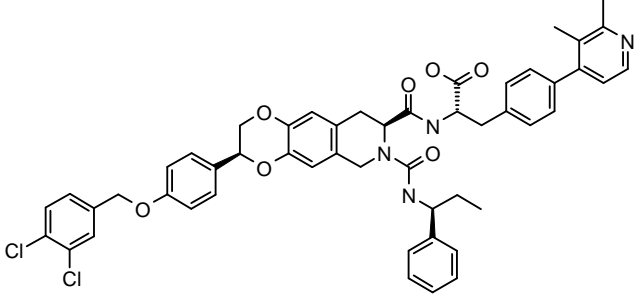
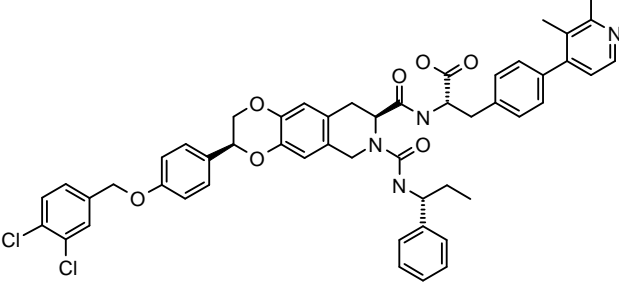
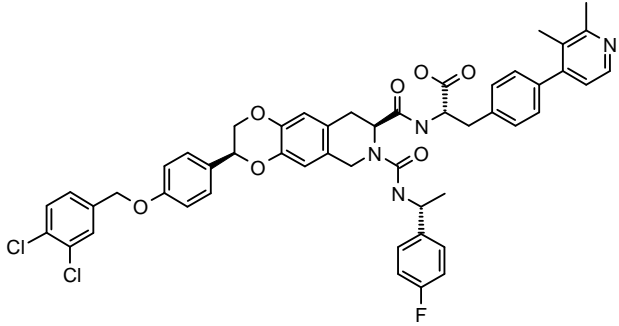
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
221*	The chemical structure of compound 221* features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring. The other nitrogen is substituted with a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring. The piperazine ring is further substituted with a 4-(4-(4-morpholinyl)phenoxy)phenoxy group and a 4-(4-(4-methyl-2-pyridyl)phenoxy)phenoxy group.	
222	The chemical structure of compound 222 is similar to 221*, but the morpholine group is replaced by a cyclohexane ring with a methyl group at the 4-position.	
223	The chemical structure of compound 223 is similar to 221*, but the morpholine group is replaced by a 4-fluorocyclohexane ring.	
224*	The chemical structure of compound 224* is similar to 221*, but the morpholine group is replaced by a 2,2,2-trifluoroethyl group.	

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
225	 <p>Chemical structure of compound 225: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3-(trifluoromethyl)propoxy)phenoxy group at the 2-position and a 4-(3-methyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group at the 5-position. The benzimidazole nitrogen is also substituted with a 4-(3-(trifluoromethyl)propoxy)phenoxy group and a 4-(3-methyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group.</p>	868
226*	 <p>Chemical structure of compound 226*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3-(3,4-dichlorophenyl)propoxy)phenoxy group at the 2-position and a 4-(3-cyano-1H-pyridin-2-yl)phenyl group at the 5-position. The benzimidazole nitrogen is also substituted with a 4-(3-(3,4-dichlorophenyl)propoxy)phenoxy group and a 4-(3-cyano-1H-pyridin-2-yl)phenyl group.</p>	910
227	 <p>Chemical structure of compound 227: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3-(3,4-dichlorophenyl)propoxy)phenoxy group at the 2-position and a 4-(3-methyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group at the 5-position. The benzimidazole nitrogen is also substituted with a 4-(3-(3,4-dichlorophenyl)propoxy)phenoxy group and a 4-(3-methyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group.</p>	845
228	 <p>Chemical structure of compound 228: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(3-(3,4-dichlorophenyl)propoxy)phenoxy group at the 2-position and a 4-(3-fluoro-1H-pyridin-2-yl)phenyl group at the 5-position. The benzimidazole nitrogen is also substituted with a 4-(3-(3,4-dichlorophenyl)propoxy)phenoxy group and a 4-(3-fluoro-1H-pyridin-2-yl)phenyl group.</p>	848

Ei.	Estructura	LCMS (m/z)
229		860
230		833
231		836
232		848
233		830

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
234		832.
235*		847
236		844
237		879
238*		848.

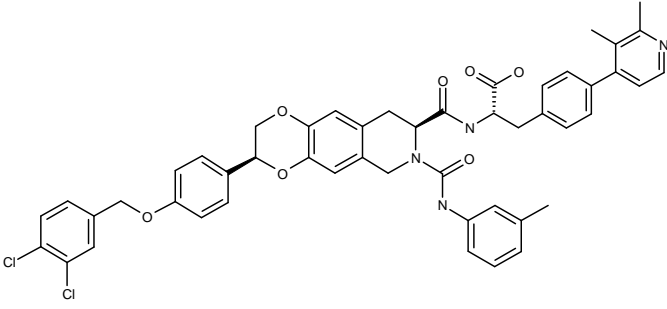
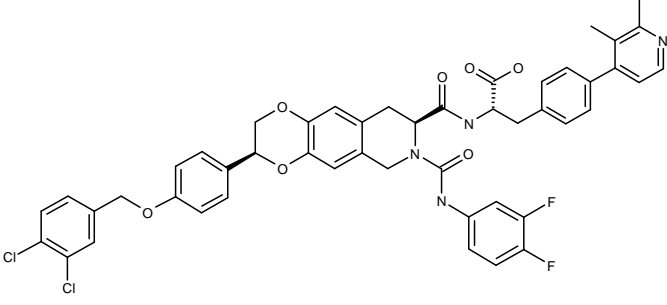
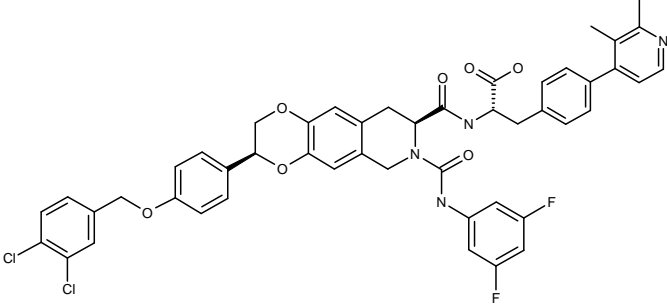
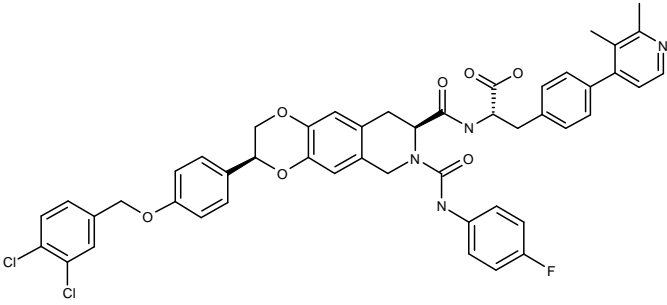
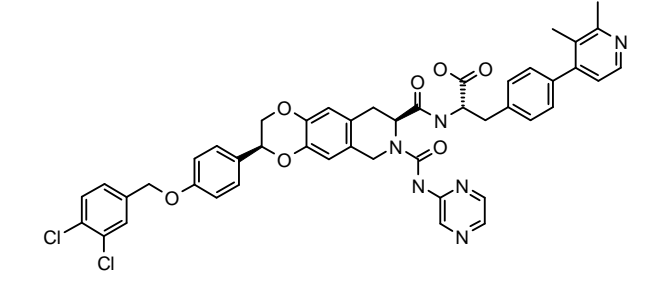
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
239		886
240		886
241		876
242		872
243		872

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
244		872
245		900
246		902
247		904



Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
248*	<p>The structure of compound 248* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl group at the 3-position, and a 4-(cyclopentylamino)benzoyl group at the 4-position.</p>	850
249	<p>The structure of compound 249 features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(4-chlorophenyl)benzoyl group at the 4-position, and a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl group at the 3-position.</p>	894
250	<p>The structure of compound 250 features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, an isopropyl group at the 4-position, and a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl group at the 3-position.</p>	824
251	<p>The structure of compound 251 features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a tert-butyl group at the 4-position, and a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl group at the 3-position.</p>	838
252*	<p>The structure of compound 252* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a cyclohexyl group at the 4-position, and a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl group at the 3-position.</p>	864

ES 2 553 645 T3

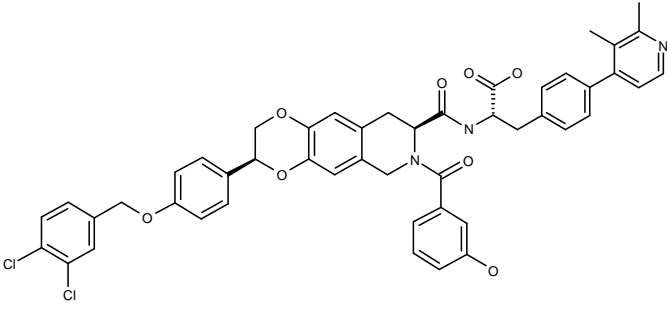
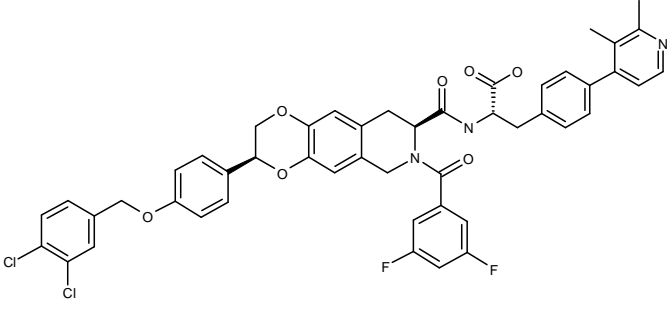
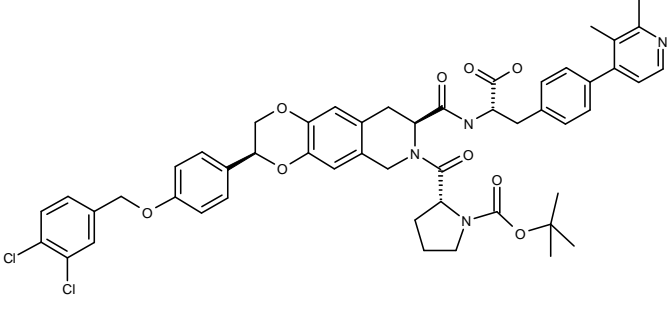
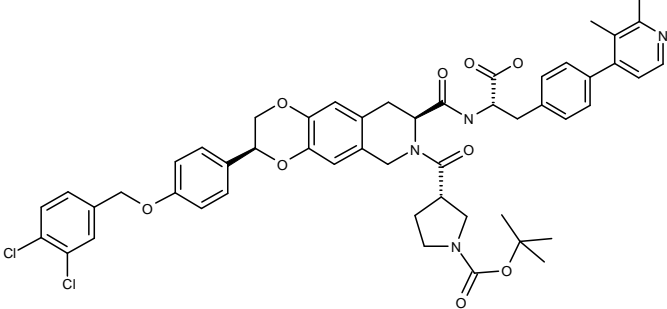
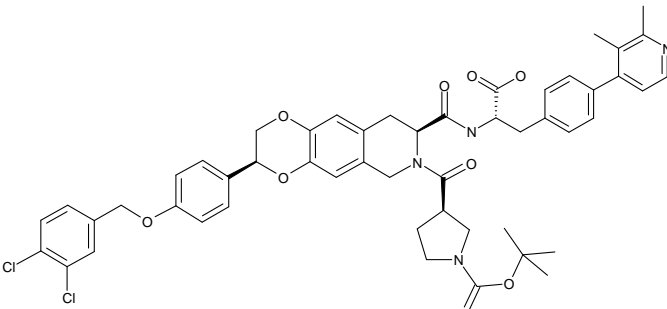
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
253		872
254		894
255		894
256		876
257*		860

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
258*	<p>The structure of compound 258* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 3-position, and a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 4-position. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also substituted with a 2-pyridyl group.</p>	859
259*	<p>The structure of compound 259* is identical to compound 258*, featuring a central benzodioxane ring system with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 3-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 4-position, and a 2-pyridyl group on the nitrogen atom.</p>	859
260*	<p>The structure of compound 260* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 3-position, and a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 4-position. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is substituted with a 2-pyridyl group.</p>	875
261*	<p>The structure of compound 261* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 3-position, and a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 4-position. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is substituted with a 2-pyridyl group.</p>	879
262*	<p>The structure of compound 262* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 3-position, and a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 4-position. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is substituted with a 2-pyridyl group.</p>	860

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
263*	The structure of compound 263* features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl ether group at the 2-position, a 4-(3-methyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group at the 3-position, and a 4-(3-methyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group at the 4-position. The nitrogen atom of the tetrahydroquinoline is part of a cyclic urea derivative.	864
264*	The structure of compound 264* is similar to 263*, but the 3-methyl-1H-pyridin-2-yl group is replaced by a 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl group.	878
265*	The structure of compound 265* is similar to 263*, but the 3-methyl-1H-pyridin-2-yl group is replaced by a 3,4-dimethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl group.	878
266*	The structure of compound 266* is similar to 263*, but the 3-methyl-1H-pyridin-2-yl group is replaced by a 1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl group.	877
267*	The structure of compound 267* is similar to 263*, but the 3-methyl-1H-pyridin-2-yl group is replaced by a 4-(tert-butylamino)cyclopent-1-en-1-yl group.	950

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
268*	<p>The structure of compound 268* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(3-methyl-1H-pyridin-2-yl)benzyl group at the 3-position, and a 1-(tert-butyl)pyrrolidine-2-carboxamide group at the 4-position.</p>	951
269*	<p>The structure of compound 269* is identical to 268*, but the amide group is attached to the 1-position of the pyrrolidine ring instead of the 2-position.</p>	938
270*	<p>The structure of compound 270* is identical to 268*, but the amide group is attached to the 3-position of the pyrrolidine ring instead of the 2-position.</p>	861
271	<p>The structure of compound 271 is identical to 268*, but the amide group is attached to the 4-position of the pyrrolidine ring instead of the 2-position.</p>	848
272	<p>The structure of compound 272 is identical to 268*, but the amide group is attached to the 5-position of the pyrrolidine ring instead of the 2-position.</p>	848

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
273*	<p>The structure of compound 273* features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)phenyl group at the 3-position, and a 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group at the 4-position. The nitrogen atom of the tetrahydroquinoline ring is also part of a carbonyl group.</p>	848
274*	<p>The structure of compound 274* is similar to 273*, but the 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group is replaced by a piperidine ring substituted with a tert-butyl carbonyl group.</p>	950
275*	<p>The structure of compound 275* is similar to 273*, but the 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group is replaced by a 2-methyl-1H-benzofuran group.</p>	899
276	<p>The structure of compound 276 is similar to 273*, but the 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group is replaced by a 4-chlorophenyl group.</p>	859

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
277		859
278		879
279*		936
280*		936
281*		936

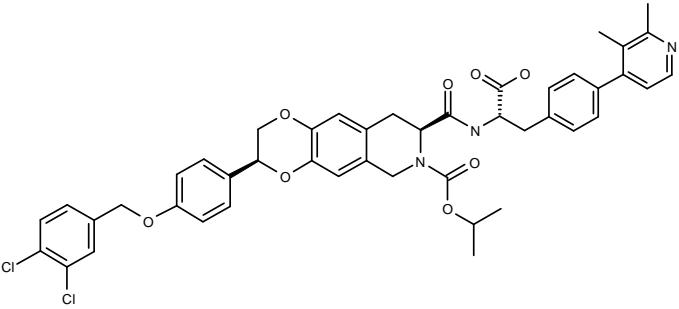
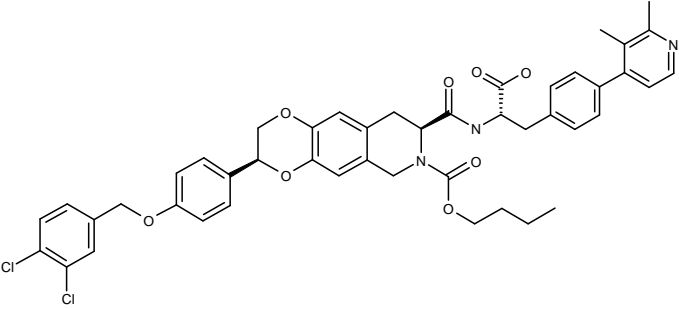
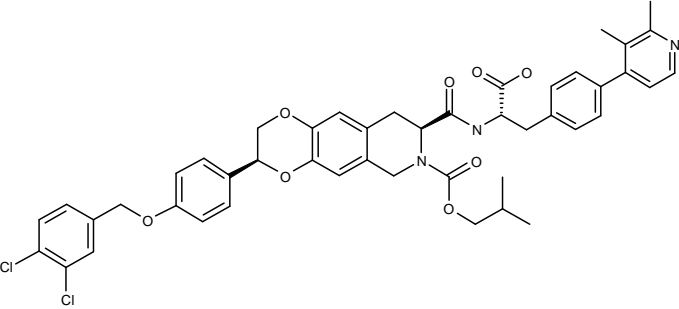
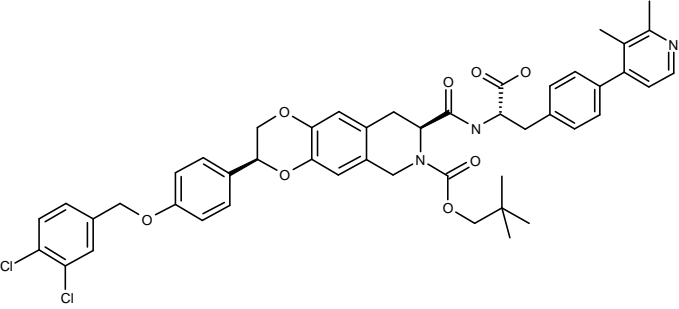
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
282*	<p>The structure of compound 282* features a central 1,4-dioxane ring system. One nitrogen atom of the dioxane is substituted with a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)acetyl group. Additionally, the dioxane ring is substituted with a 2-(4-(3-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)acetyl group.</p>	883
283*	<p>The structure of compound 283* is similar to 282*, but the 2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)acetyl group is replaced by a 2-(1,2,3,4-thiazolo[5,4-b]pyridin-5-yl)acetyl group.</p>	900
284	<p>The structure of compound 284 is similar to 282*, but the 2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)acetyl group is replaced by a 4-fluorophenyl group.</p>	861
285*	<p>The structure of compound 285* is similar to 282*, but the 2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)acetyl group is replaced by a 2-(4-methoxyphenyl)acetyl group.</p>	876
286*	<p>The structure of compound 286* is similar to 282*, but the 2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)acetyl group is replaced by a 2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)acetyl group.</p>	849



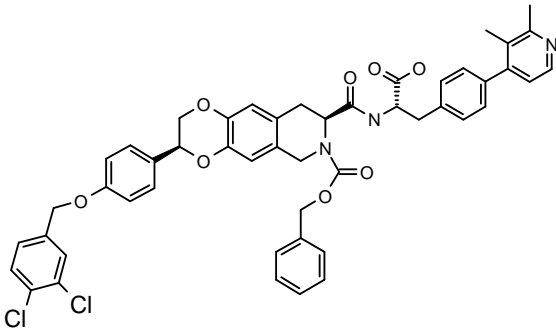
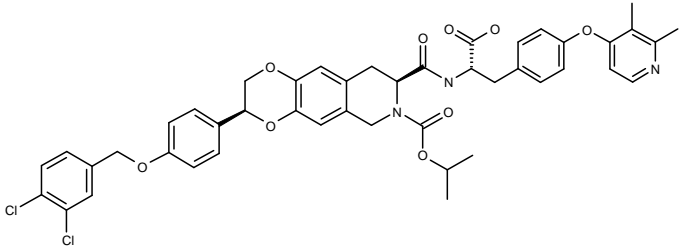
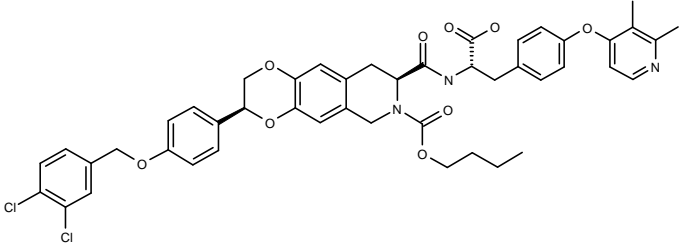
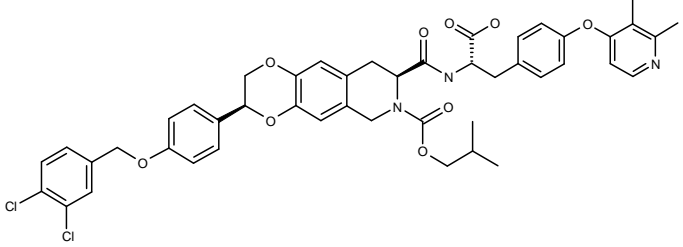
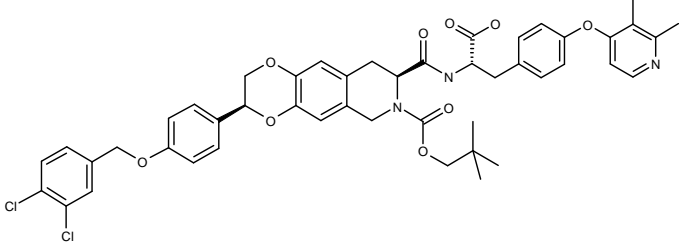
ES 2 553 645 T3

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
287*	<p>Chemical structure of compound 287*: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group, a 2-thiazolylmethyl group, and a 2-((4-(3,4-dimethyl-5-pyridin-2-yloxyphenyl)phenyl)methyl)carbamoyl group.</p>	852
288*	<p>Chemical structure of compound 288*: Similar to 287*, but the thiazole ring is replaced by a pyridine ring.</p>	846
289*	<p>Chemical structure of compound 289*: Similar to 287*, but the thiazole ring is replaced by a pyridine ring.</p>	846
290*	<p>Chemical structure of compound 290*: Similar to 287*, but the thiazole ring is replaced by a pyridine ring.</p>	846
291*	<p>Chemical structure of compound 291*: Similar to 287*, but the thiazole ring is replaced by a 3-methylpyridine ring.</p>	860
292*	<p>Chemical structure of compound 292*: Similar to 287*, but the thiazole ring is replaced by a 3-fluoropyridine ring.</p>	864

ES 2 553 645 T3

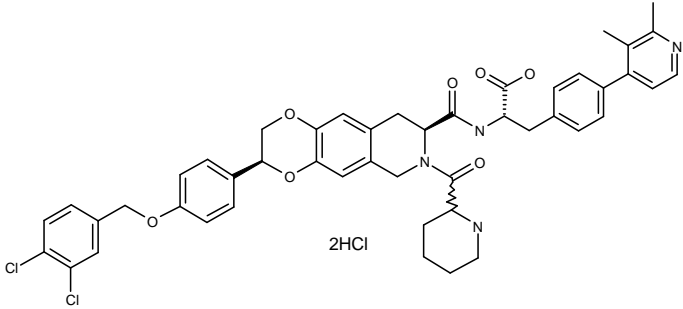
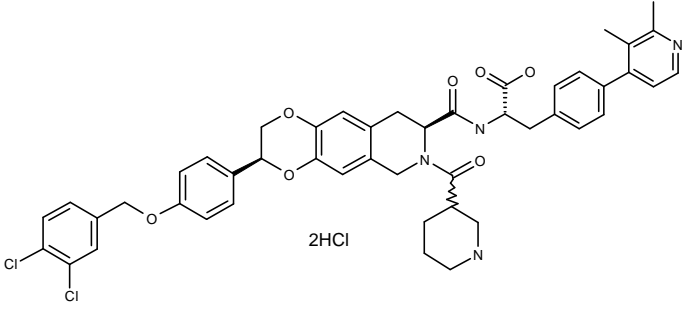
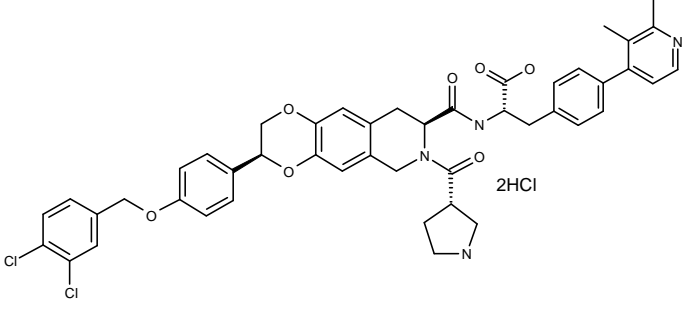
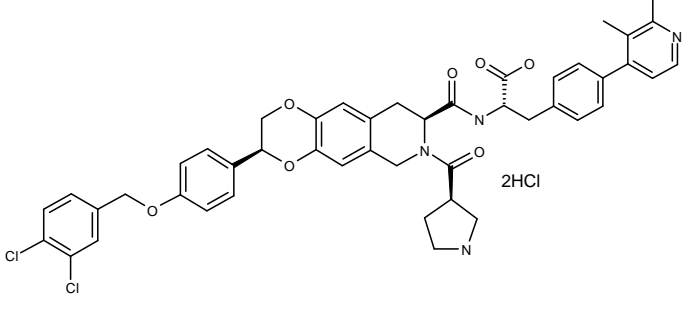
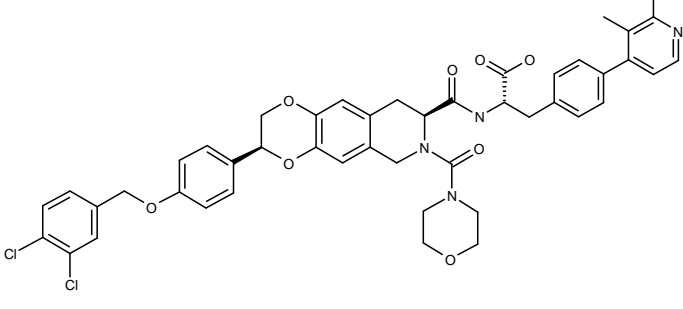
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
293		825
294		841
295		839
296		855

ES 2 553 645 T3

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
297		875
298*		841
299*		855
300*		857
301*		869

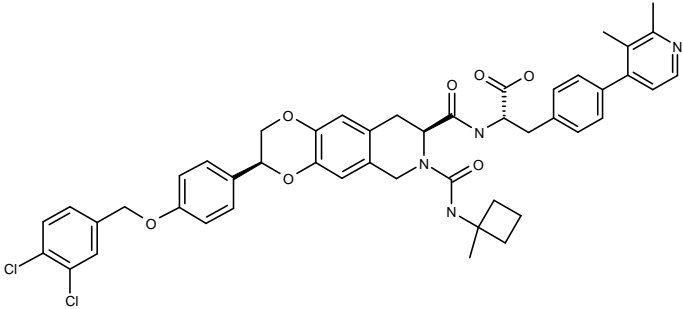
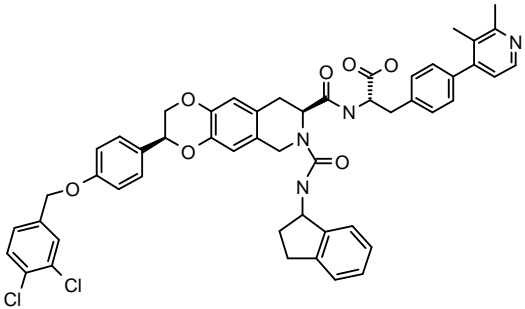
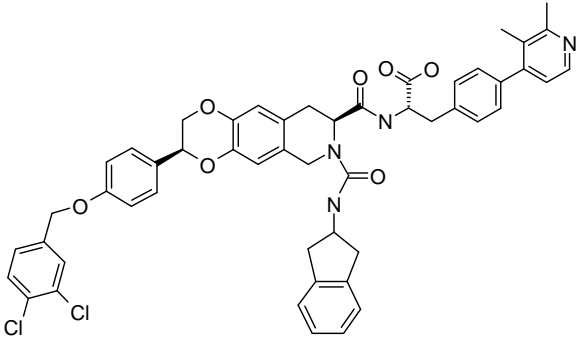
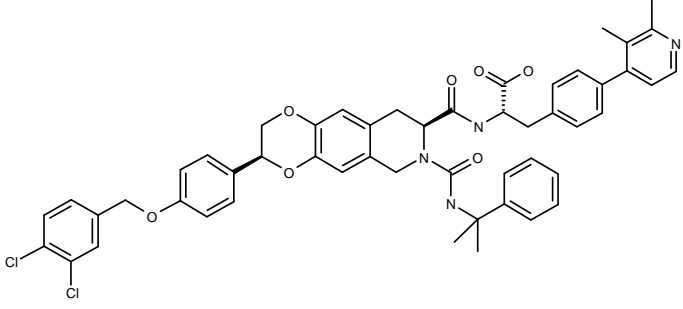
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
302*	The structure of compound 302* features a central piperazine ring. One nitrogen atom is substituted with a benzoyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 2-((4-chlorophenyl)methoxy)methyl-1H-imidazole-5-ylmethyl group. The 4-position of the piperazine ring is substituted with a 2-((3,4-dichlorophenyl)methoxy)methyl-1,3-dioxolane-5-ylmethyl group.	889
303*	The structure of compound 303* features a central piperazine ring. One nitrogen atom is substituted with a benzoyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 2-((4-(2-methylimidazol-5-yl)phenyl)methoxy)methyl-1H-imidazole-5-ylmethyl group. The 4-position of the piperazine ring is substituted with a 2-((3-(tert-butyl)propoxy)methyl)phenyl group.	769
304*	The structure of compound 304* features a central piperazine ring. One nitrogen atom is substituted with a benzoyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 2-((4-(2-methylimidazol-5-yl)phenyl)methoxy)methyl-1H-imidazole-5-ylmethyl group. The 4-position of the piperazine ring is substituted with a 2-((4-(2-methylpiperidin-1-yl)methoxy)methyl)phenyl group.	781
305	The structure of compound 305 features a central piperazine ring. One nitrogen atom is substituted with a benzoyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 2-((4-(2-methylimidazol-5-yl)phenyl)methoxy)methyl-1H-imidazole-5-ylmethyl group. The 4-position of the piperazine ring is substituted with a 2-((cyclopentylmethoxy)methyl)phenyl group.	767
306*	The structure of compound 306* features a central piperazine ring. One nitrogen atom is substituted with a benzoyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 2-((4-(2-methylimidazol-5-yl)phenyl)methoxy)methyl-1H-imidazole-5-ylmethyl group. The 4-position of the piperazine ring is substituted with a 2-((4-(2-methylpiperidin-1-yl)methoxy)methyl)phenyl group, with a different stereochemistry at the ether linkage compared to 304*.	781

ES 2 553 645 T3

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
307	 <p>2HCl</p>	850
308*	 <p>2HCl</p>	850
309*	 <p>2HCl</p>	836
310*	 <p>2HCl</p>	836
311*	 <p>2HCl</p>	852

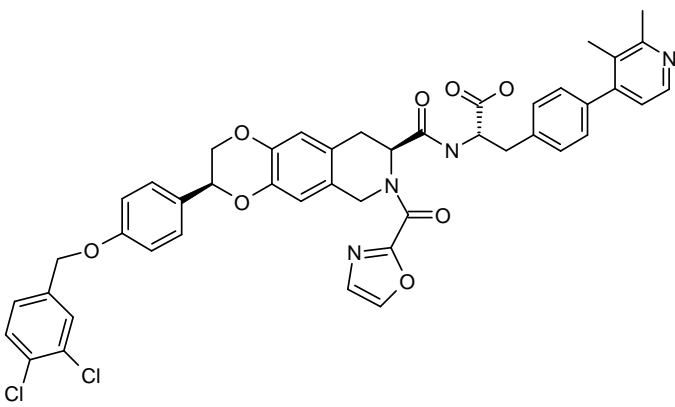
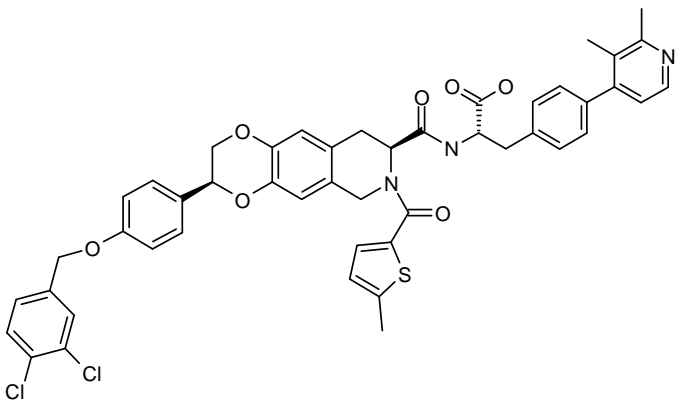
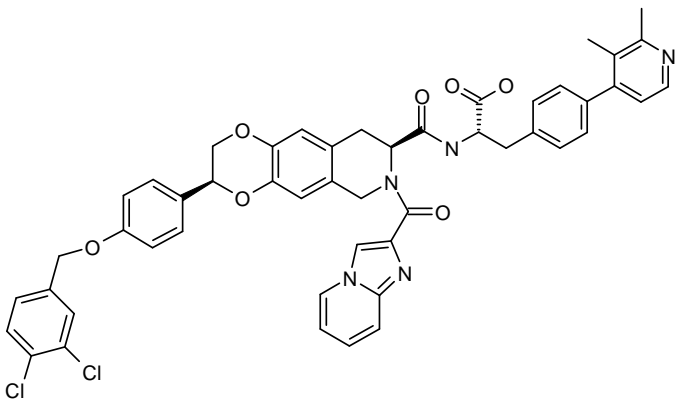
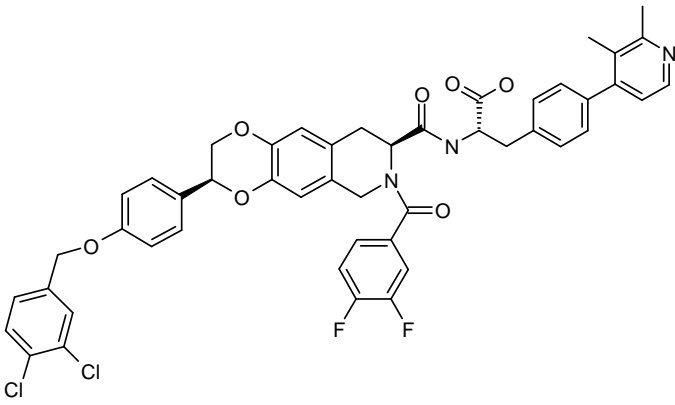
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
312*	The chemical structure of compound 312* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)benzyl group at the 3-position, and a piperidine ring via a carbonyl group at the 4-position. A second carbonyl group is attached to the 5-position of the benzodioxane ring, which is further substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)benzyl group.	850
313*	The chemical structure of compound 313* is similar to 312*, but the piperidine ring is replaced by a pyrrolidine ring.	836
314*	The chemical structure of compound 314* is similar to 312*, but the piperidine ring is replaced by a diisopropylamino group.	868
315*	The chemical structure of compound 315* is similar to 312*, but the piperidine ring is replaced by a dimethylamino group, and the benzodioxane ring is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position.	810

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
316*	The chemical structure of compound 316* features a central benzodioxane ring system. One nitrogen atom of the benzodioxane is substituted with a 2,4-dichlorophenylmethoxy group. The other nitrogen atom is substituted with a 1,1-difluoro-2-piperidyl group. The 2-position of the benzodioxane ring is linked to a 2-(4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl)ethylamino group via a carbonyl bridge.	886
317*	The chemical structure of compound 317* is similar to 316*, but the 1,1-difluoro-2-piperidyl group is replaced by a 2-piperidone ring.	864
318*	The chemical structure of compound 318* is similar to 316*, but the 1,1-difluoro-2-piperidyl group is replaced by a 1-methylpiperidine ring.	878
319	The chemical structure of compound 319 is similar to 316*, but the 1,1-difluoro-2-piperidyl group is replaced by a 1-ethyl-1-methylpiperidine ring.	852

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
320		850
321*		898
322*		898
323		900



Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
324*	<p>The structure of compound 324* features a central piperidine ring. At the 2-position, there is a carbonyl group attached to a 1H-imidazole ring. At the 3-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 4-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 5-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 6-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	847
325*	<p>The structure of compound 325* features a central piperidine ring. At the 2-position, there is a carbonyl group attached to a 1H-imidazole ring. At the 3-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 4-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 5-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 6-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	918
326*	<p>The structure of compound 326* features a central piperidine ring. At the 2-position, there is a carbonyl group attached to a 1H-imidazole ring. At the 3-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 4-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 5-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 6-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	834
327*	<p>The structure of compound 327* features a central piperidine ring. At the 2-position, there is a carbonyl group attached to a 1H-imidazole ring. At the 3-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 4-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 5-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group. At the 6-position, there is a carbonyl group attached to a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group.</p>	834

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
328*	 <p>Chemical structure of compound 328: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. The benzodioxane core is substituted with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 3-position. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is part of a secondary amide linkage to a 2-methyl-5-pyridyl group. Additionally, the nitrogen atom is substituted with a 2-thiazolyl group.</p>	834
329	 <p>Chemical structure of compound 329: Similar to compound 328, but the 2-thiazolyl group is replaced by a 2-methylthiazol-5-yl group.</p>	863
330*	 <p>Chemical structure of compound 330: Similar to compound 328, but the 2-thiazolyl group is replaced by a 2-pyridyl group.</p>	885
331	 <p>Chemical structure of compound 331: Similar to compound 328, but the 2-thiazolyl group is replaced by a 2,4-difluorophenyl group.</p>	879

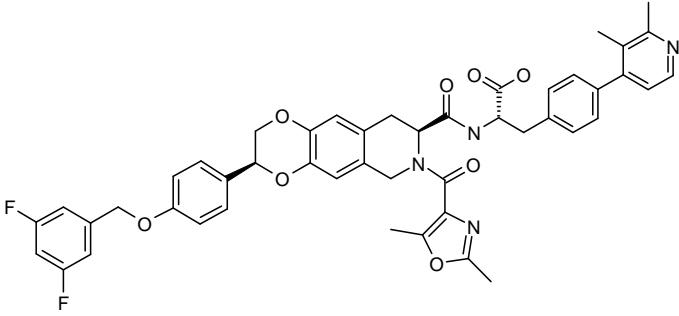
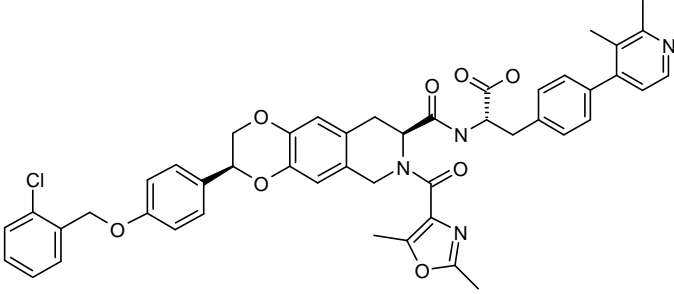
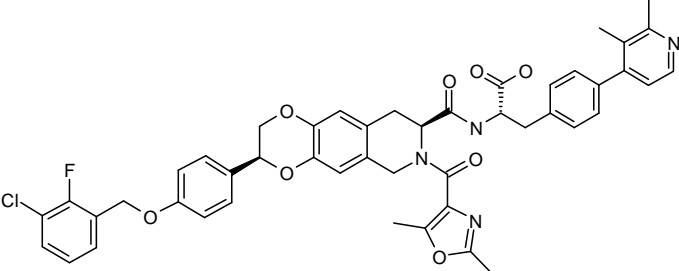
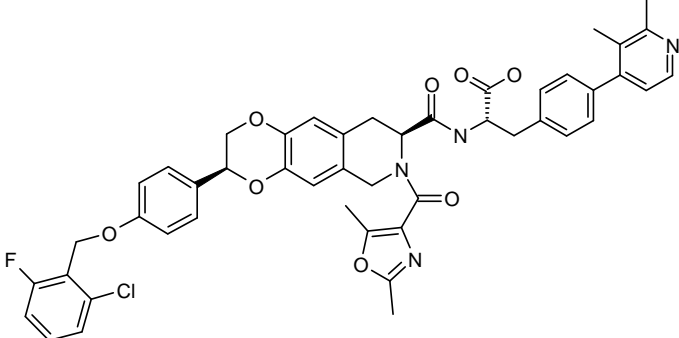
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
332*	The chemical structure of compound 332* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)phenyl group at the 3-position, and a 1H-tetrazol-5-yl group at the 4-position. A side chain at the 5-position consists of a methylene group connected to a nitrogen atom, which is further linked to a carbonyl group and another methylene group.	834
333*	The chemical structure of compound 333* is similar to 332*, but the tetrazole ring is replaced by a 2-imidazolidinone ring. The rest of the molecule, including the benzodioxane core and the 4-(2-methylpyridin-5-yl)phenyl side chain, remains the same.	851
334*	The chemical structure of compound 334* features a benzodioxane core with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-(2-methylpyridin-5-yl)phenyl group at the 3-position. At the 4-position, it has a 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl group. The side chain at the 5-position is identical to that of compound 332*.	848
335*	The chemical structure of compound 335* features a benzodioxane core with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position and a 4-(2-methylpyridin-5-yl)phenyl group at the 3-position. At the 4-position, it has a 1-phenylethanimidoyl group. The side chain at the 5-position is identical to that of compound 332*.	902

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
336*	<p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring containing two oxygen atoms. This core is substituted with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group, a 4-(3,4-dimethyl-5-pyridinyl)phenoxy group, and a 1-(1-phenylethyl)pyrrolidin-2-ylidene group.</p>	904
337*	<p>The structure is similar to 336*, but the phenyl ring of the pyrrolidine group is substituted with a fluorine atom at the para position.</p>	920
338*	<p>The structure is similar to 336*, but the phenyl ring of the pyrrolidine group is substituted with a methyl group at the meta position.</p>	888
339*	<p>The structure is similar to 336*, but the phenyl ring of the pyrrolidine group is substituted with a methyl group at the para position.</p>	888
340*	<p>The structure is similar to 336*, but the phenyl ring of the pyrrolidine group is substituted with a fluorine atom at the meta position.</p>	892

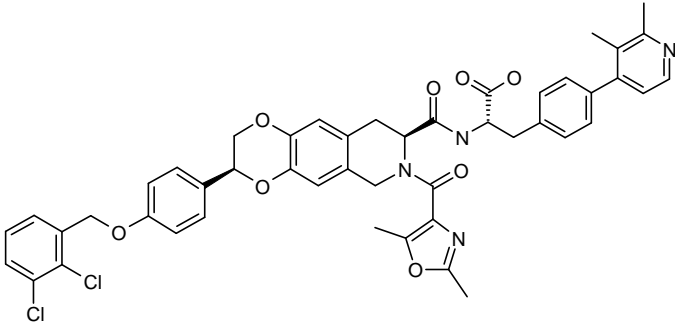
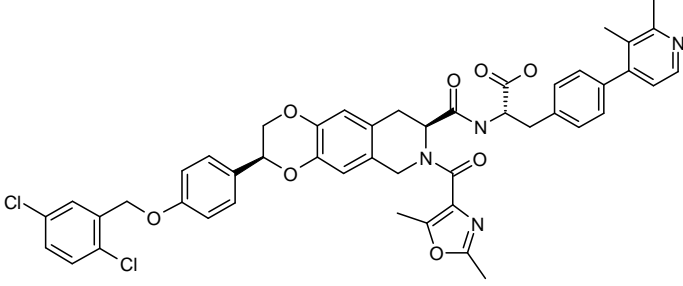
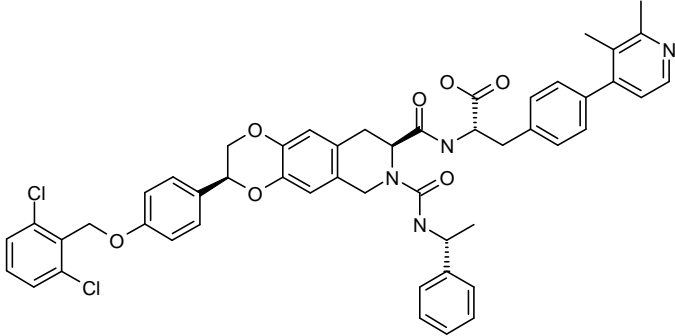
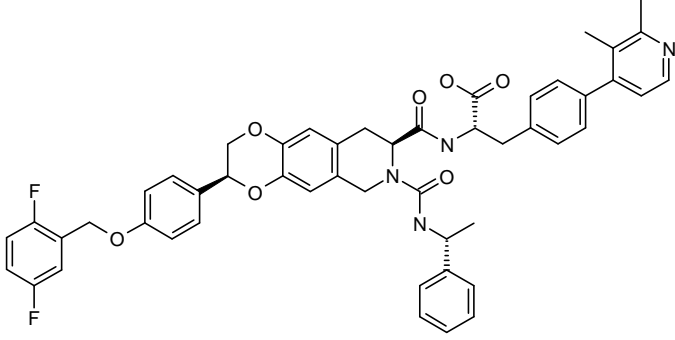
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
341*	<p>The structure shows a central bicyclic core consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom. This core is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl ether group, a 4-(2-methyl-5-pyridinyl)phenoxy group, and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a benzyl group and a 4-(2-methyl-5-pyridinyl)phenoxy group.</p>	888
342*	<p>The structure is similar to 341*, but the carbonyl group is substituted with an isopropyl group instead of a benzyl group.</p>	840
343*	<p>The structure is similar to 341*, but the carbonyl group is substituted with a tert-butyl group instead of a benzyl group.</p>	854
344*	<p>The structure is similar to 341*, but the carbonyl group is substituted with a cyclohexyl group instead of a benzyl group.</p>	880
345*	<p>The structure is similar to 341*, but the carbonyl group is substituted with a 3-methylphenyl group instead of a benzyl group.</p>	888
346*	<p>The structure is similar to 341*, but the carbonyl group is substituted with a cyclopentyl group instead of a benzyl group.</p>	866

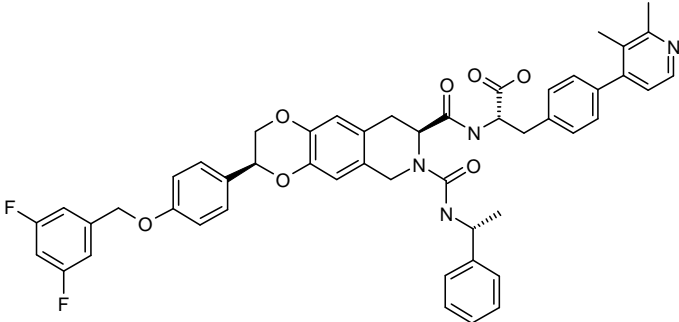
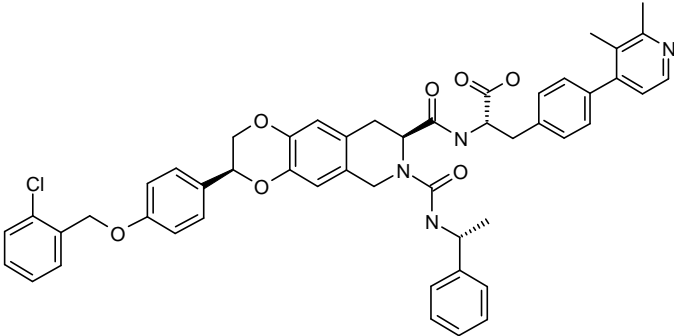
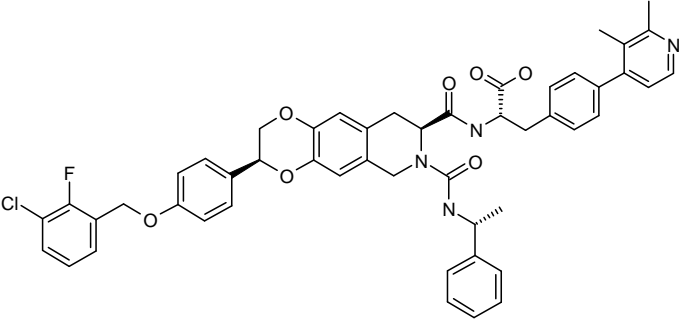
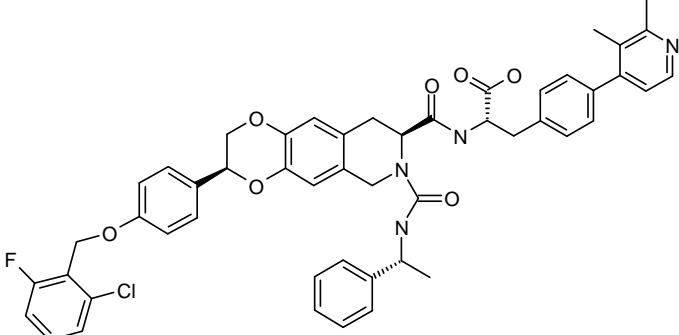
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
347*	<p>Chemical structure of compound 347*: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group, a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group, and a 4-(4-methyl-5-pyridinyl)phenoxy group. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also substituted with a cyclobutyl group.</p>	852
348*	<p>Chemical structure of compound 348*: Similar to 347*, it features a benzodioxane core with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group, a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group, and a 4-(4-methyl-5-pyridinyl)phenoxy group. The nitrogen atom is substituted with a 1-phenyl-1,1-dimethyl-2-propanamine group.</p>	916
349*	<p>Chemical structure of compound 349*: Similar to 347*, it features a benzodioxane core with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group, a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group, and a 4-(4-methyl-5-pyridinyl)phenoxy group. The nitrogen atom is substituted with a 1-phenylcyclopropyl group.</p>	914
350*	<p>Chemical structure of compound 350*: Similar to 347*, it features a benzodioxane core with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group, a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group, and a 4-(4-methyl-5-pyridinyl)phenoxy group. The nitrogen atom is substituted with a 2,2,3-trimethylbutyl group.</p>	868
351*	<p>Chemical structure of compound 351*: Similar to 347*, it features a benzodioxane core with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group, a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group, and a 4-(4-methyl-5-pyridinyl)phenoxy group. The nitrogen atom is substituted with a bicyclo[1.1.0]butane group.</p>	866

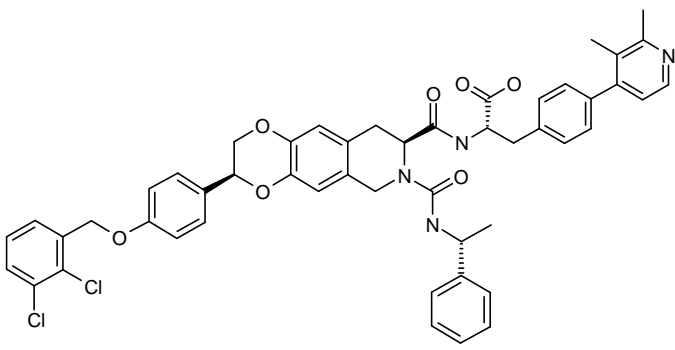
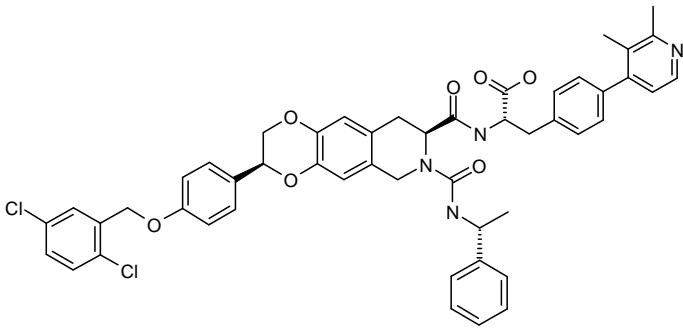
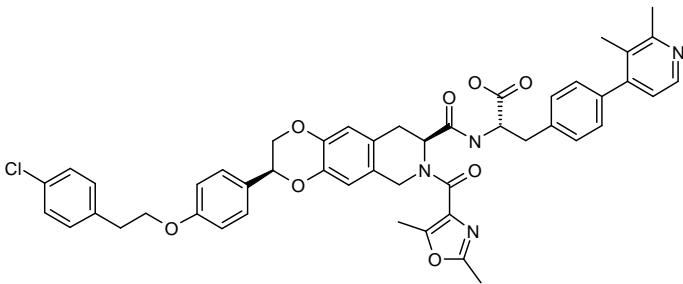
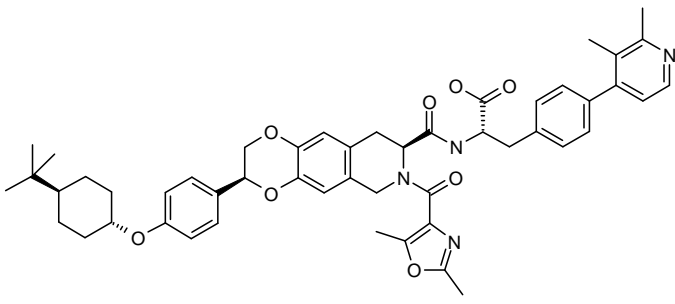
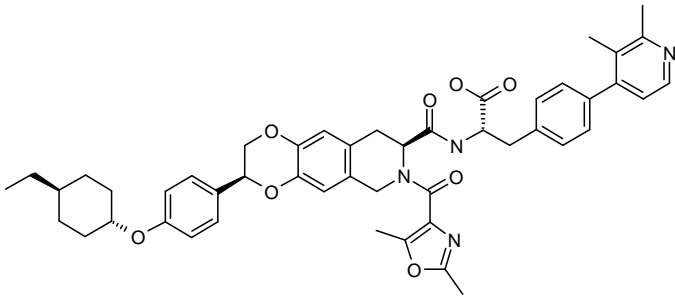
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
352*	<p>Chemical structure of compound 352*: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorophenyl group, a 4-(2-methyl-5-pyridinyl)oxyphenyl group, and a 1-(2,2-difluorocyclohexyl)carbamoyl group.</p>	916
353*	<p>Chemical structure of compound 353*: Similar to 352*, but the 2,2-difluorocyclohexyl group is replaced by a 2-methyl-5-pyridinyl group.</p>	866
354*	<p>Chemical structure of compound 354*: Similar to 352*, but the 2,2-difluorocyclohexyl group is replaced by a 3,4-dimethoxyphenyl group.</p>	919
355	<p>Chemical structure of compound 355: Similar to 352*, but the 3,4-dichlorophenyl group is replaced by a 2,6-dichlorophenyl group, and the 2-methyl-5-pyridinyl group is replaced by a 2-methyl-4-pyridinyl group.</p>	862
356	<p>Chemical structure of compound 356: Similar to 352*, but the 3,4-dichlorophenyl group is replaced by a 1,3-difluorophenyl group, and the 2-methyl-5-pyridinyl group is replaced by a 2-methyl-4-pyridinyl group.</p>	830

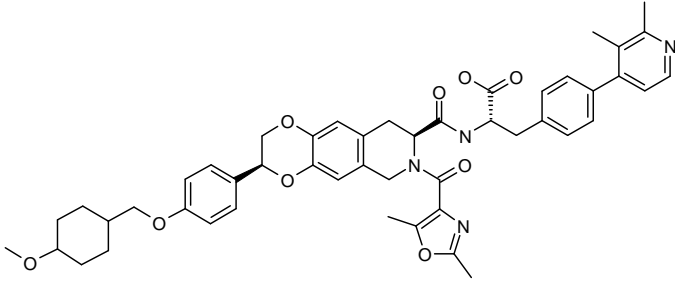
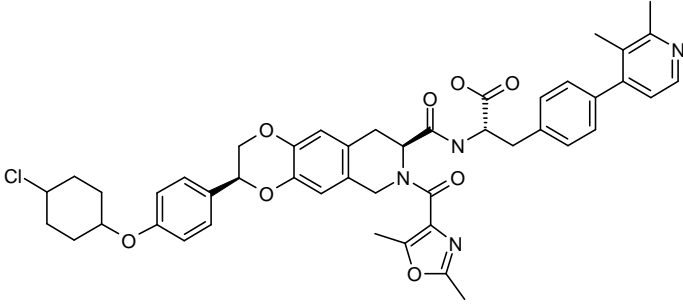
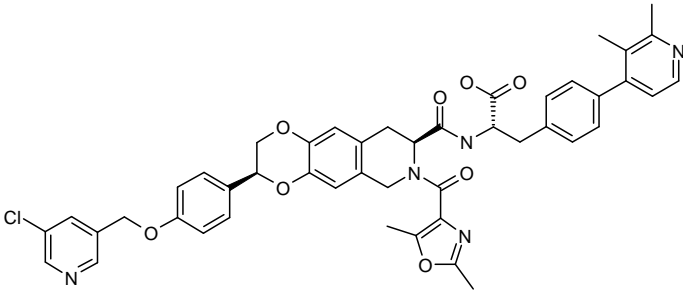
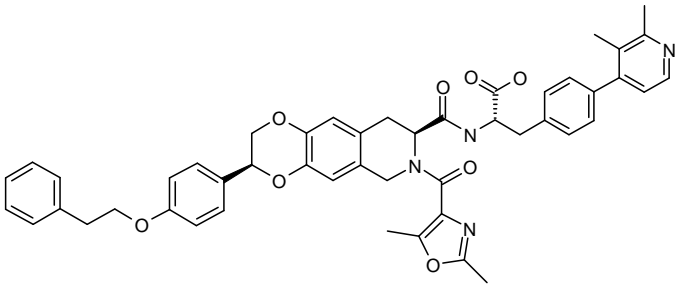
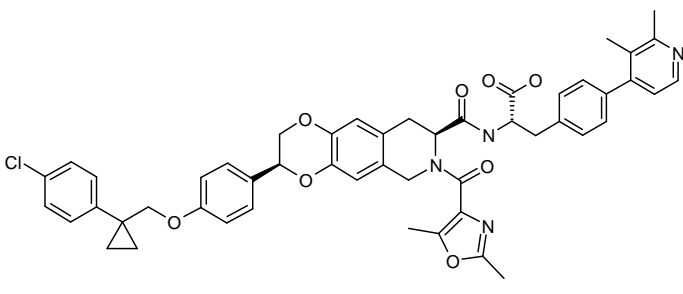
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
357		830
358		828
359		846
360		846

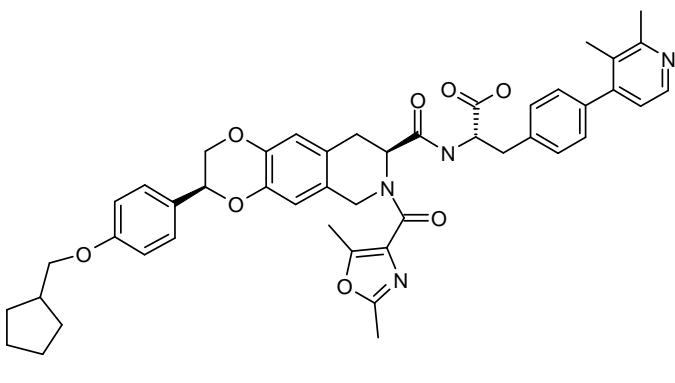
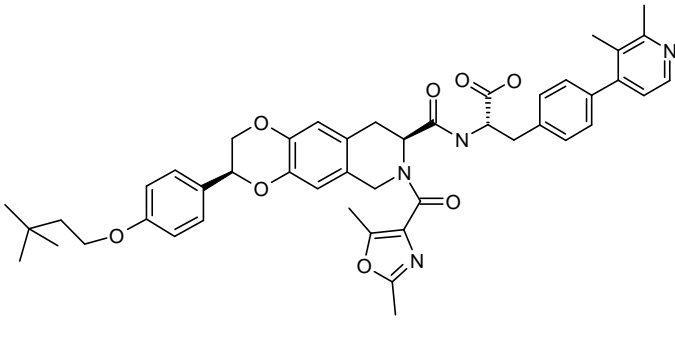
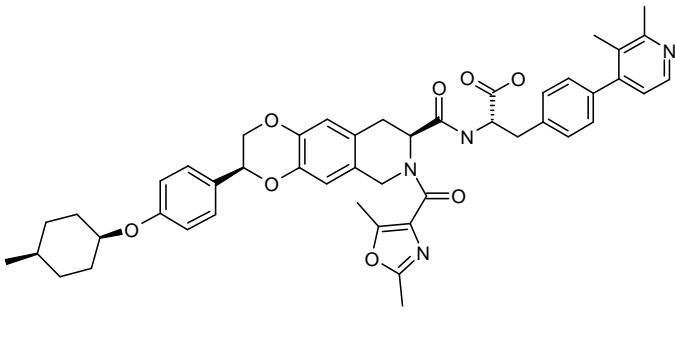
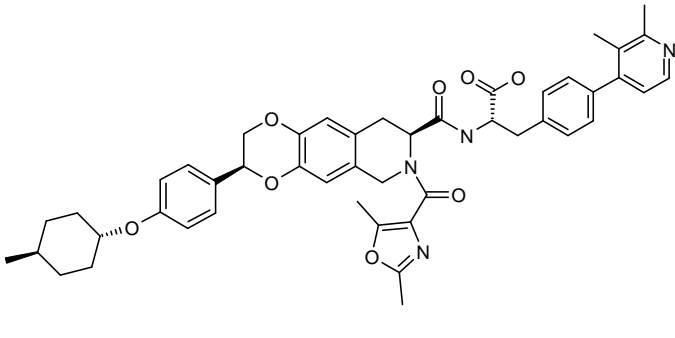


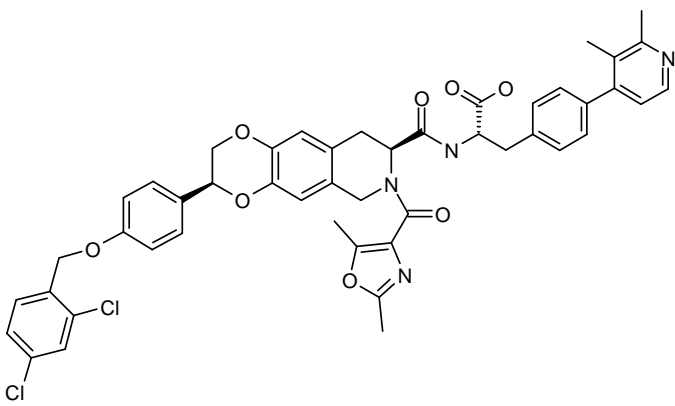
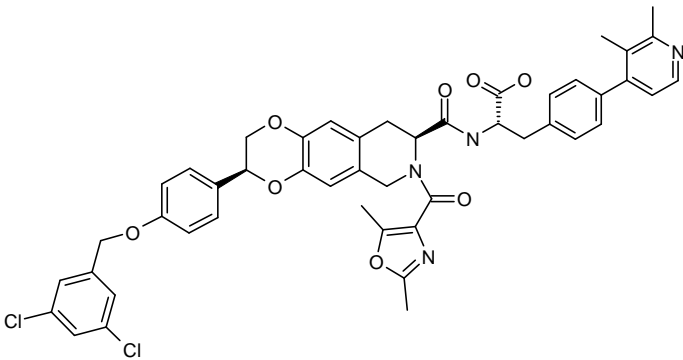
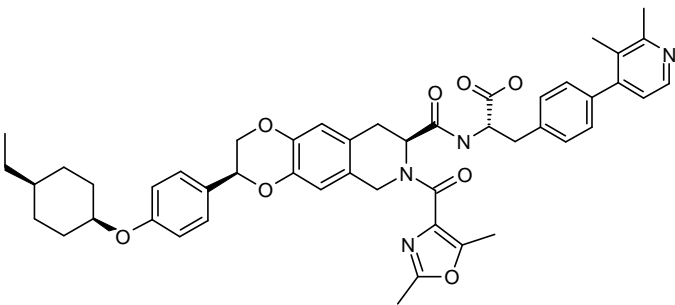
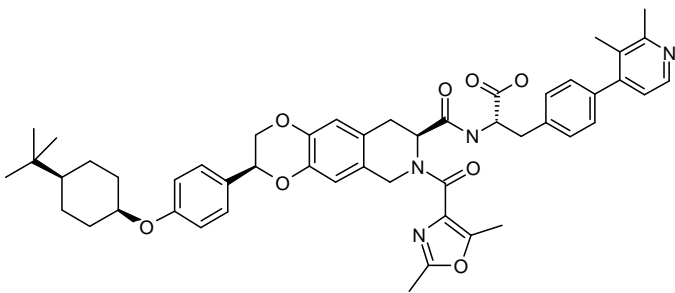
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
361		862
362		862
363		886
364		854

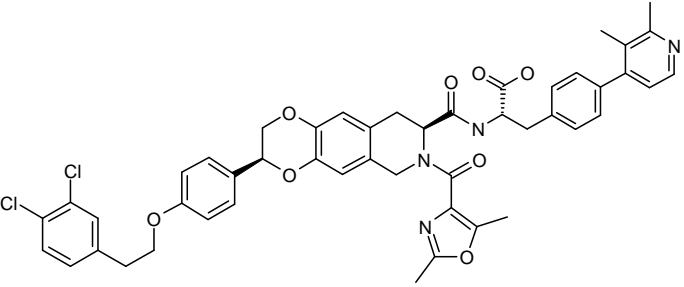
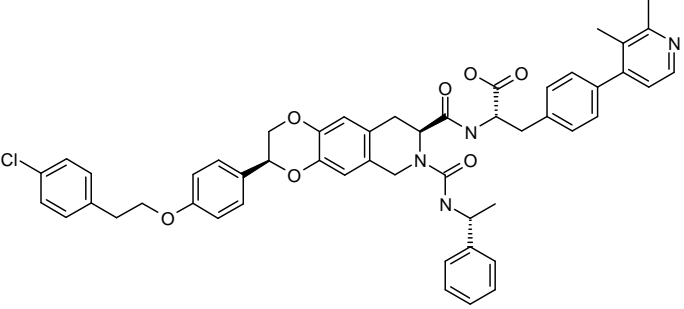
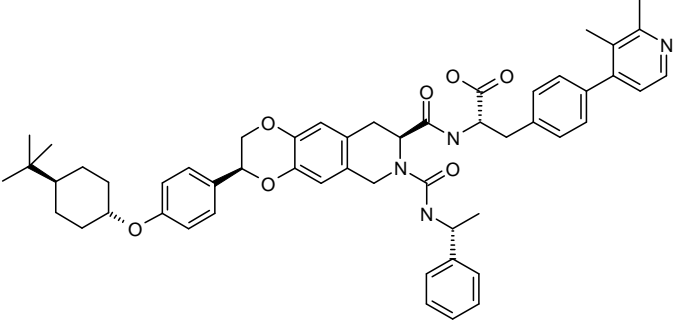
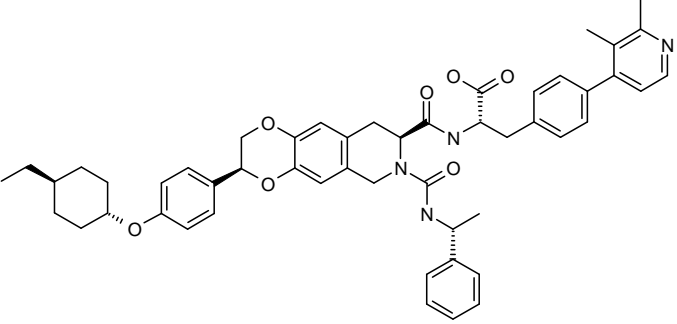
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
365		854
366		852
367		870
368		870

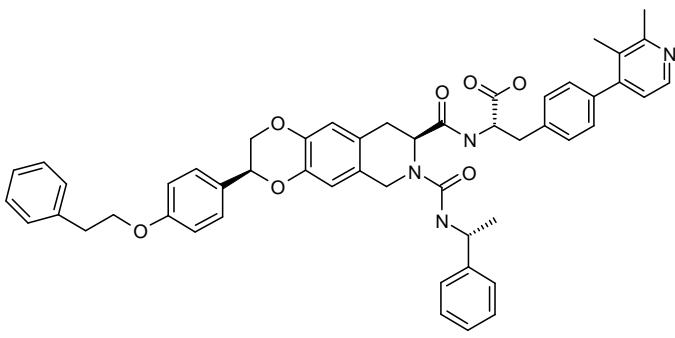
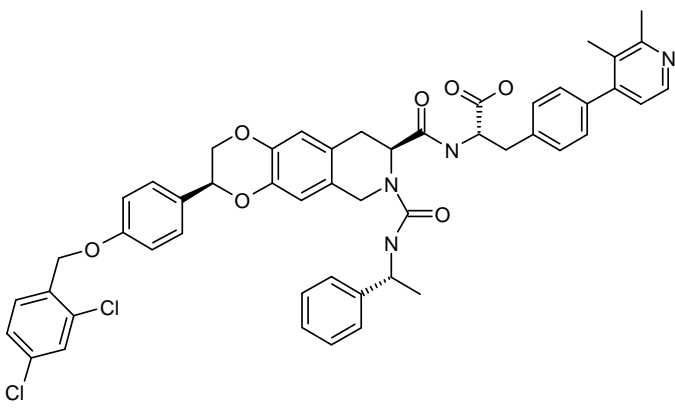
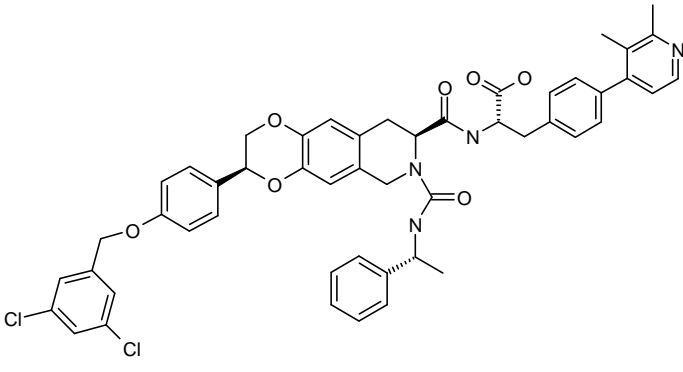
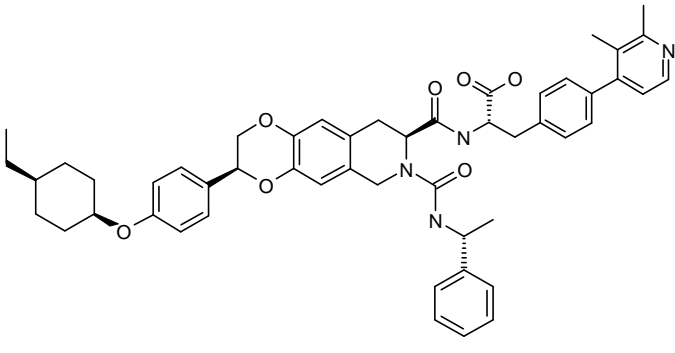
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
369		886
370		886
371		842
372*		842
373*		814

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
374		830
375*		820
376		829
377		808
378*		868

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
379	 <p>Chemical structure of compound 379: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(cyclopentylmethoxy)phenyl group at the 2-position, a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 5-position, and a 2-methyl-5-pyridyl group at the 6-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 2-position and a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 5-position.</p>	786
380*	 <p>Chemical structure of compound 380*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(2,2,4-trimethylbutylmethoxy)phenyl group at the 2-position, a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 5-position, and a 2-methyl-5-pyridyl group at the 6-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 2-position and a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 5-position.</p>	788
381*	 <p>Chemical structure of compound 381*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(4-methylpiperidin-1-ylmethoxy)phenyl group at the 2-position, a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 5-position, and a 2-methyl-5-pyridyl group at the 6-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 2-position and a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 5-position.</p>	800
382*	 <p>Chemical structure of compound 382*: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a 4-(4-methylpiperidin-1-ylmethoxy)phenyl group at the 2-position, a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 5-position, and a 2-methyl-5-pyridyl group at the 6-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 2-position and a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group at the 5-position.</p>	800

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
383	 <p>Chemical structure of compound 383: A complex molecule featuring a central benzodiazepine core. The core is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group via a methylene bridge, a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring, and a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group via a methylene bridge. The nitrogen atom of the benzodiazepine core is also substituted with a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring.</p>	862
384	 <p>Chemical structure of compound 384: A complex molecule featuring a central benzodiazepine core. The core is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group via a methylene bridge, a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring, and a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group via a methylene bridge. The nitrogen atom of the benzodiazepine core is also substituted with a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring.</p>	862
385*	 <p>Chemical structure of compound 385*: A complex molecule featuring a central benzodiazepine core. The core is substituted with a 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenoxy group, a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring, and a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group via a methylene bridge. The nitrogen atom of the benzodiazepine core is also substituted with a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring.</p>	814
386*	 <p>Chemical structure of compound 386*: A complex molecule featuring a central benzodiazepine core. The core is substituted with a 4-(1,1-dimethylpiperidin-4-yl)phenoxy group, a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring, and a 4-(2-methyl-5-pyridyl)phenyl group via a methylene bridge. The nitrogen atom of the benzodiazepine core is also substituted with a 2,4-dimethyl-5-isoxazolone ring.</p>	842

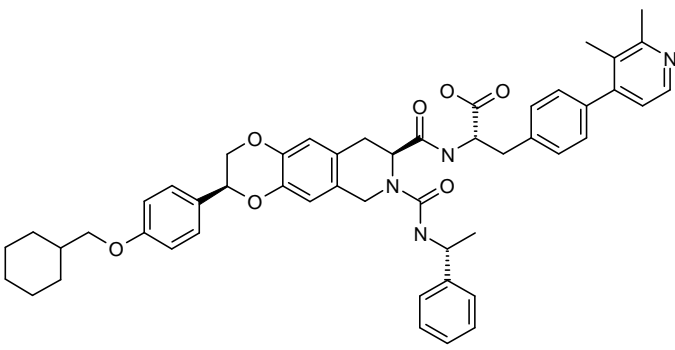
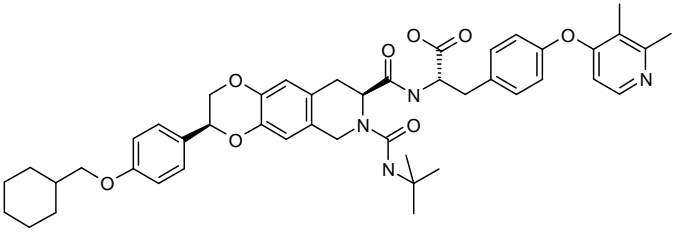
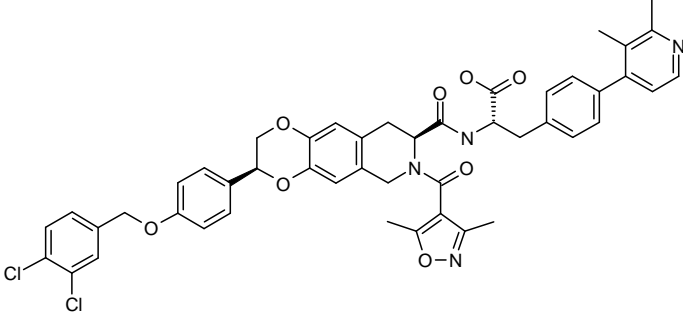
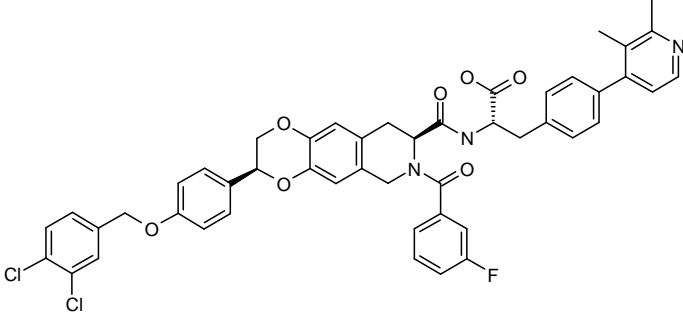
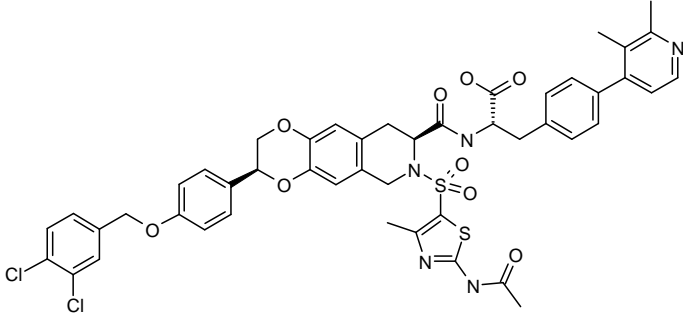
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
387	 <p>Chemical structure of compound 387: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 2,3-dimethylimidazole-4-carbonyl group, a 4-(2,4-dichlorophenoxy)methyl group, and a 4-(2-methyl-4-pyridyl)methyl group. The central ring also has a carbonyl group attached to a nitrogen atom, which is further substituted with a 4-(2-methyl-4-pyridyl)methyl group.</p>	876
388	 <p>Chemical structure of compound 388: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 4-(2-chlorophenoxy)methyl group, a 4-(2-methyl-4-pyridyl)methyl group, and a 1-phenylethylamino group.</p>	866
389*	 <p>Chemical structure of compound 389: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 4-(1-(2,2-dimethylcyclohexyl)oxy)methyl group, a 4-(2-methyl-4-pyridyl)methyl group, and a 1-phenylethylamino group.</p>	866
390*	 <p>Chemical structure of compound 390: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 4-(1-ethylcyclohexyl)oxy)methyl group, a 4-(2-methyl-4-pyridyl)methyl group, and a 1-phenylethylamino group.</p>	838

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
391		832
392		888
393		886
394*		838

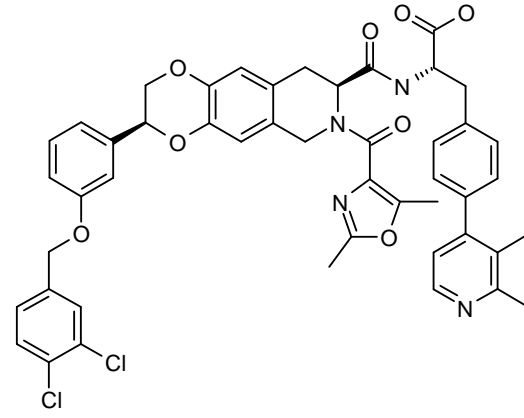
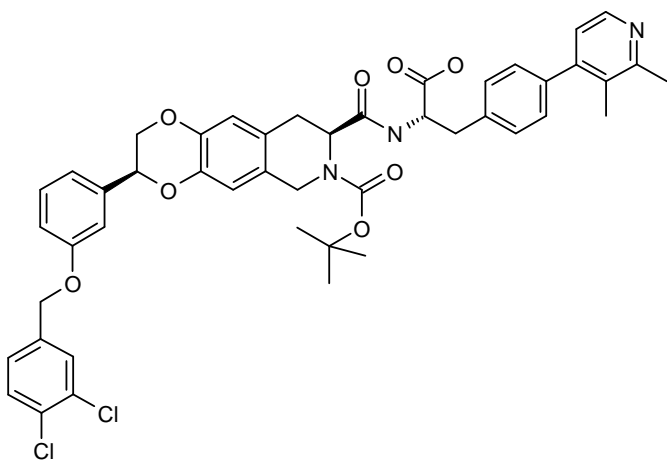
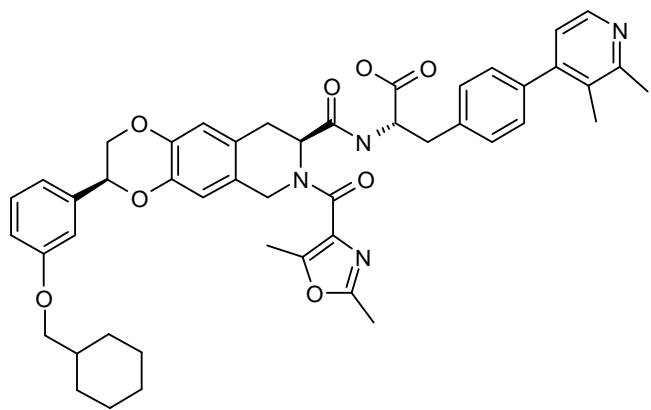


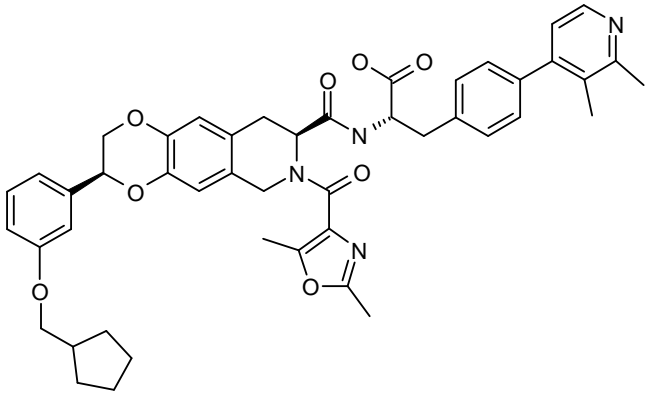
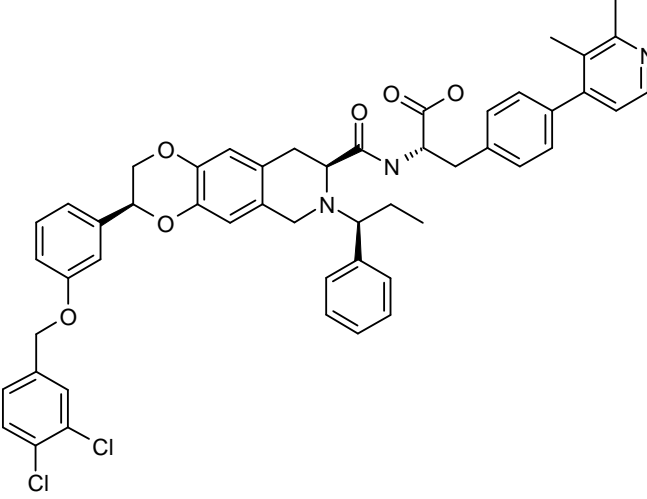
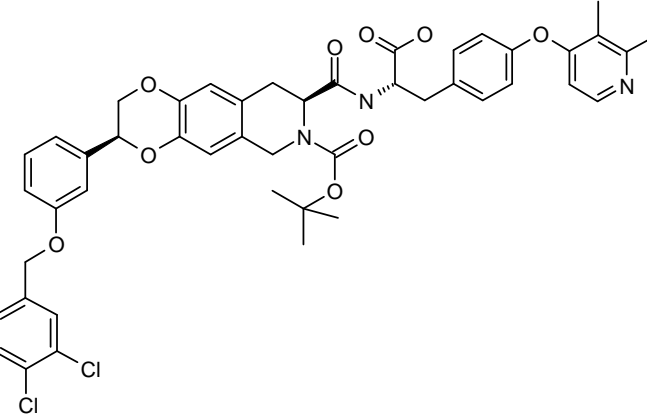
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
395*	<p>The structure of compound 395* features a central piperidine ring. At the 2-position, there is a carbonyl group linked to a chiral auxiliary consisting of a benzyl group and a 2-methyl-2-butene group. At the 3-position, there is another carbonyl group linked to a 4-(3-methyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group. At the 4-position, there is a 1,3-dioxolane ring system. At the 5-position, there is a 4-(tert-butyl)phenoxy group.</p>	866
396	<p>The structure of compound 396 is similar to 395*, but the tert-butyl group on the phenoxy ring is replaced by a 2,4-dichlorophenyl group.</p>	900
397*	<p>The structure of compound 397* is similar to 395*, but the auxiliary group is replaced by a 2-methyl-1,3,4-oxadiazole ring, and the 4-(3-methyl-1H-pyridin-2-yl)phenyl group is replaced by a 4-(benzamide)phenyl group.</p>	876
398*	<p>The structure of compound 398* is similar to 397*, but the benzamide group is replaced by a 4-(N-methylbenzamide)phenyl group.</p>	890
399*	<p>The structure of compound 399* is similar to 397*, but the benzamide group is replaced by a 4-(acetamide)phenyl group.</p>	875

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
400*	<p>Chemical structure of compound 400*: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. It is substituted with a cyclohexylmethoxy group, a phenyl group, and a side chain containing a carbonyl group and a nitrogen atom. The nitrogen atom is further substituted with a 4-(3,4-dimethylphenyloxy)phenyl group.</p>	797
401*	<p>Chemical structure of compound 401*: Similar to 400*, but with a different side chain configuration, specifically a benzyl group attached to the nitrogen atom.</p>	783
402*	<p>Chemical structure of compound 402*: Similar to 400*, but with a cyclopentylmethoxy group and an ethyl group attached to the nitrogen atom.</p>	811
403*	<p>Chemical structure of compound 403*: Similar to 400*, but with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group and a tert-butyl group attached to the nitrogen atom.</p>	855
404*	<p>Chemical structure of compound 404*: Similar to 400*, but with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group and a methylsulfonyl group attached to the nitrogen atom.</p>	833
405	<p>Chemical structure of compound 405: Similar to 400*, but with a cyclohexylmethoxy group and a 2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl group attached to the nitrogen atom.</p>	800

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
406		824
407*		792
408		862
409		861
410*		959

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
411*	<p>The structure of compound 411* features a central piperidine ring. Attached to the piperidine nitrogen is a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-NH-), which is further substituted with a 2,4-dimethyl-1,3,4-thiazole ring. The piperidine ring is also substituted with a morpholine ring at the 2-position and a 4-(3,4-dichlorophenylmethoxy)phenyl group at the 3-position. The piperidine nitrogen is also bonded to a 4-(4-(3,4-dimethyl-1,3,4-thiazol-2-yl)phenyl)butanamide chain.</p>	915
412*	<p>The structure of compound 412* is similar to 411*, but the thiazole ring is replaced by a 2,4-dimethyl-1,3,4-oxadiazole ring. The rest of the molecule, including the piperidine core, morpholine, and dichlorophenylmethoxy group, remains the same.</p>	860
413*	<p>The structure of compound 413* is similar to 411*, but the thiazole ring is replaced by a 2-phenyl-1,3,4-thiazole ring. The rest of the molecule remains the same.</p>	884
414	<p>The structure of compound 414 is similar to 411*, but the thiazole ring is replaced by a 2-phenyl-1,3,4-thiazole ring. Additionally, the piperidine nitrogen is substituted with a 4-(4-(3,4-dimethyl-1,3,4-thiazol-2-yl)phenyl)butanamide chain. The rest of the molecule remains the same.</p>	886

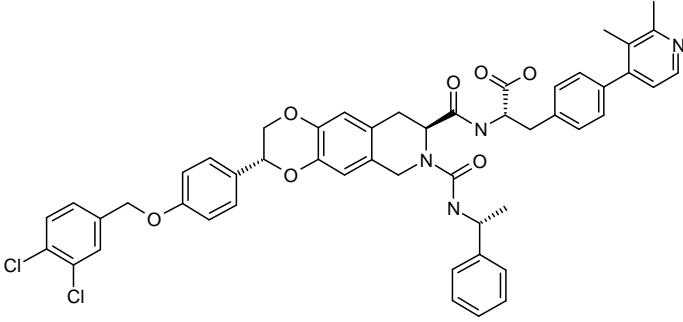
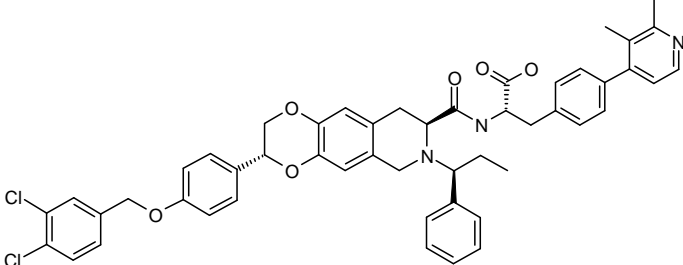
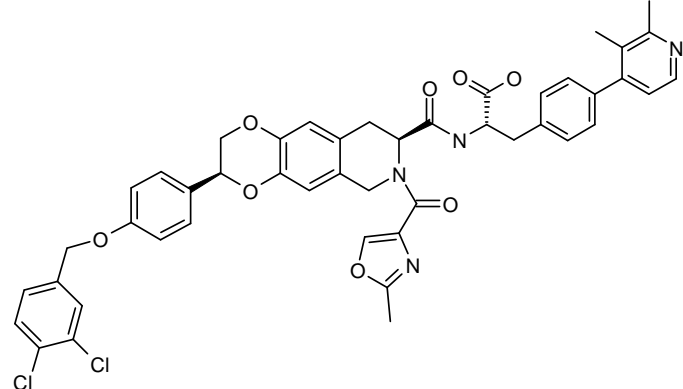
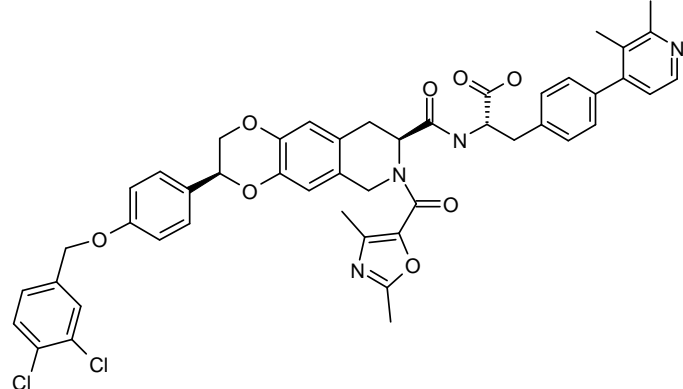
Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
415	 <p>Chemical structure of compound 415: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. The benzodioxane is substituted with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position and a 2-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)pyridin-4-ylmethyl group at the 3-position. The nitrogen atom of the benzodioxane is part of a carbonyl group, which is further substituted with a 2-methyl-1H-imidazol-4-yl group and a 4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenylmethyl group.</p>	862
416	 <p>Chemical structure of compound 416: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. The benzodioxane is substituted with a 3,4-dichlorophenylmethoxy group at the 2-position and a tert-butyl ester group at the 3-position. The nitrogen atom of the benzodioxane is part of a carbonyl group, which is further substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenylmethyl group.</p>	839
417	 <p>Chemical structure of compound 417: A complex molecule featuring a central benzodioxane ring system. The benzodioxane is substituted with a cyclohexylmethoxy group at the 2-position and a 2-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)pyridin-4-ylmethyl group at the 3-position. The nitrogen atom of the benzodioxane is part of a carbonyl group, which is further substituted with a 2-methyl-1H-imidazol-4-yl group and a 4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenylmethyl group.</p>	800

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
418		786
419		857
420*		855

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
421*	<p>The structure of compound 421* features a central piperazine ring. One nitrogen atom is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group via a methylene bridge. The other nitrogen atom is substituted with a 1,3-dimethyl-1H-imidazol-2-yl group. The 2-position of the piperazine ring is linked to a 2,6-dichlorophenyl group through a 1,3-dioxolane ring system. The 4-position of the piperazine ring is substituted with a 1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-4-yl group via a methylene bridge.</p>	878
422*	<p>The structure of compound 422* is similar to 421*, but the 1,3-dimethyl-1H-imidazol-2-yl group is replaced by a 1-ethyl-2-phenylethyl group.</p>	873
423	<p>The structure of compound 423 features a central piperazine ring. One nitrogen atom is substituted with a 3-methylphenyl group via a methylene bridge. The other nitrogen atom is substituted with a 1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-4-yl group via a methylene bridge. The 2-position of the piperazine ring is linked to a 4-(cyclohexylmethoxy)phenyl group through a 1,3-dioxolane ring system.</p>	795
424*	<p>The structure of compound 424* features a central piperazine ring. One nitrogen atom is substituted with a 1-ethyl-2-phenylethyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-4-yl group via a methylene bridge. The 2-position of the piperazine ring is linked to a 4-(phenoxymethyl)phenyl group through a 1,3-dioxolane ring system.</p>	775

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
425*	The chemical structure of compound 425* features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. At the 2-position, there is a methanesulfonyl group (-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ). At the 3-position, there is a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of a chiral auxiliary, specifically a (1S,2S)-2-(4-(3,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)propanoate derivative. At the 4-position, there is a 1,3-dioxolane ring fused to the tetrahydroquinoline. At the 5-position, there is a 4-(3,5-dichlorophenylmethoxy)phenyl group attached via a methylene bridge.	819
426*	The chemical structure of compound 426* is identical to compound 425*, but the nitrogen atom at the 1-position of the tetrahydroquinoline ring is not substituted with a methanesulfonyl group.	741
427	The chemical structure of compound 427 is similar to 425*, but the nitrogen at the 1-position is substituted with a tert-butyl ester group (-C(=O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). The stereochemistry at the 3-position is inverted, indicated by a dashed bond to the carbonyl group.	839
428	The chemical structure of compound 428 is similar to 425*, but the nitrogen at the 1-position is substituted with a 2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl group. The stereochemistry at the 3-position is inverted, indicated by a dashed bond to the carbonyl group.	862



Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
429		886
430		857
431*		848
432*		862

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
433*	<p>The structure of compound 433* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methyl-5-pyridyl)benzyl group at the 3-position, and a 2-isopropyl-5-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl group at the 4-position. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also substituted with a 4-(2-methyl-5-pyridyl)benzyl group.</p>	892
434*	<p>The structure of compound 434* is similar to 433*, but the 4-(2-methyl-5-pyridyl)benzyl group at the 3-position is replaced by a 4-(2-methyl-5-pyridyl)oxybenzyl group.</p>	906
435*	<p>The structure of compound 435* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a cyclohexylmethyl group at the 2-position, a 4-(3-methoxyphenyl)benzyl group at the 3-position, and a 2-isopropyl-5-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl group at the 4-position. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also substituted with a 4-(2-methyl-5-pyridyl)benzyl group.</p>	813
436*	<p>The structure of compound 436* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methyl-5-pyridyl)benzyl group at the 3-position, and a 2-isopropyl-5-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl group at the 4-position. The nitrogen atom of the benzodioxane ring is also substituted with a 4-(2-methyl-5-pyridyl)benzyl group and a dimethylsulfonamide group.</p>	861
437*	<p>The structure of compound 437* is similar to 436*, but the dimethylsulfonamide group is replaced by a dimethylamino group.</p>	862

Ej.	Estructura	LCMS (m/z)
438*	<p>The structure of compound 438* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 3-position, and a 1-cyclohexyl-2-oxoethyl group at the 4-position.</p>	878
439*	<p>The structure of compound 439* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)oxybenzyl group at the 3-position, and a 1,1-dimethyl-2-oxoethyl group at the 4-position.</p>	826
440*	<p>The structure of compound 440* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(4-fluorophenyl)benzyl group at the 3-position, and a 1,3-dimethyl-2-oxoethyl group at the 4-position.</p>	851
441*	<p>The structure of compound 441* features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a 3,4-dichlorobenzyl group at the 2-position, a 4-(4-methoxyphenyl)benzyl group at the 3-position, and a 1,3-dimethyl-2-oxoethyl group at the 4-position.</p>	863
442	<p>The structure of compound 442 features a central benzodioxane ring system. It is substituted with a cyclohexylmethyl group at the 2-position, a 4-(2-methylpyridin-5-yl)benzyl group at the 3-position, and a 1-phenyl-2-oxoethyl group at the 4-position.</p>	781

#### Procedimientos generales de síntesis

Los siguientes procedimientos generales proporcionan instrucciones para llevar a cabo las síntesis que son útiles para elaborar los compuestos o sales de la invención. Los procedimientos son generales en su naturaleza. La

sustitución de ciertos solventes y similares es posible, de acuerdo con el conocimiento del experto, siempre y cuando tales sustituciones no afecten sustancialmente la identidad química del producto resultante.

La especificación utiliza abreviaturas que se usan comúnmente por los expertos. A continuación, una lista no exhaustiva de abreviaturas que aparecen en los ejemplos de síntesis. Si un ejemplo utiliza una abreviatura que no aparece en la lista, la abreviatura tiene el significado que tendría para un experto en el campo pertinente.

5

#### Abreviaturas

AcOH = ácido acético

Reactivo de CBS = reactivo de Corey–Bakshi–Shibata

10 CDI = carbonildiimidazol

Cy = ciclohexilo

dba = dibenciliden acetona

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE = 1,2-dicloroetano

15 DCM = diclorometano

DIAD = diisopropilazodicarboxilato

DIEA = diisopropiletilamina

DMAP = N,N'-dimetilamino piridina

DME = 1,2-dimetoxietano

20 DMF = N,N'-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

DPPA = difenilfosforil azida

EDCI = EDC = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EtOAc = EA = acetato de etilo

25 EtOH = etanol

<sup>1</sup>H RMN = análisis de RMN de protones

HBTU = hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HCl = ácido clorhídrico

hex = hexanos

30 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

LC/MS = análisis de cromatografía líquida – espectrometría de masas

L-DOPA = l-3,4-dihidroxifenilalanina

MTBE = metil ter-butyl éter

MeOH = metanol

35 NEt<sub>3</sub> = trietilamina

NMM = N-metil-morfolina

PPh<sub>3</sub> = trifenilfosfina

Ph = fenilo

TEA = trietilamina

5 TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía en capa fina

rt = r.t. = RT = temperatura ambiente

10 h = hora

min = minutos

M = concentración molar

N = concentración normal

uL = ul = microlitros

15 eq. = eq = equiv = equivalentes molares

mL = mL = mililitros

ug = microgramos

mg = miligramos

g = gramos

20 wt = wt. = peso

#### Procedimiento General A: Preparación de amidas utilizando HBTU

25 A una solución en agitación de una mezcla de un ácido carboxílico (1.0 eq) HBTU (1–2 eq) y DIEA (1–5 eq) en DMF a temperatura ambiente se agrega una amina (1–4 eq) y la mezcla se agita por 0.5–16 h. Después de la terminación sustancial de la reacción, se agrega una cantidad suficiente de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar lugar a una amida, la cual puede purificarse por cromatografía de columna en gel de sílice.

#### Procedimiento General B: Hidrólisis de metil ésteres

30 A una solución de un éster en THF, se agrega metanol (4:1 a 1:4) y solución de hidróxido de litio 2 N (2–10 eq), y la mezcla de reacción resultante se agita a 0 °C o a temperatura ambiente durante 10–120 minutos. Si se comenzó a 0 °C, la solución entonces se calienta a temperatura ambiente y se agita hasta que la reacción se termine. Después de la terminación de la reacción, se utiliza HCl 1 N para neutralizar la base, se extrae con acetato de etilo o DCM, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y el solvente se remueve bajo presión reducida para dar lugar al producto. Si se desea, el producto puede purificarse a través de cromatografía en gel de sílice.

#### Procedimiento General C: Remoción de carbamato de ter-butilo

40 A una solución agitada del carbamato en DCM, se agrega HCl 4 N en dioxano (0.2–2 x volumen de DCM). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5–4 horas. Los solventes se remueven bajo presión reducida. El residuo se tritura con etil éter (u otro solvente en el cual el compuesto es insoluble) y el sólido precipitado se filtra (o el solvente se decanta) y se seca bajo vacío para dar una amina como una sal de ácido clorhídrico.

## Procedimiento General D: Aminación reductiva

- 5 A una solución de una amina secundaria (1.0 eq) en dicloroetano o diclorometano, se agrega un aldehído (1.0–3 eq), ácido acético (0.1–1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio (1–4 eq) y la mezcla se agita durante la noche. Después de la terminación de la reacción, se agrega DCM y la capa orgánica se lava con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar una amina, la cual puede purificarse por cromatografía instantánea.

## Procedimiento General E: Preparación de sulfonamidas

- 10 A una solución de una amina (1.0 eq) en DCM se agrega un cloruro de sulfonilo (1–3 eq) y piridina (1–5 eq) o trietilamina (1–5 eq) y DMAP (cantidad cat., si se requiere) y la mezcla se agita durante 1–16 h. Después de la terminación de la reacción, se agrega acetato de etilo y la capa orgánica se lava con HCl 1N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar la sulfonamida, la cual se purifica por cromatografía instantánea. Alternativamente, después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía instantánea.

## Procedimiento General F: Preparación de amidas

- 15 A una solución de una amina (1.0 eq) en DCM se agrega un cloruro o anhídrido ácido (1–3 eq) y piridina (1–5 eq) o trietilamina (1–5 eq) o diisopropiletilamina (1–10 eq) y la mezcla se agita durante 1–16 h. Después de la terminación de la reacción, se agrega acetato de etilo y la capa orgánica se lava con HCl 1N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar una amida, la cual puede purificarse por cromatografía instantánea. Alternativamente, después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción puede purificarse directamente por cromatografía instantánea.
- 20

## Procedimiento General G: Preparación de carbamatos

- 25 A una solución de una amina (1.0 eq) en DCM se agrega un cloroformiato (1–3 eq) y trietilamina (1–5 eq) y la mezcla se agita durante 1–16 h. Después de la terminación de la reacción, se agrega acetato de etilo y la capa orgánica se lava con HCl 1N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve *in vacuo* para dar un carbamato, el cual se purifica por cromatografía instantánea. Alternativamente, después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción puede purificarse directamente por cromatografía instantánea.

## Procedimiento General H: Preparación de ureas

- 30 A una solución de una amina (1.0 eq) en DCM se agrega un cloruro de carbamoilo (1–40 eq) y trietilamina (1–10 eq) y la mezcla se agita durante 1–40 horas. Después de la terminación sustancial de la reacción, se agrega acetato de etilo y la capa orgánica se lava con HCl 1N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar una urea, la cual se purifica por cromatografía instantánea. Alternativamente, después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía instantánea.

- 35 Procedimiento General I: Preparación de ureas

- 40 A una solución agitada de una amina (1.0 eq) en THF o DCM (5 mL), se agrega DIEA (0–2.5 eq), seguido por un isocianato de alquilo/arilo (2–40 eq). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 0.5–16 horas. La mezcla de reacción se vierte en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lava con salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida, y luego se purifica por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice para dar una urea. Alternativamente, después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía instantánea.

## Procedimiento General J: Alquilación de aminas 2° o fenoles

- 45 A una solución de una amina secundaria (1.0 equiv.) en DMF (5 mL) se agrega un haluro de alquilo (1–5 equiv.), y carbonato de potasio (2–5 equiv.), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2–24 h. Después de la terminación de la reacción, se agrega acetato o éter de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua o salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar una amina terciaria, la cual se purifica por cromatografía instantánea.

## Procedimiento General K: Formación de éteres bajo condiciones de reacción de Mitsunobu

5 A una solución de un fenol (1.00 mmol), un alcohol (1–4 equivalentes) y trifetilfosfina o trifetilfosfina soportada en polímeros (1–4 equivalentes) en DCM anhidro (20 mL) se agrega DIAD (1–4 equivalentes) a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Después de la terminación de la reacción, la trifetilfosfina soportada en polímeros se remueve de la mezcla de reacción y se concentra bajo presión reducida para dar un producto después de una cromatografía instantánea en gel de sílice.

Procedimiento General L: Preparación de amidas utilizando acoplamiento de EDCI

10 A una solución de ácido (1 equiv) en diclorometano a temperatura ambiente o a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  se agrega HOBt (0–2 equiv.) seguido por EDCI (1–5 equiv), amina (0.9–2 equiv) y NMM (0–4 equiv). La mezcla de reacción se agita durante 1 h. Después de que se termina la conversión, la mezcla de reacción se diluye con DCM. La mezcla se lava con agua, con solución acuosa 1 N de HCl, con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y luego con salmuera. La solución de DCM se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra por evaporación. El residuo se purifica por cromatografía de columna. Alternativamente, la mezcla sin purificar puede concentrarse y purificarse por cromatografía instantánea.

Procedimiento General M: Aminación reductiva

15 A una solución de un clorhidrato de amina primaria (1.0 eq) en dicloroetano se agrega cetona (4 eq) y ácido acético (0.25 eq). La mezcla se somete a sonicación durante 4 h y luego se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (5 eq). La mezcla se agita durante la noche. Después de la terminación de la reacción, se agrega DCM y la capa orgánica se lava con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar una amina, la cual puede purificarse por cromatografía instantánea (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc).

20 Procedimiento General N: Desprotección de acetamidas

25 A una solución de acetamina (1.0 eq) en metanol se agrega HCl 4 N en dioxano (10.0 eq.). La mezcla se calienta a alrededor de  $62\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2–4 h. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en DCM y la capa orgánica se lava con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar una amina, la cual puede purificarse por cromatografía instantánea (9:1 a 7:3 hexanos/EtOAc).

Procedimiento General O: Alquilación de acetamida

30 A una solución de acetamida (1.0 eq.) en DMF se agrega  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2–6 eq) y haluro de alquilo (2–6 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar una acetamida alquilada, la cual se purifica por cromatografía instantánea.

Procedimiento General P: Alquilación de Tic amina

35 A una solución de una amina (0.1 equivalentes) se agrega un bromuro de alquilo (2.5 equivalentes) y  $\text{NaHCO}_3$  (10 equivalentes). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días y luego la mezcla se calienta a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 días. La mezcla se vierte en agua y se extrae con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lava con agua (2 x 100 mL), salmuera (1 x 100 mL) y se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y concentra para obtener un aceite. El aceite se purifica por cromatografía instantánea (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para obtener un sólido que puede contener múltiples componentes. El sólido se purifica además por TLC preparativa para obtener un producto.

Procedimiento General Q: Hidrogenación de doble enlace y desbencilación

40 A 1 equivalente de un diclorobenciloxi éster en etanol anhidro se agrega una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbón activado (húmedo). Después de desgasificar, se introduce hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción entonces se agita a temperatura ambiente durante 0.5–2 h. La mezcla de reacción entonces se filtra a través de celite, y el residuo filtrado a través de celite se lava tres veces con acetato de etilo, y los filtrados se combinan. El solvente entonces se remueve *in vacuo*, y el residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea para dar un producto.

Procedimiento General R: Reducción del grupo aril nitro

50 A una suspensión de un compuesto aril nitro (1 eq) en HOAc (0.1–0.5 M), se agrega polvo de hierro (325 de malla, 4 eq) y la mezcla entonces se calienta a alrededor de  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno durante 3 a 4 h. A la terminación, la mezcla de reacción se diluye con agua/EtOAc y el polvo de hierro sobrante se filtra y lava con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua,  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera. La fase orgánica entonces se seca sobre

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y el filtrado se concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice para dar un derivado de anilina.

Procedimiento General S: Acoplamiento de Sonogashira

- 5 A una solución de un bromuro de arilo o un yoduro de arilo (1 eq) en DMF anhidro (0.1–0.5 M) se agrega un acetileno terminal (1.2 eq) seguido por tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.05 eq), CuI (0.1 eq), y DIEA (2 eq). La mezcla de reacción entonces se calienta a alrededor de 120 °C bajo nitrógeno durante 6 a 8 h. A la terminación, la mezcla de reacción se diluye con agua/EtOAc, se acidifica con ácido cítrico al 10%, y las capas se separan. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtran. El filtrado se concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice para dar un derivado de acetileno.

10 Procedimiento General T: Alquilación

- 15 A una solución de fenol/tiazol (1 equivalente) en DMF anhidro se agrega un haluro de alquilo o arilo (2 equivalentes) seguido por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> recién triturado (2 equivalentes). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C bajo gas nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluye con agua/EtOAc y las capas se separan. La capa acuosa se extrae además con EtOAc, y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se remueve *in vacuo* y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice para dar un producto.

Procedimiento General U: Aminación de cloropiridina

- 20 A una solución agitada de una 2-cloropiridina (1.0 eq) en DCM seco, se agrega un exceso (5–20 eq) de una amina primaria o secundaria. La mezcla se calienta con agitación a 50–80 °C durante 24–48 h, y luego se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con ácido cítrico al 2% y agua, entonces se seca con salmuera y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice para dar un producto de 2-amino-piridina.

Procedimiento General V: Reacción de Pictet–Spengler

- 25 El metil éster del ácido (S)-3-{2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il}-2-alquilamino-propiónico (1.47 mmol) se disuelve en 80 mL de dioxano seco, y se agregan 133 mg (4.41 mmol) de paraformaldehído y 20 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente, entonces se agregan 66 mg más de paraformaldehído mientras se agita a temperatura ambiente. Después de 3 h, se agrega NaHCO<sub>3</sub> acuoso hasta que se alcanza un pH de 7, y luego la mezcla se extrae con EtOAc. El extracto orgánico se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc).

30 Procedimiento General W: Alquilación de acetamida por la reacción de Mitsunobu

A una solución de una acetamida (1.0 eq.), un alcohol (2–6 eq.) y trifenilfosfina (2–6 eq.) en THF anhidro se agrega DIAD (2–6 eq) a temperatura ambiente mientras se somete a sonicación, y la mezcla de reacción se agita durante 4 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentra y el residuo se purifica por cromatografía instantánea en sílice para dar un producto.

35 Procedimiento General X: Preparación de bromuro de alquilo

- 40 Un alcohol (1.2 mmol) y 1 g de trifenilfosfina poliestireno (1.2 mmol/g) se colectan en diclorometano anhidro (6 mL) y se enfrían a alrededor de 0 °C. Luego se agrega tetrabromuro de carbono (0.4 g) y se agita durante 1 h. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. La resina se filtra y se lava con 5 mL de diclorometano, y el filtrado se concentra y se seca en un vacío para dar un bromuro correspondiente, que puede utilizarse en otra reacción sin purificación adicional.

Procedimiento General Y: Acetilación de amino piridinas o amino tiazoles

- 45 Una amino piridina o un amino tiazol (2 mmol) se colecta en anhídrido acético (10 mL) y se calienta a 80 °C durante 2–4 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agregan 10 mL de MeOH, y se agira durante 1 h. Todo volátil se remueve por evaporador giratorio. El residuo se seca *in vacuo* y puede utilizarse en otra reacción sin purificación adicional.

Procedimiento General Z: Hidrogenación de compuestos aromáticos nitro



Un compuesto aromático nitro (1.0 mmol) se disuelve en THF:MeOH (1:1, 5 mL), se agregan 30 mg de Pd-C (10% en peso) y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno con un globo durante 6 h. El catalizador se retira por filtración y el solvente se remueve bajo vacío para rendir una amina.

Procedimiento General AA: Preparación de cloruros de sulfonilo a partir de anilinas

- 5 A una solución de un derivado de amino-piridina (2.0 mmol) se agrega HCl conc. (6 mL), y luego la mezcla de reacción se enfría a 0 °C. A una solución (2 mL) de nitrato de sodio (0.15 g) se agrega por goteo mientras se mantiene la temperatura interior a 0–5 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 min., y se agrega cloruro cuproso (5 mg). Una solución saturada de dióxido de azufre en agua (que puede prepararse al agregar cloruro de tionilo (0.6 mL) a agua (3.4 mL) durante 30 min a 0 °C) se agrega cuidadosamente. La mezcla de reacción de formación de espuma se agita durante 30 min y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se remueve por evaporador giratorio y el residuo se seca *in vacuo*. El producto resultante puede utilizarse en otra reacción sin purificación adicional.

Procedimiento General AB: Hidrólisis de metil ésteres

- 15 A una solución de éster (1 eq.) en THF-metanol (1–4 a 1–3), se agrega solución de KOH 2.5 N (15 eq.), y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se diluye con agua y se utiliza HCl 1N para neutralizar la base, y el residuo se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y el solvente se remueve bajo presión reducida para dar un ácido.

Procedimiento General AC: Alquilación quiral de Tic amina

- 20 *Etapa 1. Sulfonación.* Un metil éster de aminoácido (1 eq) se disuelve en DCM seco y se agrega HCl/dioxano 4 N (15 eq) mientras se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h, los solventes se evaporan y el residuo se evapora nuevamente a partir de DCM y tolueno. El residuo entonces se disuelve en 1:1 EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se agrega cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo (1.1 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1.5 h, las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, luego con salmuera, luego se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se evapora. El residuo resultante puede purificarse por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 7:3 hexanos/EtOAc) para dar un producto.

- 30 *Etapa 2. Reacción de Mitsunobu.* Una benzenosulfonamida del aminoácido de la Etapa 1 (1 eq) se disuelve en THF seco y se agregan 2 eq de trifetilfosfina y 2 eq de (R)-(+)-1-fenil-1-propanol. La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min, entonces se agregan 2 eq de DIAD durante 2 min. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h, entonces se evapora. El residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar un producto.

- 35 *Etapa 3. Desulfonación.* Un producto de Mitsunobu de la Etapa 2 (1 eq) se disuelve en DMF seco, y se agregan 3.19 eq de ácido mercaptoacético y 7.6 eq de DBU a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 3 h, y luego se divide entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y dietil éter. La capa orgánica se lava sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera, y luego se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar un producto.

- 40 *Etapa 4. Reacción de Pictet-Spengler* Un aminoácido desulfonado (1 eq) de la Etapa 3, y 2 eq de paraformaldehído se disuelven en 4:1 v/v de dioxano seco y ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente, y luego se agregan 1.5 eq más de paraformaldehído mientras se agita a temperatura ambiente. Después de 3 h, se agrega NaHCO<sub>3</sub> acuoso hasta que se alcanza un pH de 7, luego la mezcla se extrae con EtOAc. El extracto orgánico se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar un producto.

- 45 *Etapa 5. Hidrólisis.* Un producto de Pictet-Spengler de la Etapa 4 (1 eq) se disuelve en 1:1 THF y MeOH y se agregan 10 eq de LiOH. El matraz se limpia con nitrógeno y se coloca bajo un globo de nitrógeno, y se agita a 0 °C. Entonces se agrega agua en porciones mientras se agita, y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Luego, se agregan 2 eq adicionales de LiOH y agua a la reacción, y la agitación se continúa durante 2 h. Se agrega más agua y la agitación se continúa durante 30 min, luego se agrega agua nuevamente. Después de 1.5 h, el pH se ajusta a 7 con ácido cítrico acuoso al 10% p/v, y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evapora para dar un producto.

- 50 Procedimiento General AD: Preparación de isocianatos y cloruros de carbamoilo

A una solución de una alquil amina primaria o secundaria (1 mmol) en 10 mL de DCM, se agrega trifosgeno (0.6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 30 minutos y luego se agrega trietilamina (3 mmol). La mezcla se agita

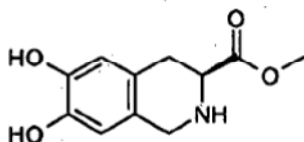
durante 20 minutos adicionales. La formación del isocianato o cloruro de carbamoilo se confirma por la reacción de una porción de la mezcla de reacción con 4-metoxi fenil amina. Puede utilizarse LCMS para mostrar la urea correspondiente. Los isocianatos o cloruros de carbamoilo sin purificar se utilizan sin ninguna purificación adicional.

#### Síntesis de intermediarios

- 5 Para elaborar los compuestos o sales de la invención, puede ser útil sintetizar ciertos compuestos intermediarios. Los procedimientos sintéticos se proporcionan exclusivamente para propósitos de ilustración. Como lo reconocerá el experto, los procedimientos a continuación pueden no ser los medios exclusivos por los cuales se elaboran tales compuestos. Tales procedimientos pueden modificarse u optimizarse fácilmente, según se necesite o desee.

#### PROCEDIMIENTO 1

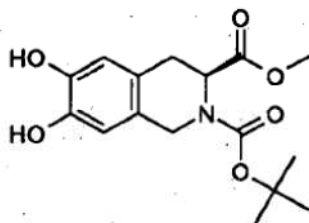
- 10 Metil éster de ácido (S)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico



- 15 A una solución de L-DOPA (9.9 g) en 100 mL de metanol se agregó ácido clorhídrico concentrado (20 mL) y paraformaldehído (3 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se sometió a reflujo a esta temperatura durante 16 h para dar un producto. El producto sin purificar se concentró bajo presión reducida y luego se trituró con éter (2 x 100) para remover los subproductos. Después de la filtración, el polvo blanco se secó bajo presión reducida para dar el metil éster de ácido (S)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico en un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*): 225.

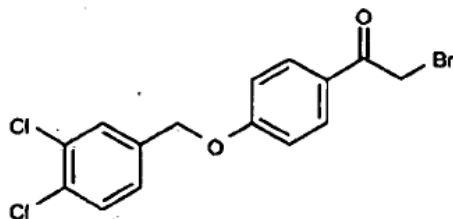
2-*ter*-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6,7-dihidroxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico

20

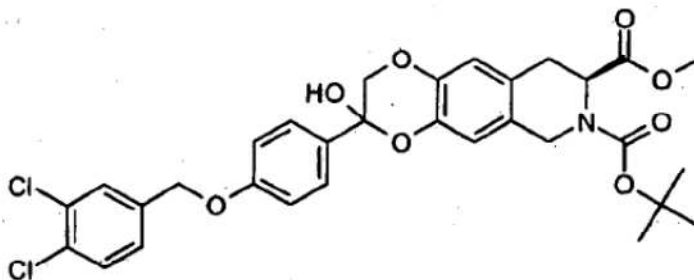


- 25 A una solución de metil éster de ácido (S)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (4.46 g) en dioxano (100 mL) y agua (50 mL) se agregó di-*ter*-butil dicarbonato (6.6 g) y bicarbonato de sodio (4.2 g). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que la reacción se completó, se agregó hidrazina (10 mL, solución al 50% en agua) a esta mezcla de reacción y se agitó durante 4 h para separar el carbonato. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y luego los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con HCl 1N (25 mL) y solución de salmuera (50 mL), y se condensaron *in vacuo* para dar el producto deseado, 2-*ter*-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6,7- dihidroxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico en un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*): 324.

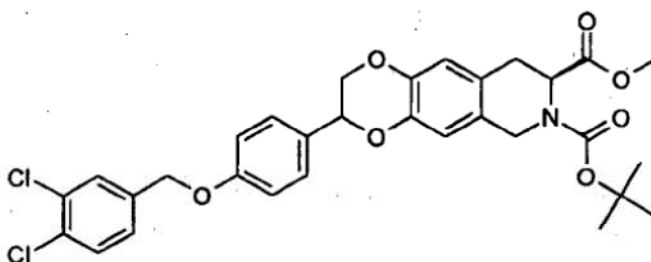
- 30 2-Bromo-1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona



- 5 1-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona (2.92 g) se disolvió en metanol:DCM (2:1, 75 mL) y se agregó hidrotribromuro de pirolidinona (7.5 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró *in vacuo* y se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y concentraron *in vacuo*. Luego este residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió lentamente metanol (10 mL) a esta solución para precipitar el producto. La solución de color se filtró completamente para dar el producto en polvo blanco claro 2-bromo-1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona con un rendimiento cuantitativo (3.75 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.98 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 5.09 (s, 2H), y 4.40 (s, 2H).
- 10 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-3-hidroxi-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



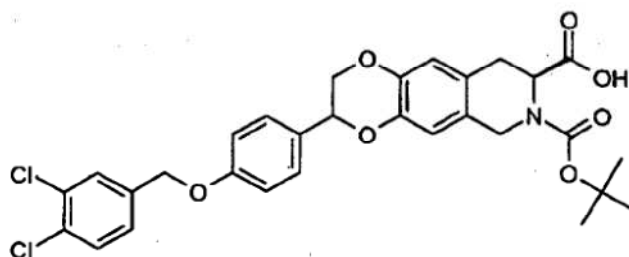
- 15 El 2-*ter*-butil éster 3-metil éster de ácido 6,7-dihidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (0.76 g) se disolvió en DMF anhidro (20 mL). A esta solución se agregó 1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona (0.93 g) y carbonato de potasio (0.7 g) y se calentó a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 12 horas. Después de que la reacción se completó, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar el producto sin purificar. El residuo entonces se purificó por cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 90:10 a 60:40) para dar el producto deseado, 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-3-hidroxi-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (0.92 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.91 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.26 (m, 2H), y 0.88 (t, 2H).
- 25 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



5 A una solución de 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-3-hidroxi-2,3,8,9-tetrahidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (122 mg) en DCM (10 mL) se agregó TFA (1 mL) y trietilsilano (3 eq) a -10 °C y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente dentro de 3 h. Luego la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. A este residuo, se agregó di-*ter*-butil dicarbonato (2 eq) y bicarbonato de sodio (3.0 eq) en presencia de acetato de etilo (25 mL) y se agitó a t. a. durante 4 h. Después de que la protección de t-boc se completó, la mezcla de reacción entonces se acidificó lentamente con HCl diluido (25 mL, solución 1.0 M), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (25 mL), agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar un sólido amarillo. El residuo entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice (10/90 a 30/70 de acetato de etilo/hexanos en incrementos de 10%) para obtener un sólido blanco de 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (73 mg).

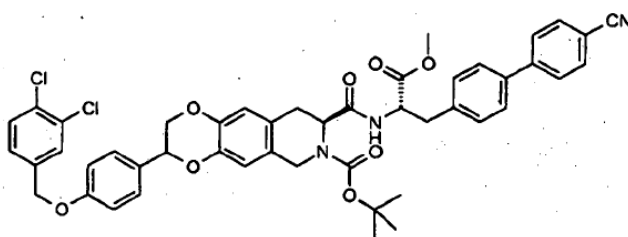
10 7-*ter*-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico

15



20 El 7-*ter*-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (49 mg) se preparó a partir de 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (60 mg) de acuerdo con el Procedimiento General B. LCMS (*m/z*) 585.

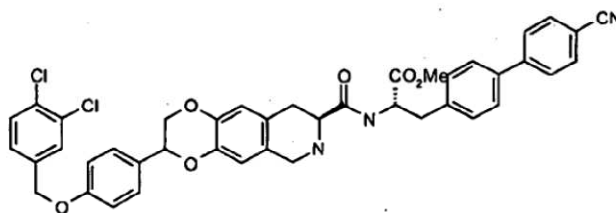
*ter*-butil éster de ácido (S)-8-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil- etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7-carboxílico



25 El 7-*ter*-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6*H*- [1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico, HBTU y DIEA se disolvieron en DMF (20 mL). Se agregó metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con HCl 1 N y carbonato de sodio al 10%, se concentraron y purificaron por cromatografía de columna en gel de sílice (hexanos-acetato de etilo) para proporcionar el producto (4.9 g). LCMS (*m/z*) 851.

30

Clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

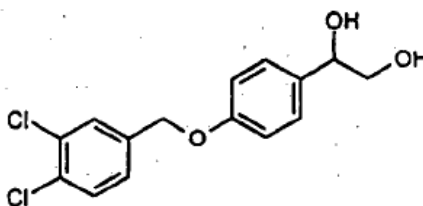


- 5 Clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (4.0 g) se preparó a partir de *ter*-butil éster de ácido (S)-8-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3- g]isoquinolin-7-carboxílico (4.9 g) de acuerdo con el Procedimiento General C. El residuo se trituró con etil éter y el sólido precipitado se filtró y secó bajo vacío para dar la amina deseada como sal clorhidrato. LCMS (*m/z*): 749.

## PROCEDIMIENTO 2

1-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-etano-1,2-diol

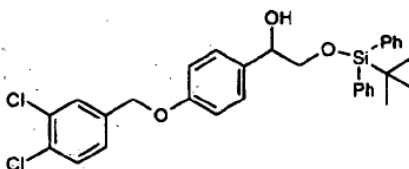
10



- 15 El metil éster de ácido [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético (20.46 g) se disolvió en 300 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se agregó borohidruro de litio (2.0 M, 40.0 mL) en THF por goteo. (Precaución: evolución vigorosa de gas). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se extinguió por adición lenta de HCl acuoso 1.0 M. (Precaución: evolución vigorosa de gas). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, el THF se removió bajo presión reducida. Se agregó agua (500 mL) al residuo y la capa acuosa se extrajo dos veces con 600 mL de EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para dar el diol deseado en un rendimiento cuantitativo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ): 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.97 (dd, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.40-3.60 (m, 2H).

20

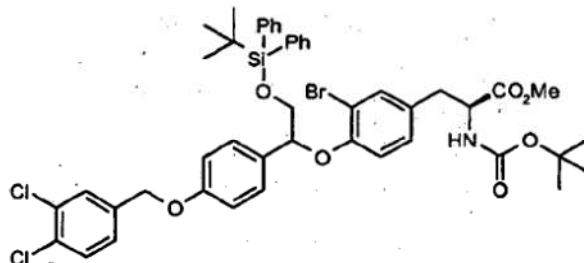
2-(*ter*-Butil-difenil-silaniloxi)-1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanol



- 25 El 1-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-etano-1,2-diol (18.8 g), imidazol (8.17 g), y una cantidad catalítica de DMAP se disolvieron en 60 mL de DMF anhidro. *ter*-Butildifenilclorosilano (18.7 mL) se agregó por goteo y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en 1 l de una mezcla de agua-acetato de etilo-hexanos (2:2:1) y las capas se separaron. Después de una xtracción adicional con 0.5 l de 3:1 EtOAc/hexanos, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El aceite amarillo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para dar 14.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.65 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 7.34-7.46 (m, 7H), 7.22 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).

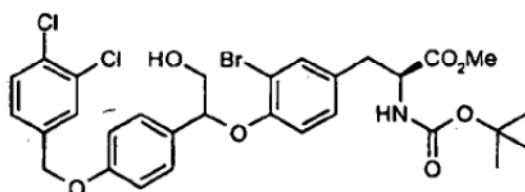
30

Metil éster de ácido (S)-3-(3-bromo-4-{2-(*ter*-butil-difenil-silaniloxi)-1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etoxi}-fenil)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-propiónico



- 5 El 2-(*ter*-butil-difenil-silaniloxi)-1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanol (11.0 g), metil éster de ácido (S)-3-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-propiónico (7.46 g), y trifenilfosfina (7.87 g) se disolvieron en 75.0 mL de DCM anhidro y la mezcla se enfrió a  $\square$  °C. DIAD (5.85 mL) se agregó por goteo a la mezcla de reacción. Después de 1 h, el baño de enfriamiento se removió y la reacción se agito durante la noche. La concentración dio un aceite naranja oscuro que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener el producto deseado. LCMS: 910.

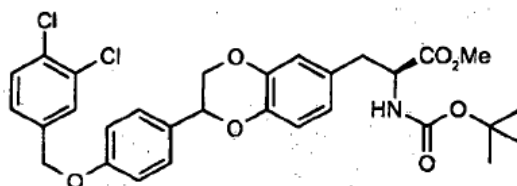
Metil éster de ácido (S)-3-(3-bromo-4-{1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-hidroxi-etoxi}fenil)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-propiónico



- 15 El metil éster de ácido (S)-3-(3-bromo-4-{2-(*ter*-butil-difenil-silaniloxi)-1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etoxi}-fenil)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-propiónico (5.0 g) se disolvió en 10 mL de THF anhidro. TBAF (6 mL, solución 1.0 M en THF) se agregó por goteo a la mezcla de reacción. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró para obtener un aceite café claro. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener el producto deseado como un sólido esponjoso blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.51 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.84-3.02 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). LCMS: 669.

Metil éster de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-{2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il}-propiónico

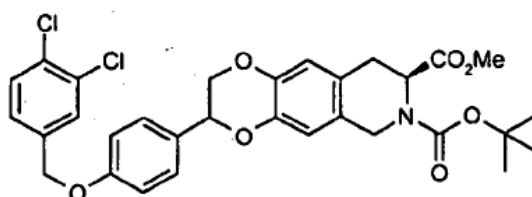
25



El metil éster de ácido (S)-3-(3-bromo-4-{1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-hidroxi-etoxi}-fenil)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-propiónico (8.0 g), acetato de paladio (224 mg), 2-(di-*ter*-butilfosfina)1,1'-binaftaleno racémico (480 mg) y carbonato de cesio (5.86 g) se colocaron en un matraz de 100 mL de fondo redondo. El matraz

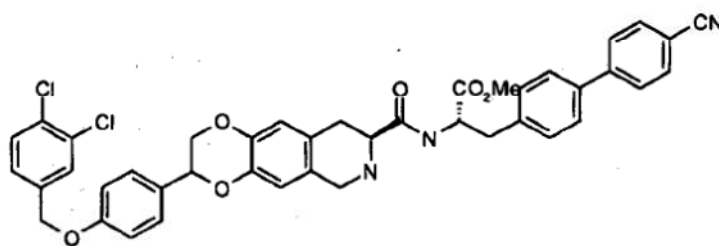
se evacuó y limpió con nitrógeno dos veces. Se agregó tolueno anhidro (40 mL) y la suspensión resultante se calentó durante 48 h a 52 °C. Después de la concentración de la mezcla de reacción a un aceite café, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado en 10 g como un sólido blanco esponjoso. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



El metil éster de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-{2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il}-propiónico (2.1 g) se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C. El material resultante se disolvió en dioxano (20 mL) y TFA (4 mL), y se agregó paraformaldehído sólido (300 mg). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 60 °C y se concentró. El material resultante se disolvió en DCM y bicarbonato de sodio acuoso, y se agregó pirocarbonato de dier-*ter*-butilo (1.5 g). Las capas de la mezcla de reacción se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con 50 mL de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10/90 a 30/70 acetato de etilo/hexanos en incrementos de 10%) para obtener el producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, 2H), 5.04 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.64 (d, 3H), 3.02-3.20 (m, 2H), 1.54 y 1.44 (s, 9H).

Metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico.

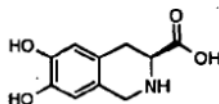


El 7-*ter*-Butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para proporcionar 7-*ter*-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico. 7-*ter*-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (1.17 g), EDCI (500 mg) HOBt (366 mg) y *N*-metilmorfolina se disolvieron en DCM (6 mL). Se agregó metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (632 mg) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexanos-EtOAc) para proporcionar el producto puro (1.36 g). El sólido resultante se trató con HCl 4 N en dioxano (8 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se trituró con etil éter y el sólido precipitado se filtró y secó bajo vacío para dar la amina deseada como sal clorhidrato. Esta sal se neutralizó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y concentró para conseguir la amina libre. Este producto se purificó por cromatografía de columna (DCM:EtOAc, 9:1-1:1) para conseguir la amina pura como una mezcla de diastereómeros, como el producto principal. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8.26 (d, 1H),

7.85 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.02 (dd, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.56(s, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.66 (bs, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.10(m, 1H), 2.5–2.78(m, 2H). LCMS: 749.

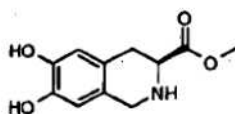
### PROCEDIMIENTO 3

#### 5 Ácido (S)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico



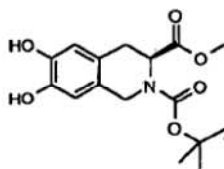
10 El ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propiónico (90 g) se suspendió en 0.8 l de agua, luego se agregaron 18.2 mL de ácido sulfúrico concentrado en 0.5 l de agua adicional con agitación. Entonces se agregó solución de formaldehído (136 mL, 37% en peso) con agitación y la mezcla se agitó 18 horas a ta. Se extinguió por la adición de 24.4 g de NaOH en 0.5 l de agua, por goteo durante 1 h mientras se enfriaba. La mezcla resultante se almacenó durante la noche a 4 °C, y el sólido que se formó se colectó por filtración, se lavó con agua caliente (70 °C), se enfrió nuevamente y se colectó por filtración. El sólido se trató con 0.5 l de MeOH y se evaporó, luego se almacenó bajo vacío durante la noche para dar 65 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 6.64(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.29–4.21(m, 3H), 3.29–3.21(m, 1H), 3.11–3.01(m, 1H).

#### 15 Metil éster de ácido (S)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico



20 El ácido (S)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (62 g), 200 mL de MeOH anhidro, y 26 mL de ácido clorhídrico concentrado se agitaron en conjunto durante la noche a 70 °C. La mezcla entonces se evaporó y el residuo se resuspendió en 500 mL de acetonitrilo con agitación vigorosa para lavar todo el material sólido. La agitación continuó durante 18 h a t. a., después de lo cual el producto sólido se colectó por filtración, se lavó con 100 mL de acetonitrilo y se secó bajo vacío durante la noche. Rendimiento 77 g (cuantitativo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 6.64(s, 1H), 6.61(s, 1H), 4.42–4.36(m, 1H), 4.29–4.24(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.29–3.22(m, 1H), 3.11–3.02(m, 1H).

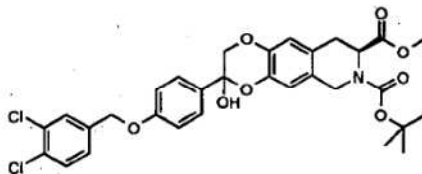
#### 25 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6,7-dihidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3- dicarboxílico



30 El clorhidrato de metil éster de ácido (S)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (60 g), di-*t*-butil dicarbonato (61 g) y NaHCO<sub>3</sub> (46.4 g) se combinaron con 0.5 l cada uno de EtOAc y agua. La mezcla se agitó 18 horas a t. a., luego la capa acuosa se desechó. La capa orgánica se lavó con 200 mL de HCl 1 N, y luego 200 mL de agua, entonces se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a un aceite. El aceite se recogió en dietil éter, se precipitó con hexanos y se colectó por filtración, para dar 75 g (cuantitativo) del producto deseado después de secar bajo vacío. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.67(s, 1H), 6.63(d, 1H), 6.56(s, 1H), 5.12–5.08 y 4.73–4.69(m, 1H), 4.56–4.48(m, 1H), 4.42–4.30(m, 1H), 3.67 y 3.60(s, 3H), 3.13–2.95(m, 2H), 1.51 y 1.46(s, 9H).

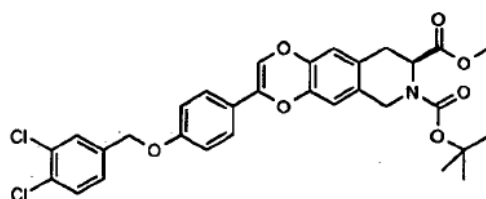


7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-3-hidroxi-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



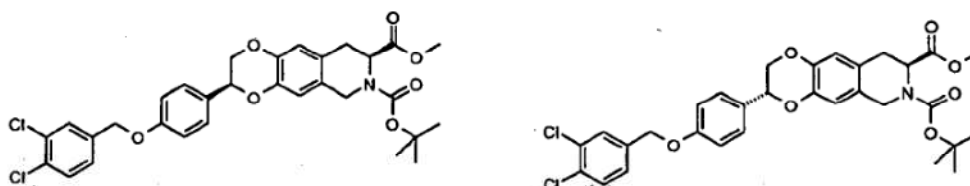
- 5 El 2-*ter*-Butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6,7-dihidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (30.0 g), 2-bromo-1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona (34.7 g) y bicarbonato de sodio (7.8 g) se agitaron en conjunto en 600 mL de DMF anhidro. Mientras se agitaba a ta, se agregó DBU (6.95 mL) de golpe y la mezcla se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió en 1 l de EtOAc y 500 mL de agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua tres veces y salmuera una vez, entonces se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 57.8 g de espuma naranja que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8,9- dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



- 15 El 7-*ter*-Butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-3-hidroxi-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (15.78 g) se disolvió en 100 mL cada uno de DCM anhidro y NEt<sub>3</sub> bajo nitrógeno en un matraz equipado con embudo de goteo y termómetro interno. El aparato se limpió con nitrógeno, se enfrió a -40 °C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (5.96 g) a una tasa para mantener la temperatura interna por debajo de -30 °C. La reacción se dejó calentar a 10 °C durante 6 horas, y entonces se concentró a una pasta. La pasta se disolvió en 1 l de una mezcla 1:1 de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo nuevamente con 250 mL de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9:1 a 7:3) para dar 5.2 g de una mezcla de regioisómeros a partir del producto de ciclización. El regioisómero deseado se aisló por trituración de la mezcla con éter para separar la mayoría del isómero no deseado como un sólido cristalino. El resto del regioisómero no deseado se removió por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM/0.5% de DIEA) para dar 0.9 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 7.71(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.52-7.46(m, 3H), 7.05(m, 2H), 6.78-6.69(m, 2H), 6.62(d, 1H), 5.19(s, 15 2H), 5.03 y 4.81(m, 1H), 4.64-4.49(m, 1H), 4.43-4.29(m, 1H), 3.65-3.58(m, 3H), 3.16-2.99(m, 2H), 1.53-1.40(m, 9H).

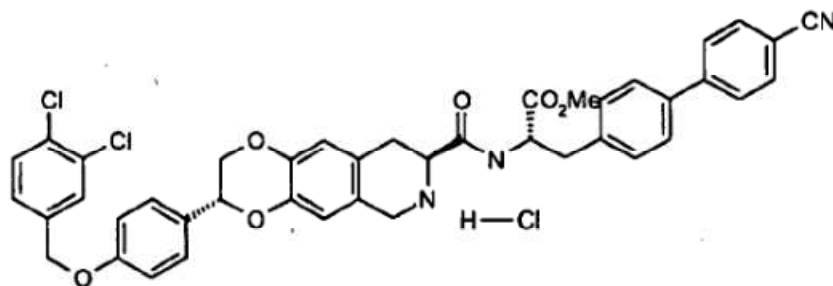
7-*ter*-Butil éster 8-metil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico y 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



35

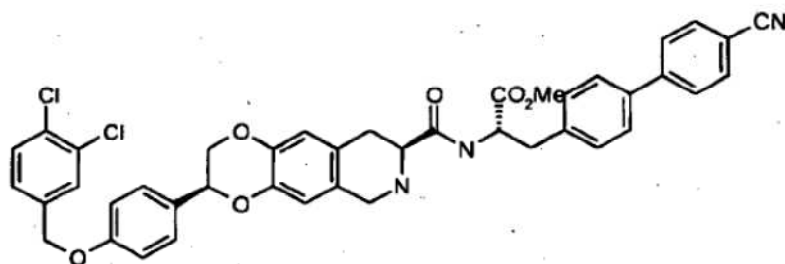
El 7-ter-Butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8,9-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (2.1 g) se disolvió con agitación en 30 mL de EtOAc, 15 mL de DCM, 2 mL de MeOH, y 5 mL de NEt<sub>3</sub>. Se agregó cloruro de tris (trifenilfosfina) rodio (I) (344 mg) y la mezcla se sometió a sonicación brevemente para suspender el material de inicio, y luego se desgasificó por vacío. La agitación se continuó bajo un globo lleno de hidrógeno durante 12 horas a ta, punto en el cual se había formado una solución. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9:1 a 8:2) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereómeros. Los diastereoisómeros se separaron por cromatografía instantánea repetida en gel de sílice (hexanos-MTBE 7:3) para dar el diastereómero de movimiento más rápido (7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico), 1.1 g de rendimiento, y el diastereómero de movimiento más lento (7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico), 1.0 g de rendimiento (cuantitativo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, benceno-d<sub>6</sub>) del diastereómero de movimiento más rápido (7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico): 7.11(s, 4H), 6.99-6.92(m, 2H), 6.75(d, 1H), 6.71-6.64(m, 2H), 5.39 y 4.80(m, 1H), 4.76-4.62(m, 3H), 4.29-4.23(m, 2H), 3.86-3.80(m, 1H), 3.59-3.51(m, 1H), 3.17 y 3.08(s, 3H), 3.04-2.89(m, 1H), 2.81-2.69(m, 1H), 1.45 y 1.42(s, 9H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, benceno-d<sub>6</sub>) del diastereómero de movimiento más lento (7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico): 7.14-7.09(m, 4H), 7.00-6.93(m, 2H), 6.74(d, 1H), 6.70-6.63(m, 2H), 5.37 y 4.78(m, 1H), 4.74-4.57(m, 3H), 4.28-4.23(m, 2H), 3.88-3.82(m, 1H), 3.71-3.64(m, 1H), 3.17 y 3.08(s, 3H), 3.03-2.87(m, 1H), 2.80-2.69(m, 1H), 1.46 y 1.41(s, 9H). LCMS: m/z 600 (M+1).

Clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico



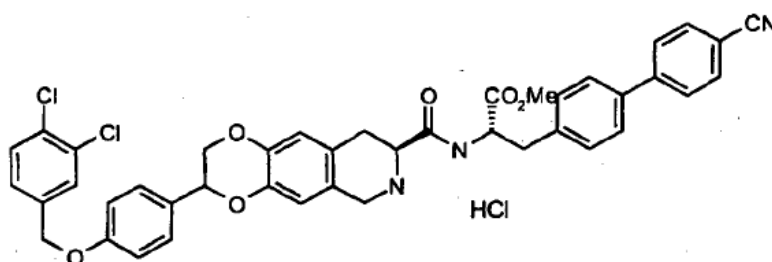
El 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico, (200 mg) hidrolizado de acuerdo con el Procedimiento General B y el 7-ter-butil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico resultante (172 mg) se acopló con metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (126 mg) de acuerdo con el Procedimiento General L para dar ter-butil éster de ácido (3R,8S)-8-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxycarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (191 mg). Este intermediario (188 mg) se desprotegió como se describe en el Procedimiento General C para dar el clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (155 mg). LCMS (m/z): 749; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>6</sub>): 8.54 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.63-5.1 (m, 4H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.07 (s, 2H) 5.04-5.03 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.63 (m, 4H), 3.11-2.97 (m, 2H).

Metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico.



El 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9- tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico, (708 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B y el 7-ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]- 2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico resultante (670 mg) se acopló con clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (363 mg) de acuerdo con el Procedimiento General L para dar ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-[(S)-2-(4'-ciano- bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (750 mg). Este intermediario (720 mg) se desprotegió como se describe en el Procedimiento General C para dar la sal clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico. Este producto se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y el sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y concentró para proveer un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 1:1 DCM/EtOAc) para proveer metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (550 mg). LCMS (m/z): 748; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.25 (d, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 6.60 (a, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.12 (s, 2H) 5.06-5.08 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.65 (bs, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.0-3.16 (m, 2H), 2.5-2.76 (m, 2H).

Clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro- benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

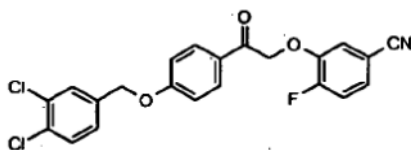


El 7-ter-Butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9- tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (mezcla de diastereómeros, 1.2 g) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar 7-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (cuantitativo) que se acopló con metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (634 mg) de acuerdo con el Procedimiento General L para dar ter-butil éster de ácido (S)-8-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9- tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (1.58 g). Este intermediario se desprotegió como se describe en el Procedimiento General C para dar el clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (1.44 g). LCMS (m/z): 748.

#### PROCEDIMIENTO 4

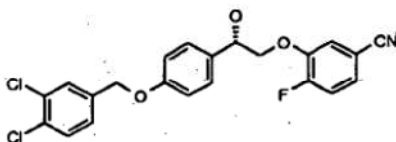
3-(2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-etoxi)-4-fluoro-benzonitrilo

35



5 El 4-Fluoro-3-hidroxi-benzonitrilo (15 g), 2-bromo-1-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona (45 g), y carbonato de potasio (45 g) se suspendieron en conjunto en 630 mL de acetona con agitación. La mezcla se continuó agitando durante 18 horas, y luego se concentró hasta sequedad. El residuo sólido se recogió en 500 mL de dietil éter y se agitó 1.5 h, entonces se agregó 1 l de agua y se agitó vigorosamente durante 3 horas adicionales. El producto sólido se colectó por filtración y se lavó con 200 mL de dietil éter tres veces. Entonces se disolvió en THF, se filtró para remover cualquier sal inorgánica restante, y se evaporó nuevamente hasta sequedad. Después de secar bajo vacío 18 h, se obtuvieron 48 g del producto deseado (cuantitativo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.97 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.25 (s, 2H).

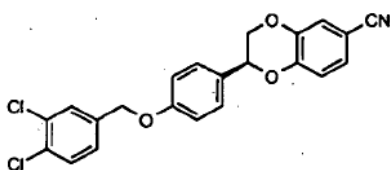
10 3-((S)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-hidroxi-etoxi)-4-fluoro-benzonitrilo



15 400 mL de THF seco, 93 mL de reactivo (S)-CBS 1 M en tolueno, y 30.3 g de complejo borano-dietilanilina se agitaron en conjunto por 10 min a ta. 3-{2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-etoxi}-4-fluoro-benzonitrilo (40 g), en 1.2 l de THF seco, se agregó luego a través de un embudo de adición a ta durante 10 min. La mezcla se agitó durante 15 min, y entonces se extinguió por la adición lenta de 100 mL de MeOH. Después de que cesó la evolución de gas, la mezcla se evaporó hasta un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 200 mL de dietil éter, se precipitó con 1.2 l de hexanos y se almacenó 18 h a  $-20$  °C. El producto deseado se colectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 28.9 g.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.3-7.15 (m, 4H), 6.97 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.63 (d, 1H).

20

(S)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbonitrilo

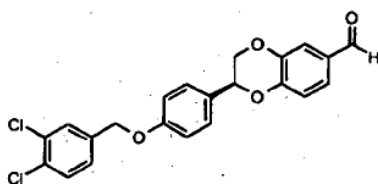


25 El 3-((S)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-hidroxi-etoxi)-4-fluoro-benzonitrilo (28.9 g) se disolvió en 30 mL de NMP seco y 270 mL de dimetil éter de dietilen glicol seco bajo nitrógeno, y se calentó a  $142$  °C como temperatura interna. Una suspensión de hidruro de sodio (2.676 g de NaH al 60% en aceite mineral) en 6 mL de NMP seco y 54 mL de dimetil éter de dietilen glicol seco, se agregó de golpe a través de una cánula mientras se agitaba. Después de 15 min, la reacción se removió de la calefacción y se enfrió 5 min, luego se vertió en hielo/1 l de EtOAc/0.5 l de HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM a 1:1 DCM/EtOAc) para proporcionar 31 g de sólido parcialmente purificado que entonces se cristalizó a partir de reflujo 3:1 MeOH/DCM, para dar 15 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 20 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.23 (d, 1H) 7.19 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 5.12 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.03 (m, 1H).

30

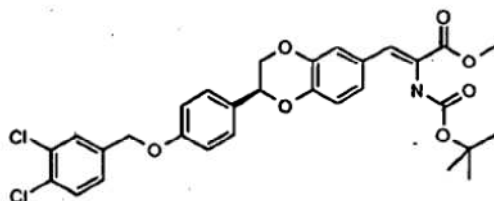
(S)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído

35



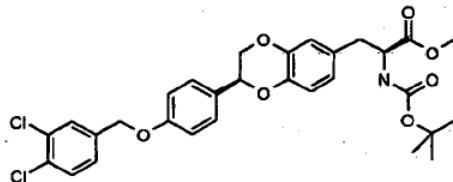
- 5 El (S)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbonitrilo (15 g) se disolvió en 0.5 L de tolueno seco y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se agregaron 72.8 mL de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno durante 10 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se extinguió por la adición lenta de 24 mL de HOAc. La mezcla se dividió entre 1 l de agua y 0.5 l de EtOAc, y la capa orgánica se lavó con 0.5 l de agua dos veces, se secó sobre salmuera y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM a 9:1 DCM/EtOAc) para dar 10.94 g del producto deseado después de secar bajo vacío. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.79 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.98 (m, 1H).

- 10 Metil éster de ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-acrílico



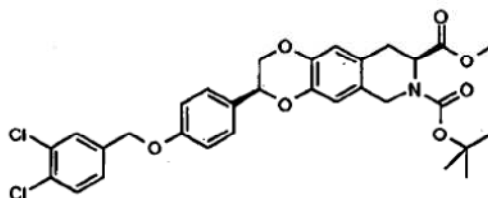
- 15 El (S)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (9.9 g) se disolvió en 80 mL de DCM seco bajo nitrógeno a ta y se agregaron 7.2 mL de DBU (7.33 g) por jeringa. Se agregaron 7.44 g de trimetil éster de Boc-fosfonoglicina en 40 mL de DCM seco por jeringa de golpe, y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. Entonces se diluyó con 0.5 l cada uno de DCM y agua, y se extrajo, y la capa orgánica se secó con salmuera y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cristalización a partir de EtOAc/hexanos para dar 12 g del producto deseado después de secar bajo vacío. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).
- 20

Metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico



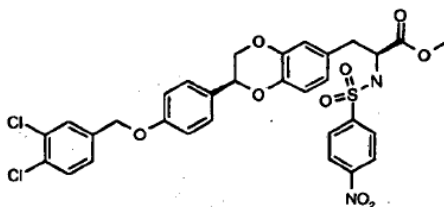
- 25 El metil éster de ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-acrílico (12 g) en 1.2 l de EtOAc se desgasificó por vacío y se limpió con gas hidrógeno tres veces, luego se agregaron 1629 mg de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometanosulfonato. La mezcla entonces se desgasificó y se limpió con hidrógeno tres veces nuevamente, y se agitó vigorosamente al hacer pasar hidrógeno hacia la reacción a través de un tubo de dispersión de gas durante 24 h. El solvente entonces se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos a 7:3 hexanos/EtOAc) para dar 10.3 g después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 7.73 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51–7.49 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.87–6.80 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.08–2.84 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).
- 30

7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (3*S*,8*S*)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



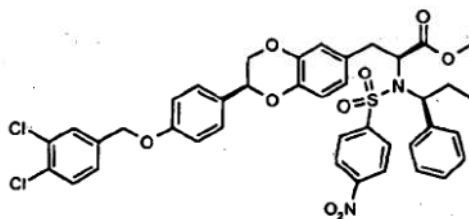
- 5 El metil éster de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico (4.9 g) se disolvió en 200 mL de DCM seco y se agitó en un baño a 0 °C. Se agregaron 100 mL de HCL 4 N en dioxano y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se evaporó a partir de dietil éter 4 veces. Se disolvieron 4 g del residuo en 250 mL de dioxano seco y se agregaron 462 mg de paraformaldehído mientras se agitaba. Entonces se agregaron 62.5 mL de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó 1.5 h. Los solventes entonces se evaporaron y el residuo se disolvió en 250 mL de EtOAc y 250 mL de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se agregaron 4.2 g de di-*t*-butil dicarbonato y se agitó 18 h a ta. Las capas entonces se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 7:3 hexanos/EtOAc) para dar 3.25 g después de secar bajo vacío. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona d<sub>6</sub>): 7.72(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.51-7.42(m, 3H), 7.12-7.07(m, 2H), 6.80-6.70(m, 2H), 5.20(s, 2H), 5.13-5.07(m, 1H), 5.02 y 4.76(m, 1H), 4.66-4.52(dd, 1H), 4.42(d, 1H), 4.36-4.30(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.64 y 3.60(s, 3H), 3.18-3.00(m, 2H), 1.49 y 1.43(s, 9H).

Metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico

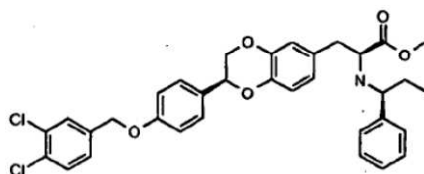


- 20 El metil éster de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico (1 g) se disolvió en 20 mL de DCM seco y se agregaron 6.4 mL de HCl 4 N/dioxano mientras se agitaba a ta. Después de agitar 3 h, los solventes se evaporaron y el residuo se evaporó nuevamente a partir de DCM y tolueno. El residuo entonces se disolvió en 20 mL de EtOAc y 20 mL de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se agregaron 414 mg de cloruro de *p*-nitrobenzenosulfonilo. Después de agitar a ta por 1.5 h, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, luego con salmuera, luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 7:3 hexanos/EtOAc) para dar 1.06 g del producto deseado después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 8.33 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 6.69-6.61 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.76 (m, 1H).

Metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[(4-nitro-bencenosulfonil)-((S)-1-fenil-propil)-amino]-propiónico



- 5 El metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico (1.6 g) se disolvió en 4 mL de THF seco y 1247 mg de trifetilfosfina, y se agregaron 650  $\mu$ l de (R)-(+)-1-fenil-1-propanol. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, entonces se agregaron 933  $\mu$ l de DIAD durante 2 min. La reacción se agitó a ta durante 5 h, y entonces se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar 1.8 g del producto deseado después de secar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, acetona- $d_6$ ): 8.35(m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.29 (m, 5H), 7.10 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 0.77 (t, 3H).
- 10 Metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico



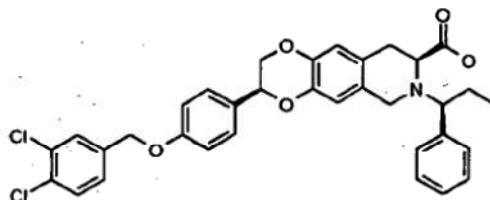
- 15 El metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[(4-nitro-bencenosulfonil)-((S)-1-fenil-propil)-amino]-propiónico (1.8 g) se disolvió en 30 mL de DMF seco, luego se agregaron 505  $\mu$ l (670 mg) de ácido mercaptoacético y 2.6 mL (2.6 g) de DBU a ta. La reacción se agitó durante 3 h, luego se dividió entre  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y dietil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, agua y salmuera, luego se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar 893 mg del producto deseado después de secar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, acetona- $d_6$ ): 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.27-7.15 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.69-1.48 (m, 2H), 0.78 (t, 3H).
- 20 Metil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico

- 25 El metil éster del ácido (S)-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico (893 mg) se disolvió en 80 mL de dioxano seco y 133 mg de paraformaldehído, y se agregaron 20 mL de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó por 12 h a ta, luego 66 mg más de paraformaldehído se agregaron mientras se agitaba a ta. Después de 3 h se agregó  $\text{NaHCO}_3$  acuoso hasta que se alcanzó un pH de 7, luego la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar 872 mg del producto deseado después de secar.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, acetona- $d_6$ ): 7.72 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.10 (m, 2H), 6.67 (s, 15 1H), 6.60 (s, 1H), 5.20 (s, 2H),
- 30

5.09 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.96–2.78 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 0.65 (t, 3H).

Ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico

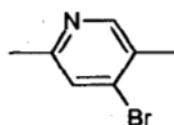
5



10 El metil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (872 mg) se disolvió en 24 mL de THF y 20 mL de MeOH, y se agregaron 591 mg de LiOH. El matraz se limpió con nitrógeno y se colocó bajo un globo de nitrógeno, y se agitó a 0 °C. Luego se agregaron 12 mL de agua en porciones mientras se agitaba, y entonces la reacción se agitó a ta por 15 h. Se agregaron 119 mg de LiOH y 6 mL de agua a la reacción y la agitación continuó durante 2 h. Se agregaron 4 mL de agua y la agitación continuó durante 30 min, entonces se agregaron 2 mL de agua. Después de 1.5 h, el pH se ajustó a 7 con ácido cítrico acuoso al 2% p/v, y la reacción se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, para dar 820 mg del compuesto deseado después de secar.

15 LCMS: m/z 605 (M+1).

4-Bromo-2,5-dimetil-piridina



20 *Etapa 1. Formación de N-óxidos.* Se calentaron 5 g de 2,5-dimetil-piridina y 8.8 g de urea-aducto de peróxido de hidrógeno en conjunto a 85 °C. La mezcla se fundió y se agitó durante 18 h a 85 °C. Entonces se enfrió a ta y se recogió en agua-EtOAc y las capas se separaron. El producto que contenía la capa acuosa se trató con NaCl sólido y se concentró bajo presión reducida, y se extrajo nuevamente varias veces con EtOAc. La solución orgánica extraída nuevamente se concentró y el producto se cristalizó. Tres grupos se colectaron por filtración para un total de 3.73 g de 1 óxido de 2,5-dimetil-piridina. LCMS (m/z) 124.

25 La formación de N-óxidos también se realizó bajo las condiciones siguientes. A una solución de 6,7-dihidro-5H-[1]pirindina en DCM a 0 °C se agregó ácido peracético (3 mL, 32% en AcOH), y la reacción se dejó llegar lentamente a ta y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> ac, salmuera, entonces se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para proveer el 1-óxido de 6,7-dihidro-5H-[1]pirindina deseado (0.6 g). LCMS (m/z): 136.

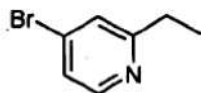
30 *Etapa 2. Nitración.* Se agregaron 3.58 g de 1-óxido de 2,5-dimetil-piridina a una mezcla en agitación de 8.25 mL de HNO<sub>3</sub> concentrado y 10.5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente a 105 °C durante 3.5 h y se mantuvo durante 2 h. Entonces se enfrió a ta, se diluyó con 2 volúmenes de agua y se filtró. El filtrado se extrajo varias veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El producto se cristalizó y tres grupos se colectaron para un total de 3.6 g de 1-óxido de 2,5-dimetil-4-nitro-piridina. LCMS (m/z) 169.

40 *Etapa 3. Bromación.* A una solución de 1.65 g de 1-óxido de 2,5-dimetil-4-nitro-piridina en 50 mL de EtOAc seco, se agregaron 11,1 mL de PBr<sub>3</sub> a ta. La mezcla se calentó a reflujo durante 0.5 h. El reflujo continuó durante 3 h, entonces se enfrió a ta y se vertió en hielo y EtOAc. La mezcla resultante se llevó a pH 10 con la adición de gránulos de NaOH y las capas se separaron. Una extracción adicional con EtOAc se combinó con la primera, y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (hexanos-EtOAc) para proporcionar 4-bromo-2,5-dimetil-piridina (248 mg). LCMS (m/z) 186.



Un procedimiento semejante se utilizó para preparar 4-bromo-2,3-dimetil-piridina y 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]pirindina.

4-Bromo-2-etil-piridina



5

A una suspensión de 4-bromopiridina (970 mg) en 17 mL de THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se agregó bromuro de etilmagnesio en 3.3 mL de éter. Después de agitar durante 10 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se agregó fenil cloroformiato por goteo. La mezcla se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente, y se extinguió con solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 20%. Se agregó éter (10 mL) y la capa orgánica se lavó con porciones de 10 mL de agua, HCl al 10%, agua y salmuera. Después de secar ( $\text{MgSO}_4$ ), la solución se concentró para dar dihidropiridina sin purificar, que se disolvió en tolueno seco. A esta solución, a temperatura ambiente, se agregó por goteo o-cloranilo en ácido acético glacial. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se enfrió, y se alcalinizó con NaOH al 10%. La mezcla se agitó durante 15 min y se filtró a través de Celite. La capa orgánica oscura se lavó con agua y entonces se extrajo con 3 X 20 mL de HCl al 10%. Los extractos ácidos se enfriaron, se alcalinizaron con NaOH al 20%, y se extrajeron con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentraron para proveer el producto sin purificar (260 mg) como un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 4-bromo-2-etil-piridina.

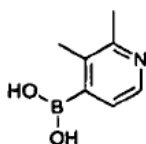
10

15

Un procedimiento semejante se utilizó para preparar 4-bromo-2-isopropil-piridina y 4-bromo-2-propil-piridina.

Ácido 2,3-dimetilpiridin-4-borónico

20

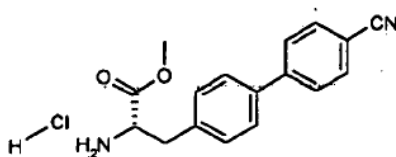


25

30

Una solución de 4-bromo-2,3-dimetil-piridina (1.38 g) y triisopropil borato (2.05 mL) en 4 mL de THF seco y 14 mL de tolueno seco se agitó en un baño de hielo seco-acetona a una temperatura interna de  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y 3.56 mL de n-BuLi en hexanos se agregaron por goteo durante 0.5 h. La agitación continuó a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h adicionales, entonces el baño se removió y la mezcla se dejó calentar a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se extinguió por la adición de 10 mL de HCl 2 M, entonces se dejó calentar a ta y se diluyó con más THF. Se agregó NaOH 5 M hasta que la mezcla alcanzó un pH de 7, las capas se formaron y la capa orgánica se colectó. Se realizaron varias extracciones más con THF y los extractos orgánicos combinados se secaron con salmuera y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron bajo presión reducida. El producto se cristalizó y dos grupos se colectaron, para un total de 304 mg de ácido 2,3-dimetilpiridin-4-borónico. LCMS ( $m/z$ ) 153.

Metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico -clorhidrato



35

*Etapa 1. Esterificación.* A una solución de ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico en DMF (50 mL) se agregó DIEA y yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1N y carbonato de sodio al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y

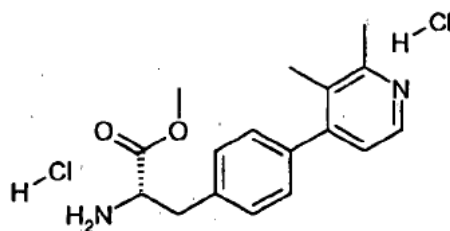
se concentró. El metil éster de ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (25.1 g) se utilizó sin purificación adicional. LCMS ( $m/z$ ) 359.

*Etapa 2. Acoplamiento de Suzuki.* A una solución de metil éster de ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico en tolueno (250 mL) se agregó ácido 4- cianobencenoborónico, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 N (105 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. Después de la terminación de la reacción, la capa acuosa se drenó. La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto sin purificar. El residuo entonces se purificó por cromatografía de columna (hexanos-EtOAc) para proporcionar metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (18.2 g). LCMS ( $m/z$ ) 382.

*Etapa 3. Remoción de carbamato de ter-butilo.* El metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (18.1 g) se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (16.2 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>): 8.71 (bs, 3H), 7.90 (m, 4H), 7.73 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 4.31 (t, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.16 (m, 2H)

Un procedimiento semejante se utilizó para preparar metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato, metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato, metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-piridin-4-il-fenil)-propiónico; bis-clorhidrato, metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato, metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato, clorhidrato de metil éster de ácido (R)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico, diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4-piridin-3-il-fenil)-propiónico, diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(3'-metil-bifenil-4-il)-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-metoxi-piridin-4-il)-fenil]-propiónico, clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-hidroxi-piridin-4-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(3-metil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,6-difluoro-piridin-4-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(3-fluoro-piridin-4-il)-fenil]-propiónico, clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-3'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(3-metoxi-piridin-4-il)-fenil]-propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-propiónico, y bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-propiónico.

Diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico



*Etapa 1.* A una solución de metil éster de ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (10.74 g) en DMF (200 mL) se agregó bis (pinacolato) diboro (15.24 g), KOAc (8.82 g), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (2.45 g). La mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó bajo nitrógeno a 75 °C durante 3 h. Entonces se enfrió a ta y se vertió en agua-EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (hexanos-EtOAc) para proporcionar metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propiónico (10.26 g). LCMS ( $m/z$ ) 407.

*Etapa 2. Acoplamiento de Suzuki.* A una mezcla de metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propiónico (8.22 g) en 140 mL de tolueno y 40 mL de agua, se agregó 4-bromo-2,3-dimetil-piridina (6.77 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.5 g) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. La mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó bajo nitrógeno a 80 °C durante 18 h. La mezcla entonces se enfrió a ta y se vertió en agua-EtOAc. La capa

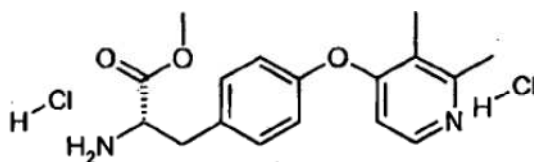
orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (hexanos–EtOAc) para proporcionar metil éster de ácido (S)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–[4–(2,3–dimetil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico (4.5 g). LCMS (*m/z*) 386.

5 *Etapla 3. Remoción de carbamato de t–butilo.* El metil éster de ácido (S)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–[4–(2,3–dimetil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico (4.5 g) se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar diclorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2,3–dimetil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico (4.2 g). LCMS (*m/z*) 286.

10 Un procedimiento semejante se utilizó para preparar diclorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–(4–piridazin–4–il–fenil)–propiónico, diclorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–(4–pirimidin–4–il–fenil)–propiónico, diclorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2,6–dimetil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico, diclorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2,3–dimetil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico, diclorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2,5–dimetil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2–metil–2H–10–pirazol–3–il)–fenil]–propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–fenil]–propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2–hidroximetil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2–etil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2–amino–piridin–4–il)–fenil]–propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2–isopropil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2–amino–pirimidin–5–il)–fenil]–propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2–propil–piridin–4–il)–fenil]–propiónico, bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–(4–quinolin–4–il–fenil)–propiónico, clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2,5–dimetil–2H–pirazol–3–il)–fenil]–propiónico y bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(6,7–dihidro–5H–[1]pirindin–4–il)–fenil]–propiónico.

25 Los derivados de bifenilalanina también pueden prepararse siguiendo condiciones alternativas para el acoplamiento de Suzuki. A una solución de metil éster de ácido (S)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–[4–(4,4,5,5–tetrametil–[1,3,2]dioxaborolan–2–il)–fenil]–propiónico en 2.7 mL de dioxano se agregó haluro de heteroarilo, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.01 mmol), y PCy<sub>3</sub> (0.024 mmol). Se agregó 25 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso (1.27 M, 1.33 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 18 horas bajo nitrógeno. El desarrollo acuoso y la purificación cromatográfica, como antes, proporcionó el producto en un rendimiento semejante.

30 Metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2,3–dimetil–piridin–4–iloxi)–fenil]–propiónico



35 *Etapla 1.* Una mezcla de 304 mg de metil éster de ácido (S)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–(4–hidroxi–fenil)–propiónico, 314 mg de ácido 2,3–dimetilpiridin–4–borónico, 374 mg de acetato cúprico y 2 gramos de cribas moleculares en polvo de 4 Å en 50 mL de DCM seco y 0.75 mL de TEA, se agitó vigorosamente a ta bajo una atmósfera de O<sub>2</sub> durante 40 h. La mezcla entonces se vertió en agua–EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (DCM–EtOAc) para proporcionar metil éster de ácido (S)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–[4–(2,3–dimetil–piridin–4–iloxi)–fenil]–propiónico (18 mg). LCMS (*m/z*) 401.

40 *Etapla 2. Remoción de carbamato de t–butilo.* El metil éster de ácido (S)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–[4–(2,3–dimetil–piridin–4–iloxi)–fenil]–propiónico (18 mg) se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2,3–dimetil–piridin–4–iloxi)–fenil]–propiónico (16 mg). LCMS (*m/z*) 301.

45 Un procedimiento semejante se utilizó para preparar diclorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(piridin–4–iloxi)–fenil]–propiónico, diclorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(piridin–3–iloxi)–fenil]–propiónico y diclorhidrato de metil éster de ácido (S)–2–amino–3–[4–(2–metil–piridin–4–iloxi)–fenil]–propiónico.

Metil éster de ácido (S)–2–benciloxicarbonilamino–3–(4–hidroxi–fenil)–2–metil–propiónico:

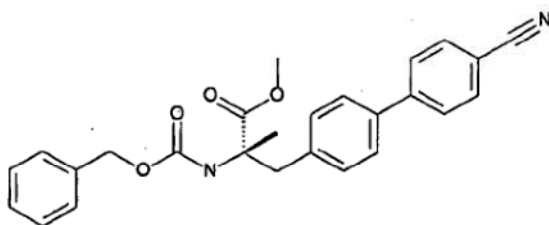
A una solución de ácido (S)–2–amino–3–(4–hidroxi–fenil)–2–metil–propiónico (976 mg) en metanol (50 mL) se agregó HCl 4N en dioxano (1.88 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. Después de la terminación de la esterificación, el metanol se evaporó y el residuo se utilizó como tal para la siguiente etapa.

5 A una suspensión de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico en acetato de etilo (25 mL) se agregó una solución de NaHCO<sub>3</sub> 1N (12.5 mL) y la mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente para la adición de cloroformiato de bencilo puro (1.01 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional; la TLC y análisis de LCMS mostraron que la reacción estaba completa. La mezcla se dividió y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto sin purificar se utilizó directamente en la reacción subsecuente sin purificación.

Metil éster de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-2-metil-3-(4-trifluoro-metanosulfonilo-fenil)-propiónico

10 A una solución a 0° de metil éster de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico sin purificar (440 mg) en DCM seco (13 mL) se agregó piridina seca (1.5 eq.) seguida por anhídrido triflico (1.2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora adicional, punto en el cual el material de inicio ya no fue visible por TLC o LCMS. La mezcla se extinguió con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se dividió y la fase acuosa se desechó. El producto sin purificar en DCM se lavó con agua (1 x 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un aceite marrón. El triflato producto sin purificar se utilizó como tal sin purificación adicional.

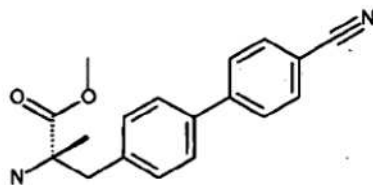
15 Metil éster de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico



20 En un matraz de tres cuellos, equipado con condensador de reflujo, se tomó el triflato sin purificar (609 mg), ácido 4-ciano-fenil borónico (226 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (350 mg), agua (1.41 mL) y totone (5 mL). La mezcla se agitó y desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 45 minutos antes de agregar Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg). La solución se desgasificó durante 20 minutos adicionales. La mezcla se calentó, bajo nitrógeno, a 85 °C durante 6 h. La reacción continuó hasta que el triflato ya no se detectara por TLC (50% de EtOAc/hexanos, carbón PMA) o por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió. El producto sin purificar en tolueno se concentró y purificó por cromatografía instantánea (7:3 hexano-EtOAc) para conseguir un sólido (488 mg). LCMS (m/z): 429. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.72 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.39 (m, 7H), 7.06 (d, 2H), 5.52 (bs, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 3.78 (s, 3 H), 3.52 (m, 2H), 3.23 (d, 2H), 1.68 (s, 3 H).

25

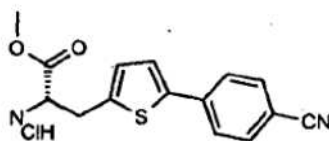
Metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico



30 El éster purificado del aminoácido, protegido por cbz, (475 mg) se disolvió en ciclohexeno (0.23 mL) y etanol (10 mL). A esta solución se agregó Pd/C (48 mg) y la mezcla se desgasificó durante 30 minutos. La mezcla se calentó a reflujo (74-75 °C) durante 4-6 horas, punto en el cual el material de inicio ya no se detectó. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite, y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (gradiente de elución con 5-50% de acetato de etilo en hexanos), lo que proporcionó el producto purificado como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.72 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 3.73 (s, 3 H), 3.18 (d, 1H), 2.86 (d, 1H), 1.7 (bs, 2H), 1.42 (s, 3 H).

35

Clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[5-(4-ciano-fenil)-tiofen-2-il]-propiónico



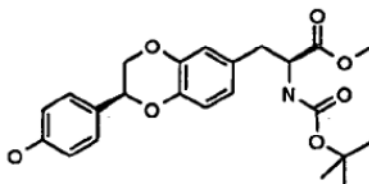
5 *Etapa 1. Esterificación.* A una solución de ácido (S)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico en DMF (50 mL) se agregó DIEA y yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1N y carbonato de sodio al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar metil éster de ácido (S)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico. Este producto se utilizó sin purificación adicional.

10 *Etapa 2. Acoplamiento de Suzuki.* A una solución de metil éster de ácido (S)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico en tolueno (10 mL) se agregó ácido 4-cianobencenoborónico, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 N (4 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. Después de la terminación de la reacción, la capa acuosa se drenó. La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto sin purificar. El residuo entonces se purificó por cromatografía de columna (hexanos-EtOAc) para proporcionar metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[5-(4-ciano-fenil)-tiofen-2-il]-propiónico.

15 *Etapa 3. Remoción de carbamato de t-butilo.* El metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[5-(4-ciano-fenil)-tiofen-2-il]-propiónico se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[5-(4-ciano-fenil)-tiofen-2-il]-propiónico. LCMS (m/z) 288.

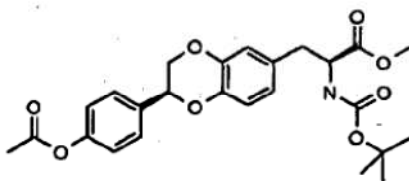
Metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[(S)-2-(4-hidroxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-propiónico

20



25 El metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[(S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-propiónico (310 mg), se sometió a hidrogenación al utilizar Pd sobre carbono al 10% (150 mg) en metanol (20 mL), acetato de etilo (10 mL) y TEA (1 mL), como se describe en el Procedimiento General Q, para proveer metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[(S)-2-(4-hidroxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-propiónico (240 mg). LCMS (m/z): 431.

Metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico



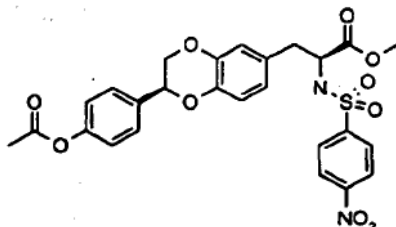
30

A una solución de metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[(S)-2-(4-hidroxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-propiónico (240 mg) en DCM (10 mL) se agregó piridina a 0°C. A esta mezcla se agregó anhídrido acético. La mezcla se agitó durante 2-3 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se diluyó

con DCM (50 mL) y se lavó con agua, solución de HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó y concentró para conseguir el producto deseado como un sólido blanco (208 mg). LCMS (m/z): 473

Metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico

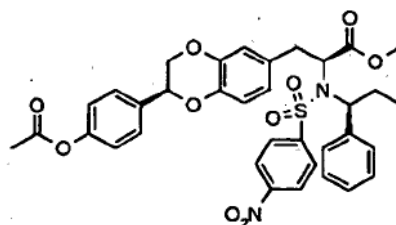
5



10 El metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (208 mg) se convirtió a la sal de HCl del metil éster del ácido (S)-3-[(S)-2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-amino-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General C. Este intermediario se hizo reaccionar además con cloruro de 4- nitrobencenosulfonilo como se describe en el Procedimiento General F para proporcionar metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico (230 mg). LCMS (m/z): 558.

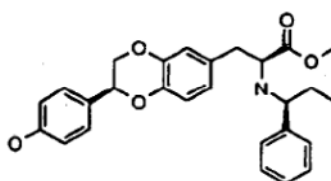
Metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-Acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-[(4-nitro-bencenosulfonil)-((S)-1-fenil-propil)-amino]-propiónico

15 (S)-3-[(S)-2-(4-Acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-yl]-2-[(4-nitro-benzenesulfonil)-((S)-1-phenylpropilo)- amino]-propiónico acid methyl ester



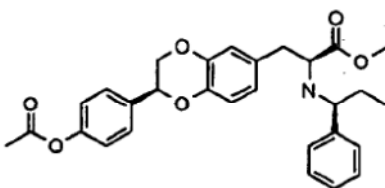
20 El metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-(4- nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico (230 mg) se disolvió en 4 mL de THF seco y 262 mg de trifetilfosfina, y se agregaron 136 mg de (R)-(+)-1-fenil-1-propanol. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, entonces se agregaron 200 µl de DIAD durante 2 min. La reacción se agitó a ta durante 5 h, y entonces se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar 270 mg del producto deseado. LCMS (m/z): 676.

25 Metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-hidroxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2- ((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico



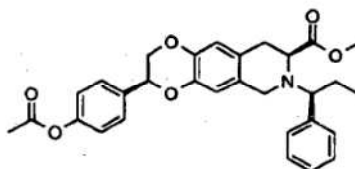
- 5 El metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-[(4-nitro-bencenosulfonil)-((S)-1-fenil-propil)-amino]-propiónico (230 mg) se disolvió en 3 mL de DMF seco, luego se agregó ácido mercaptoacético y DBU a ta La reacción se agitó durante la noche y luego se dividió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y dietil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera, luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar 120 mg del producto deseado. LCMS (m/z): 449.

Metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico



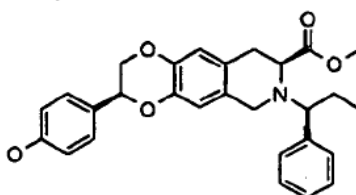
- 10 A una solución de metil éster de ácido (S)-3-[(S)-2-(4-hidroxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico (120 mg) en DCM (3 mL) se agregó piridina a 0°C. A esta mezcla se agregó anhídrido acético. La mezcla se agitó durante 2-3 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua, solución de HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó y concentró para conseguir el producto deseado como un sólido blanco (110 mg). LCMS (m/z): 491.

Metil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-acetoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico



- 20 El metil éster del ácido (S)-3-[(S)-2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico (110 mg) se disolvió en 32 mL de dioxano seco y 20 mg de paraformaldehído, y se agregaron 8 mL de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó por 48 h a ta. Se agregó NaHCO<sub>3</sub> hasta que se alcanzó un pH de 7, luego la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar 120 mg del producto deseado. LCMS (m/z): 503.

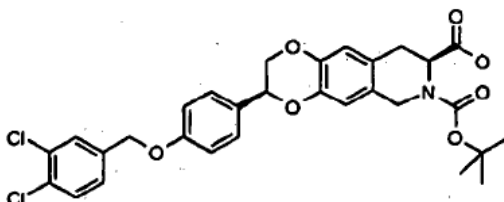
Metil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-hidroxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico



- 30 El metil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-acetoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (120 mg) se disolvió en metanol (5 mL) A esta solución se agregó NaHCO<sub>3</sub> (400 mg).

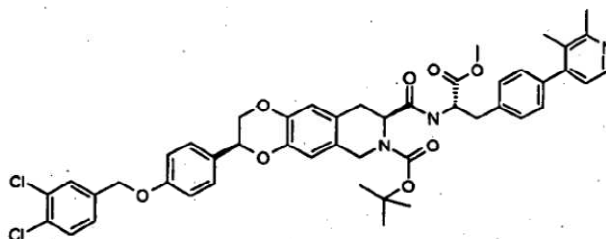
La mezcla se agitó a ta durante 2–3 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y concentró para conseguir el producto deseado como un sólido blanco (110 mg). LCMS (m/z): 461.

5 7-ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro- 6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



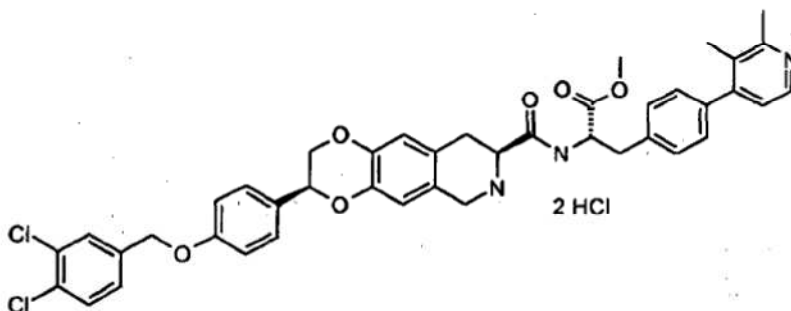
10 El 7-ter-Butil éster 8-metil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (0.40 g) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar 7-ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (0.34 g). LCMS (m/z): 587.

ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico



15 El 7-ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H- [1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (0.33 g) se acopló con bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.20 g) de acuerdo con el Procedimiento General L para proporcionar ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (0.30 g). LCMS (m/z): 853.

Bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

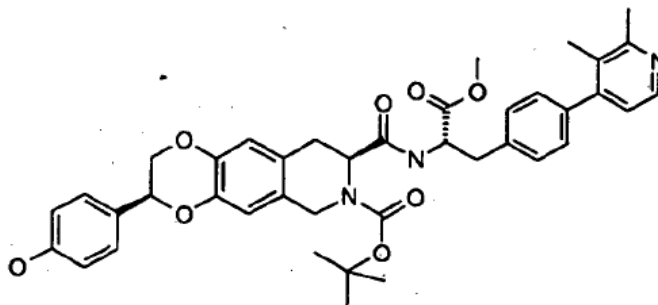


25



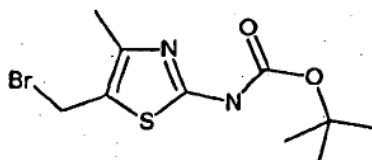
El *ter*-butil éster del ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (0.30 g) se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.288 g). LCMS (m/z): 753.

*ter*-Butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico



- 10 El *ter*-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (1.0 g) se disolvió en EtOAc (4.0 mL), MeOH (12.0 mL), NEt<sub>3</sub> (0.236 g), se agregó seguido por una cantidad catalítica de 10% de paladio sobre carbón activado (húmedo) Después de desgasificar, se introdujo hidrógeno a través de un globo; la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.0 hora. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de celite, y el residuo filtrado a través de celite se lavó tres veces con acetato de etilo, y los filtrados se combinaron. El solvente entonces se removió *in vacuo*, y se secó bajo vacío para conseguir 0.81 g del compuesto del título. LCMS (m/z): 695.

*ter*-Butil éster de ácido (5-bromometil-4-metil-tiazol-2-il)-carbámico

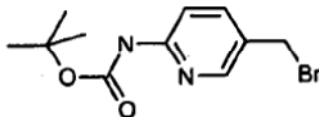


- 20 El ácido 2-*ter*-butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (0.52 g) se disolvió en THF:MeOH (2:1, 10 mL) y 2 eq de TMSCHN<sub>2</sub> (2 M sln en hex) se agregaron a TA y se agitó durante 6 h. Todo volátil se removió en vacío por evaporador giratorio y el residuo se secó en vacío para dar el metil éster de ácido 2-*ter* butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (0.52 g). Este se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.83 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.54 (s, 9H). El metil éster de ácido 2-*ter*-butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (0.5 g) se disolvió en THF anhidro (7 mL) y se enfrió a 0 °C, y se agregó 1 eq de hidruro de aluminio y litio (solución 2 M en THF), y se agitó por 1 h. La reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 6 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se extinguió con una cantidad min de sol. de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sat. El sólido blanco se filtró y se lavó con acetato de etilo (5 mL), el filtrado se concentró por evaporador giratorio y el residuo se secó en vacío para dar *ter*-butil éster de ácido (5-hidroxi-metil-4-metil-tiazol-2-il)-carbámico (0.4 g). Este se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) 4.6 (s, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.5 (s, 9H).

- 35 El *ter*-Butil éster de ácido (5-hidroxi-metil-4-metil-tiazol-2-il)-carbámico (0.3 g) y 1 g de poliestireno de trifenilfosfina (1.2 mmol/g) se tomaron en diclorometano anhidro (6 mL) y se enfriaron a 0 °C, y se agregó tetrabromuro de carbono (0.4 g). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y a temperatura ambiente durante 2 h. La resina se filtró y se lavó con 5 mL de diclorometano, el filtrado se concentró y se secó en vacío para dar *ter*-butil

éster de ácido (5-bromometil-4-metil-tiazol-2-il)-carbámico (0.3 g). Este se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, Acetona- $d_6$ ) 4.9 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

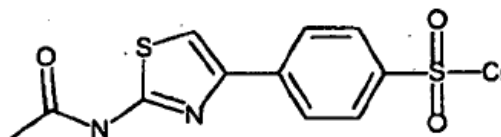
*ter*-Butil éster de ácido (5-bromometil-piridin-2-il)-carbámico



5

El *ter*-butil éster de ácido (5-hidroximetil-piridin-2-il)-carbámico (0.1 g) se convirtió a *ter*-butil éster de ácido (5-bromometil-piridin-2-il)-carbámico (0.11 g) de acuerdo con el Procedimiento General X.

Cloruro de 4-(2-acetilamino-tiazol-4-il)-bencenosulfonilo

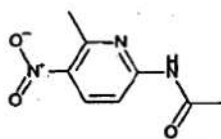


10

Se agregó *N*-(4-fenil-tiazol-2-il)-acetamida a ácido clorosulfónico (5 eq) a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h y se vertió con cuidado en hielo. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar cloruro de 4-(2-acetilamino-tiazol-4-il)-bencenosulfonilo. Caracterizado por derivatización como *N*-[4-(4-isobutilsulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida,  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.08 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 2.66 (d, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 0.87 (d, 6H). LCMS ( $m/z$ ): 354.

15

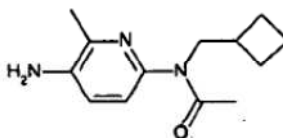
*N*-(6-Metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetamida



20

La 6-metil-5-nitro-piridin-2-ilamina (1.0 g) se trató con anhídrido acético de acuerdo con el Procedimiento General Y para dar *N*-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetamida (1.2 g).

*N*-(5-Amino-6-metil-piridin-2-il)-*N*-ciclobutilmetil-acetamida



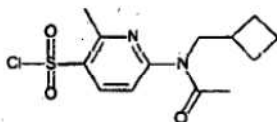
25

La *N*-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetamida (0.5 g) se recogió en 5 mL de DMF anhidro. 3 eq de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 3 eq de bromometil-ciclobutano se agregaron y calentaron a 80 °C durante 24 h. Se agregó agua a la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

El solvente se concentró y el residuo se purificó sobre sílice para dar *N*-ciclobutilmetil-*N*-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetamida. LCMS (*m/z*): 264.

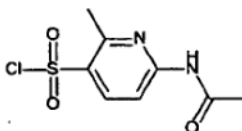
Este se sometió a hidrogenación de acuerdo con el Procedimiento General dar *N*-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-*N*-ciclobutilmetil-acetamida. LCMS (*m/z*): 234.

- 5 Cloruro de 6-(acetil-ciclobutilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonilo



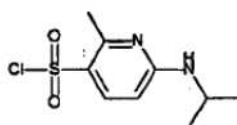
- 10 La *N*-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-*N*-ciclobutilmetil-acetamida (0.23 g) se convirtió a cloruro de 6-(acetil-ciclobutilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General AA (0.18 g). LCMS (*m/z*): 317.

Cloruro de 6-acetilamino-2-metil-piridin-3-sulfonilo



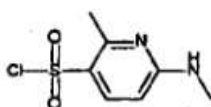
- 15 La *N*-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetamida (1.2 g) se redujo a *N*-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-acetamida (0.9 g) de acuerdo con el Procedimiento General Z. LCMS (*m/z*): 166. Esto se convirtió a cloruro de 6-acetilamino-2-metil-piridin-3-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General AA. LCMS (*m/z*): 248.

Cloruro de 6-isopropilamino-2-metil-piridin-3-sulfonilo



- 20 La 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina (0.5 g) se trató con isopropilamina de acuerdo con el Procedimiento General U para dar isopropil-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina. LCMS (*m/z*): 196. Esto se redujo bajo una atmósfera de hidrógeno de acuerdo con el Procedimiento General Z para dar *N*\*(2)\*-isopropil-6-metil-piridin-2,5-diamina (0.35 g). LCMS (*m/z*): 166. Esto se convirtió a cloruro de 6-isopropilamino-2-metil-piridin-3-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General AA.

- 25 Cloruro de 2-metil-6-metilamino-piridin-3-sulfonilo

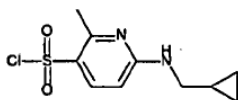


La 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina (0.6g) se trató con metil amina de acuerdo con el Procedimiento General U para dar el metil-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina. LCMS (*m/z*): 168. Esto se redujo bajo una atmósfera de

hidrógeno de acuerdo con el Procedimiento General Z para dar 6,N<sup>2</sup>\*-dimetil-piridin-2,5-diamina (0.35 g). LCMS (*m/z*): 138. Esto se convirtió a cloruro de 2-metil-6-metilamino-piridin-3-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General AA.

Cloruro de 6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonilo

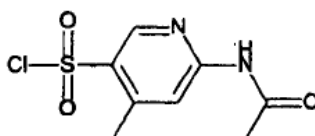
5



La 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina (0.5 g) se trató con ciclopropil-metil amina de acuerdo con el Procedimiento General U para dar el metil-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina. LCMS (*m/z*): 208. Esto se redujo bajo una atmósfera de hidrógeno de acuerdo con el Procedimiento General Z para dar N<sup>2</sup>\*-ciclopropilmetil-6-metil-piridin-2,5-diamina (0.35 g). LCMS (*m/z*): 178. Esto se convirtió a cloruro de 6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General AA. LCMS (*m/z*): 261.

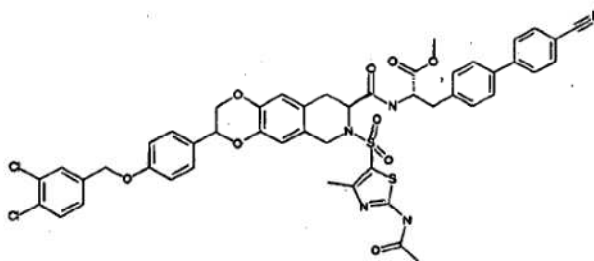
10

Cloruro de 6-acetilamino-4-metil-piridin-3-sulfonilo



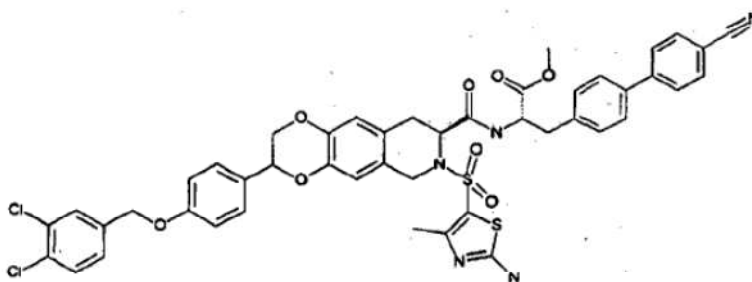
15 La 4-metil-5-nitro-piridin-2-ilamina (1.0 g) se trató con anhídrido acético de acuerdo con el Procedimiento General Y para dar N-(4-metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetamida (1.1g). LCMS (*m/z*): 196. La N-(4-metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetamida (0.5 g) se redujo bajo una atmósfera de hidrógeno de acuerdo con el Procedimiento General Z para dar N-(5-amino-4-metil-piridin-2-il)-acetamida (0.4 g). LCMS (*m/z*): 166. Esto se convirtió a cloruro de 6-acetilamino-4-metil-piridin-3-sulfonilo (0.35 g) de acuerdo con el Procedimiento General AA. LCMS (*m/z*): 249.

20 Metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



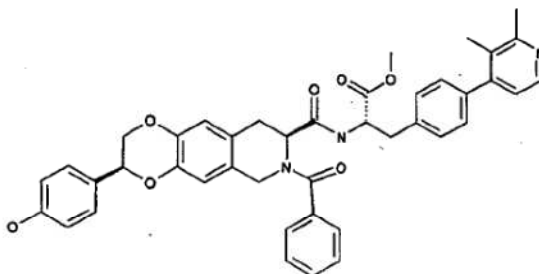
25 El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (748 mg) se disolvió en DCM seco (5 mL). A esta solución se agregó el cloruro de tiazolsulfonilo (318 mg), piridina (260 µl) y DMAP (10 mg). La mezcla se agitó durante 12-14 h. Con la conversión completa, la mezcla se concentró a sequedad. DCM recién preparado (5 mL) se agregó y la solución se evaporó a sequedad. El sólido se purificó por columna, sílice, DCM-EtOAc (90/10-80/20) para dar el producto deseado como un sólido blanco (775 mg). LCMS (*m/z*) 969.

30 Metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



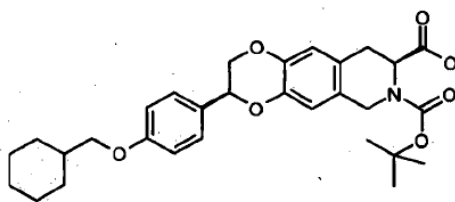
5 El metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (483 mg) se suspendió en metanol seco (3 mL). A esta solución se agregó HCl 4N en dioxano. La mezcla se calentó a 63 °C durante 3-4 horas. Con la conversión completa, la mezcla se concentró a sequedad. El sólido se disolvió nuevamente en 10 mL de DCM y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a un pH de 8. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y se concentró para obtener un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía de columna (sílice, DCM-EtOAc, 90/1-60/40) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (393 mg). LCMS (m/z) 926.

10 Metil éster del ácido (S)-2-[(3S,8S)-7-benzoil-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico



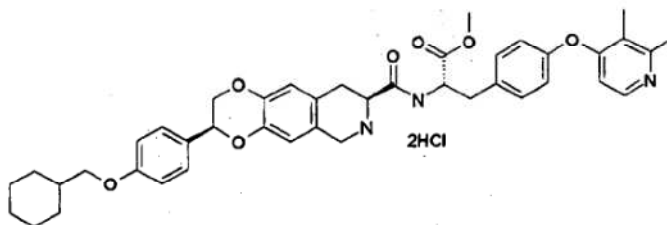
15 El metil éster del ácido (S)-3-[2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-ter-butoxicarbonil-amino-propiónico se convirtió a la sal de HCl del metil éster del ácido (S)-3-[2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-amino-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General C. Este intermediario (450 mg) se disolvió en dioxano (32 mL) y TFA (8 mL). A esta solución se agregó paraformaldehído (60 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se neutralizó a un pH de 7 al utilizar NaHCO<sub>3</sub> y se lavó con agua y salmuera, y entonces se secó para conseguir un aceite. El aceite se recogió en EtOAc recién preparado (200 mL) y se agregó cloruro de benzoilo y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (20 mL). La mezcla se agitó durante 2-3 horas y la capa orgánica se separó, lavó, secó, concentró y purificó (sílice; hexanos/EtOAc, 8:2 a 7:3) para conseguir el metil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-acetoxi-fenil)-7-benzoil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (468 mg). Este éster (215 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para proporcionar ácido (3S,8S)-7-benzoil-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (200 mg). LCMS (m/z) 431. Este ácido se acopló con bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General L para dar el metil éster del ácido (S)-2-[(3S,8S)-7-benzoil-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (224 mg). LCMS (m/z): 699.

30 7-ter-Butil éster del ácido (3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



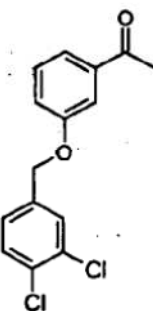
El metil éster del ácido (S)-3-[2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico se convirtió a la sal de HCl del metil éster del ácido (S)-3-[2-(4-acetoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-2-amino-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General C. Este intermediario (450 mg) se disolvió en dioxano (32 mL) y TFA (8 mL). A esta solución se agregó paraformaldehído (60 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se neutralizó a un pH de 7 al utilizar NaHCO<sub>3</sub> y se lavó con agua y salmuera, y se secó para conseguir un aceite. El aceite se recogió en DCM recién preparado (200 mL) y se agregaron anhídrido de Boc y DIEA (3 mL). La mezcla se agitó durante 2-3 h y la capa orgánica se separó, lavó, secó, concentró y purificó (sílice; hexanos/EtOAc, 8:2 a 7:3) para conseguir el 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-acetoxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico. Este éster de Boc (485 mg) se disolvió en metanol (20 mL). A esta solución se agregó NaHCO<sub>3</sub> (2.0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y concentró para conseguir el producto deseado como un sólido blanco (380 mg). Este intermediario se acopló con ciclohexano metanol de acuerdo con el Procedimiento General K para proporcionar el 7-ter-butil éster 8-metil éster del ácido (3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico. Este éster, con la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, proporcionó el 7-ter-butil éster del ácido (3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (C). LCMS (m/z): 525.

Bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-[(3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico



El 7-ter-butil éster del ácido (3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico se acopló con el bis clorhidrato del metil éster del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General L para proporcionar ter-butil éster del ácido (3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-8-[(S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico. Este compuesto se convirtió a bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-[(3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General C. LCMS (m/z) 707.

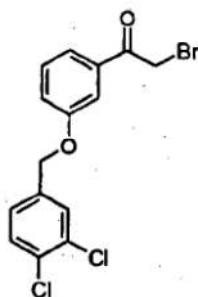
1-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-etanon



5 A una solución de 3'-hidroxiacetofenona (19 g) en DMF (400 mL) se agregó  $K_2CO_3$  (38.5 g) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de 3,4- diclorobencilo (32.7 g) y yoduro de potasio (1.16 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 48 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se vertió en mezcla de hielo y agua y se agitó durante 15 minutos, el sólido se filtró y se lavó con agua y hexanos. El sólido se disolvió en DCM y se precipitó al agregar hexanos para conseguir 1-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona pura (30 g).  $^1H$  RMN (400MHz,  $CDCl_3$ ) 7.53– 7.60 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.14–7.19 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

2-Bromo-1-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona

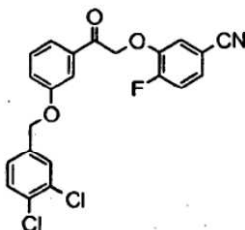
10



15 La 1-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona (30 g) se disolvió en MeOH:DCM (2:1, 300 mL) y se agregó hidrotribromuro de pirolidona (75 g) en porciones, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró *in vacuo* y se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera, y se concentraron *in vacuo*. Entonces este residuo se disolvió en DCM (75 mL) y el producto se precipitó por la adición lenta de metanol (75 mL), se filtró y secó en vacío (29 g).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.62 – 7.54 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.18–7.23 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.44 (s, 2H).

3-(2-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-etoxi)-4-fluoro-benzonitrilo

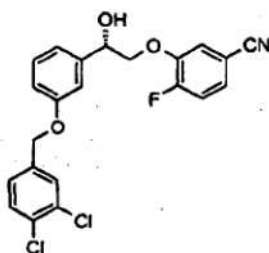
20



El 4-Fluoro-3-hidroxi-benzonitrilo (7.3 g), 2-bromo-1-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-etanona (22 g), y carbonato de potasio (24.3 g) se suspendieron en conjunto en 400 mL de acetona con agitación. La mezcla se continuó agitando durante 8 horas, y luego se concentró hasta sequedad. El residuo sólido se recogió en 150 mL de

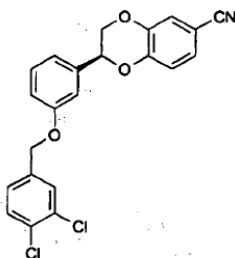
dietil éter y 150 mL de agua y se agitó por 2 horas. El producto sólido se colectó por filtración y se lavó con 100 mL de dietil éter dos veces y se secó en vacío, se obtuvieron 20 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.80–7.85 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57–7.64 (m, 2H), 7.44–7.54 (m, 4H), 7.34–7.36 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.21 (s, 2H).

- 5 3-((S)-2-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-hidroxi-etoxi)-4-fluoro-benzonitrilo



- 10 El reactivo (S)-CBS (46.5 mL, 1 M en tolueno) se agregó a una solución de THF (200 mL) de complejo borano-dietilanilina (15.16 g) y se agitaron en conjunto por 15 min a temperatura ambiente. 3-((S)-2-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-etoxi)-4-fluoro-benzonitrilo (20 g), en 600 mL de THF seco, se agregó luego a través de un embudo de adición a ta durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante 15 minutos y entonces se extinguió por la adición lenta de 60 mL de MeOH. Después de que la evolución de gas cesó, la mezcla se evaporó y se agregó agua al residuo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó y lavó con agua, salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM; EtOAc al 10% en DCM)
- 15 para conseguir un producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.15–7.35 (m, 4H), 7.09 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.63 (d, 1H).

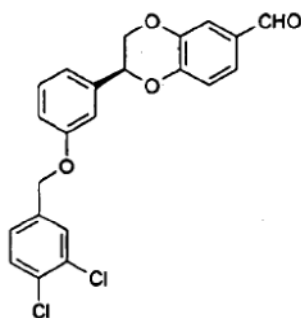
(S)-2-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbonitrilo



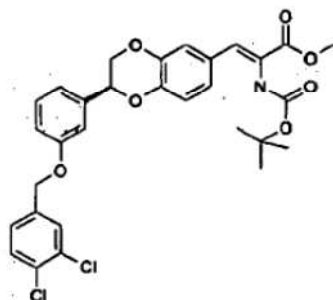
- 20 El 3-((S)-2-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-hidroxi-etoxi)-4-fluoro-benzonitrilo (13.0 g) se disolvió en 130 mL de solución de NMP:diglyme anhidro (1:9) bajo nitrógeno y se calentó a 150 °C. Una suspensión de hidruro de sodio (1.2 g de NaH al 60% en aceite mineral) en 26 mL de NMP:diglyme anhidro (1:9) se agregó de golpe a través de una cánula mientras se agitaba. Después de 15 minutos, la reacción se retiró del calor, se enfrió por 5 minutos, y entonces se vertió en una mezcla de hielo, 0.5 l de EtOAc, y 0.25 L de HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM a 1:1 DCM/EtOAc) para proporcionar 8.2 g de sólido parcialmente purificado que entonces se purificó por columna de gel de sílice (1:1 DCM:hex a DCM).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.18–7.28 (m, 3H), 6.95–7.06 (m, 4H) 5.16 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.02 (m, 1H).

- 30 (S)-2-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído

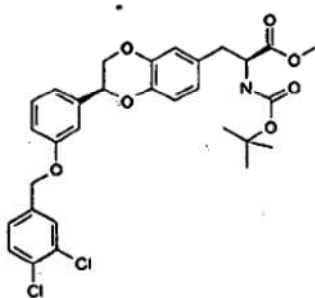




- 5 El (S)-2-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbonitrilo (2.3 g) se tomó en 65 mL de tolueno seco y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se agregaron 11.0 mL de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno durante 5 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se extinguió por la adición lenta de 6 mL de HOAc. La mezcla se dividió entre agua (100 mL) y EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%, agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por tapón de gel de sílice (DCM) para dar 2.1 g del producto deseado después de secar bajo vacío. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.86 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44–7.50 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.24–7.29 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.94–7.06 (m, 3H), 5.19 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.05 (m, 1H).
- 10 Metil éster de ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-acrílico

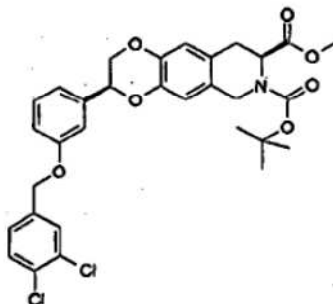


- 15 El (S)-2-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (2.1 g) se disolvió en 8 mL de DCM seco bajo nitrógeno a ta y se agregó DBU (1.61 g) por jeringa. Una solución de trimetil éster de Boc-fosfonoglicina (1.58 g) en 4 mL de DCM seco se agregó a la mezcla de reacción y se agitó a ta. durante 12 horas. La mezcla de reacción se cargó directamente en la columna de gel de sílice (40% de hexanos en DCM a DCM) para dar 1.8 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.55 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.32–7.38 (m, 1H), 7.18–7.28 (m, 3H), 7.10–7.15 (m, 1H), 6.94–7.06 (m, 4H), 5.13 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). LCMS (*m/z*): 587.
- 20 Metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico



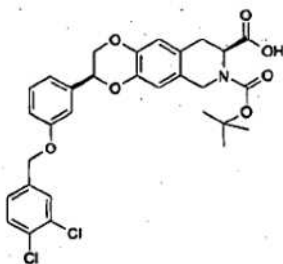
5 El rodio(I) trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano) benceno (ciclooctadieno) (0.22 g) se disolvió en 2 mL de DCM y se agregó a una solución de metil éster del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-6-il)-acrílico (1.8 g) en 20 mL de EtOAc. La mezcla entonces se desgasificó y limpió con hidrógeno, y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 1 hora. El solvente entonces se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM a 5% de EtOAc en DCM) para conseguir un producto puro en 1.7 g. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.55 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24–7.37 (m, 2H), 7.00–7.06 (m, 2H), 6.92–6.97 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.61–6.70 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.03 (d, 2H), 4.99 (d, 1H), 4.50–4.60 (m, 1H) 4.34 (m, 1H), 3.98 (m, 1H) 3.74 (s, 3H), 2.80–3.20 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LCMS (*m/z*): 589.

10 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



15 El metil éster del ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)- fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico (1.7 g) se disolvió en 100 mL de DCM seco y se agitó en un baño a 0 °C. Se agregaron 10 mL de HCl 4 N en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se evaporó a partir de dietil éter 2 veces para obtener 1.5 g de residuo. Entonces, 0.8 g del residuo se disolvieron en 10 mL de dioxano anhidro, 6 mL de TFA:dioxano (1:1), y 170 mg de paraformaldehído se agregaron mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes entonces se evaporaron y el residuo se disolvió en 30 mL de EtOAc y 10 mL de una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N. Di-*t*-butil dicarbonato (0.8 g) se tomó en 4 mL de EtOAc y se agregó a la mezcla de reacción, y se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Las capas entonces se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, y luego la solución se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos a 50% de EtOAc en hexanos) para dar 0.72 g de producto. LCMS (*m/z*): 601.

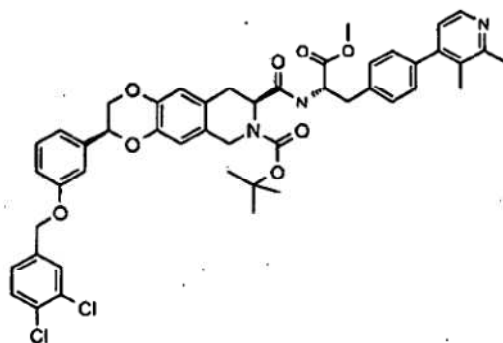
20 7-ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



- 5 A una solución de 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3S, 8S)-3-[3-(3,4-dicloro- benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (0.72 g) en solución de THF:MeOH (3:7, 10 mL), se agregó solución de LiOH 2 N (4 mL) y a 0 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de la terminación de la reacción, se agregó HCl 1 N (8 mL) para neutralizar la base, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se removió bajo presión reducida para proveer el producto (0.68 g). LCMS (*m/z*): 587.

ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3- dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

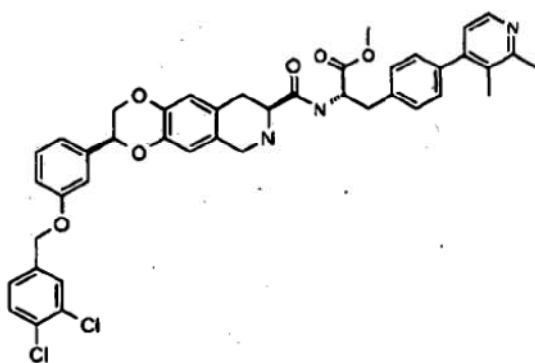
10



- 15 El 7-ter-butil éster del ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H- [1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (150 mg) se tomó en 2 mL de DCM anhidro y EDCl (64 mg), HOBT (47 mg) y diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (91 mg) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó DIEA (164 mg), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se completó, se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (1:3 EtOAc/hexanos a 2% de MeOH en 1:1 EtOAc/hexanos) (152 mg). LCMS (*m/z*): 853.

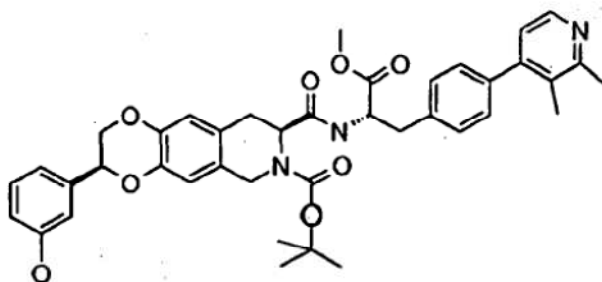
Metil éster de ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[3-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9- hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

20



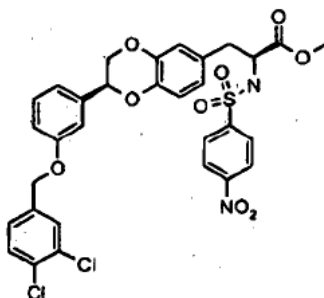
El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (152 mg) se tomó en 3 mL de DCM anhidro y se enfrió a 0 °C, se agregó HCl (0.75 mL, 4 N en dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todo volátil se evaporó y el residuo se suspendió en una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N y luego se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con salmuera, y luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El solvente se evaporó (105 mg). LCMS (*m/z*): 753.

ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-(3-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico



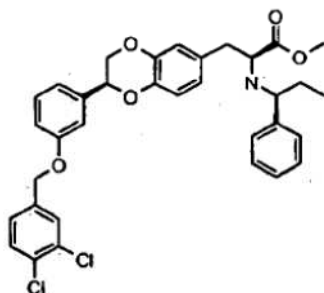
El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (250 mg) se disolvió en 6 mL de EtOAc:MeOH (1:5) y Pd-C (30 mg, 10% en peso) se agregó y agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 4 horas. Trietilamina (0.3 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 minutos. El catalizador se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó, y el residuo se recogió en EtOAc (10 mL) y se lavó con agua y salmuera, y luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y evaporó para obtener ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-(3-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (180 mg). LCMS (*m/z*): 695.

Metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico

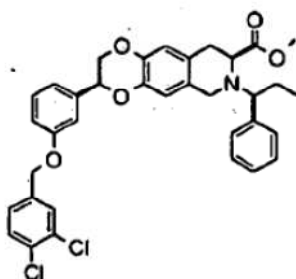


Clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico (0.35 g) se tomó en 2 mL de EtOAc y se enfrió a 0 °C, solución de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (178 mg) se agregaron y se agitó durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La capa de EtOAc se separó y se lavó con agua y salmuera, y entonces se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos a 50% de EtOAc en hexanos) para conseguir el metil éster del ácido (S)-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico puro (0.37 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 8.33 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.37-7.53 (m, 3H), 7.04-7.21 (m, 3H), 6.64-6.72 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.76 (m, 1H).

Metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico

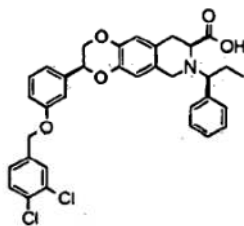


- 5 El metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico (0.37 g) se disolvió en 2 mL de THF seco y trifenilfosfina (0.29 g), y se agregó (R)-(+)-1-fenil-1-propanol (0.15 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, entonces se agregaron 933  $\mu$ l de DIAD (0.22 g, 1.1 mmol) durante 2 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y entonces se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 7:3 hexanos/EtOAc) para dar el metil éster del ácido (S)-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[(4-nitro-bencenosulfonil)-((S)-1-fenil-propil)-amino]-propiónico (0.42 g). Este material se disolvió en DMF (0.7 mL), y entonces se agregó ácido mercapto acético (0.15 g) y DBU (0.48 g) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se extinguió por la adición de solución de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) y el producto se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con agua y salmuera, y entonces se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (5% de EtOAc en hexanos a 15% de EtOAc en hexanos) para conseguir el metil éster del ácido (S)-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico puro (0.2 g). LCMS (*m/z*): 607.
- 15 Metil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico



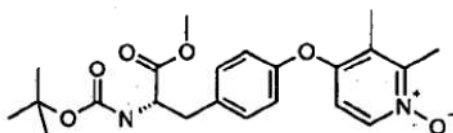
- 20 El metil éster del ácido (S)-3-((S)-2-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico (0.2 g) se disolvió en 8 mL de dioxano seco y se enfrió a 0 °C; paraformaldehído (50 mg) y 2 mL de ácido trifluoroacético se agregaron. La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 7 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, luego la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, y entonces se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (9:1 a 7:3 hexanos/EtOAc) para conseguir metil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (0.14 g). LCMS (*m/z*): 619.
- 25

Ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico



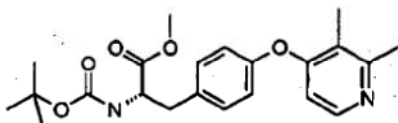
5 El metil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (0.14 g, 0.22 mmol) se tomó en 1 mL de MeOH:THF (4:1) y se enfrió a 0 °C, se agregó KOH (0.54 mL, 2.5 N) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. KOH (0.36 mL, 2.5 N) se agregó y se agitó durante 24 horas. Entonces, HCl (2.4 mL, 1 N) se agregó a la reacción y el producto se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con agua y salmuera, y entonces se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó para conseguir ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-15 2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (0.11 g). LCMS (*m/z*): 605.

10 Metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[4-(2,3-dimetil-1-oxi-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico



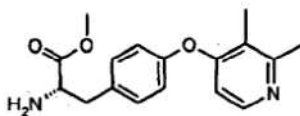
15 A una solución de Boc-L-Tyr-OMe (36.5 g) en DMF anhidro (100 mL) se agregó carbonato de potasio (34.1 g) y N-óxido de 4-nitro-2,3-lutidina (13.85 g) y se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron a partir de la mezcla de reacción y el filtrado se agregó a agua (300 mL) y ácido acético (20 mL) y se agitó durante 10 minutos; el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). La capa de acetato de etilo se separó y lavó con agua y salmuera, y entonces se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM a 10% de MeOH en DCM) para obtener metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[4-(2,3-dimetil-1-oxi-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (1.3 g). LCMS (*m/z*): 418.

20 Metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico



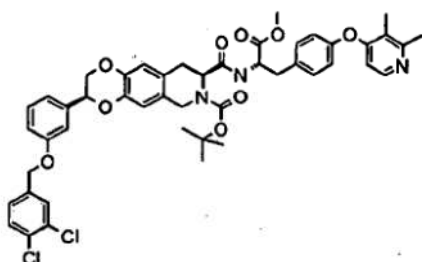
25 El metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[4-(2,3-dimetil-1-oxi-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (1.3 g) se recogió en ácido acético (7 mL), se calentó a reflujo, y se agregó polvo de Zn (1.2 g) en tres pociones, y se sometió a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el polvo de Zn se filtró y se lavó con acetato de etilo; el filtrado combinado se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua y salmuera, y entonces se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM a 50% de EtOAc en DCM) para obtener metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (0.9 g). LCMS (*m/z*): 402.

30 Diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico



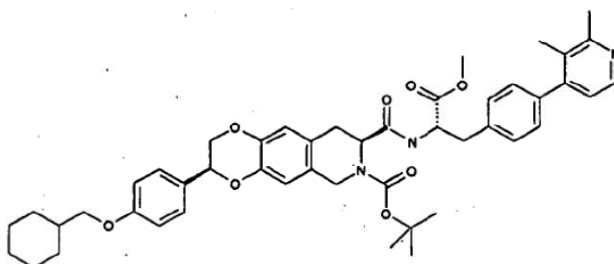
5 El metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (0.2 g) se recogió en 4 mL de DCM y se enfrió a 0 °C y se agregó HCl (1 mL, 4 N en dioxano) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todo volátil se evaporó y el residuo se trituró con DCM/hexanos (0.17 g). LCMS (*m/z*): 302.

ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico



10 El 7-ter-butil éster del ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H- [1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (80 mg) se tomó en 2 mL de DCM anhidro y EDCI (34 mg), HOBT (25 mg) y diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (50 mg) se agregaron y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó DIEA (85 mg), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se completó, se purificó por  
15 cromatografía de columna (gel de sílice; 1:3 acetato de etilo/hexanos a 4% de MeOH en 1:1 acetato de etilo/hexanos) (70 mg). LCMS (*m/z*): 869.

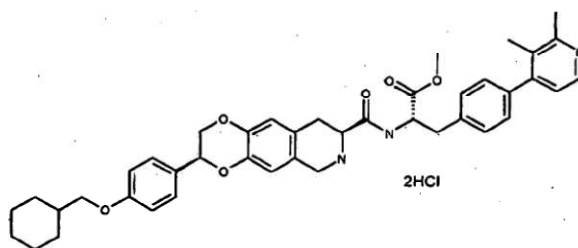
ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico



20 El 7-ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H- [1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (72 mg), EDCI (33 mg), HOBT (24 mg), y bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (59 mg) se suspendieron en 3 mL de DCM y se agregó NMM (0.067 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y la mezcla se purificó directamente  
25 sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos/EtOAc a 1:1 hexanos/EtOAc + 1% de MeOH) para dar ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (86 mg). LCMS: (*m/z*) 791.

Bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-[(3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

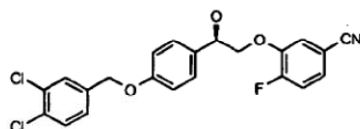
30



5 El ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (86 mg) se disolvió en 3 mL de DCM y se agregaron 3 mL de HCl 4 N (dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y la mezcla se concentró. Se agregó DCM y la mezcla nuevamente se concentró. El sólido se trituro con dietil éter y se secó bajo vacío para proporcionar bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (71 mg). LCMS: (m/z) 691.

3-((R)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-hidroxi-etoxi)-4-fluoro-benzonitrilo

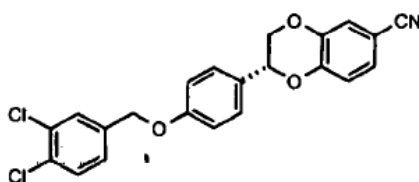
10



15 100 mL de THF seco, 75 mL de reactivo (R)-CBS 1 M en tolueno, y 26.7 mL de complejo borano-dietilanilina se agitaron en conjunto por 20 min a temperatura ambiente. 3-[[2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-etoxi]-4-fluoro-benzonitrilo (31.7 g), en 700 mL de THF seco, se agregó luego a través de un embudo de adición a ta durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 min, y entonces se extinguió por la adición lenta de 100 mL de MeOH. Después de que cesó la evolución de gas, la mezcla se evaporó hasta un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 200 mL de acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se agitó con hexanos y la capa de hexanos se removió. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (DCM). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.3-7.15 (m, 4H), 6.97 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.64 (d, 1H).

20

(R)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbonitrilo

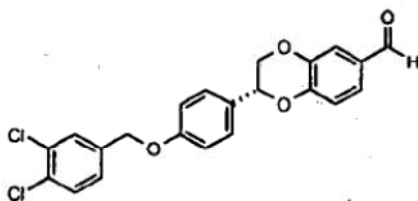


25 El 3-((R)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2-hidroxi-etoxi)-4-fluoro-benzonitrilo (10.2 g) se disolvió en 108 mL de NMP-diglyme (1:9) bajo nitrógeno, y se calentó a 150 °C como temperatura interna. Una suspensión de hidruro de sodio (1130 mg de NaH al 60% en aceite mineral) en 10 mL de NMP-diglyme (1:9) se agregó de golpe a través de una jeringa mientras se agitaba. Después de 2 minutos, la reacción se retiró del calor y se enfrió, entonces se vertió en cloruro de amonio saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó 3 veces con HCl 1 N, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM-hexanos 1:1 a DCM). El residuo se cristalizó a partir de reflujo MeOH/DCM (alrededor de 3:1), para dar 5.2 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, 1H) 7.18 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 5.12 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.03 (m, 1H).

30

(R)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído

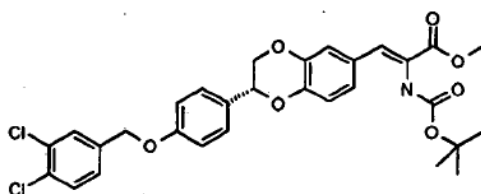




5 El (R)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbonitrilo (5.2 g) se disolvió en 200 mL de tolueno seco y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se agregaron 25.2 mL de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno durante 10 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se extinguió por la adición lenta de 20 mL de HOAc. Se agregaron 300 mL de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa acuosa se drenó en la capa orgánica lavada 3 veces con carbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar 5.0 g del producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.85 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.05 (m, 1H).

10

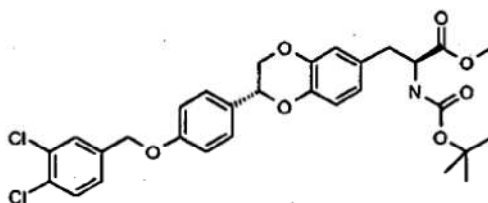
Metil éster de ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-acrílico



15 El (R)-2-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (5.0 g) se disolvió en 25 mL de DCM seco bajo nitrógeno a ta y se agregaron 3.6 mL de DBU por jeringa. Se agregaron 3.8 g de trimetil éster de Boc-fosfonoglicina en 10 mL de DCM seco por jeringa por goteo, y la mezcla se agitó a ta durante 14 horas. El residuo se purificó sobre sílice (hexanos a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar 4.9 g de producto deseado después de secar bajo vacío. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

20

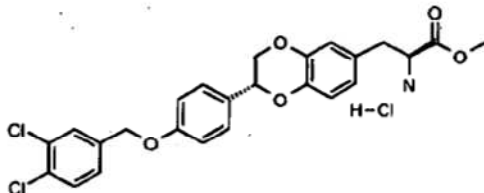
Metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico



25

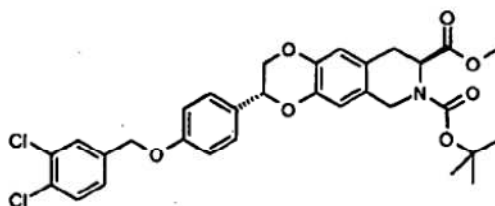
30 El metil éster de ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-acrílico (4.9 g) se suspendió en 300 mL de EtOAc. Se agregaron 400 mg de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometanosulfonato en 30 mL de DCM. La mezcla entonces se desgasificó y se agregó un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos a 8:2 hexanos/EtOAc) para dar 4.8 g después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.07-4.96 (m, 4H), 4.54 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

Clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico



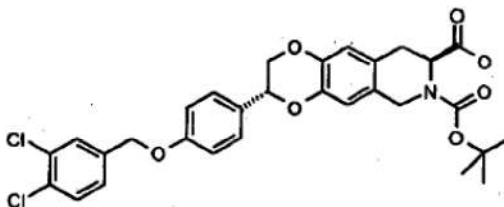
- 5 El metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico (3.0 g) se disolvió en 60 mL de DCM. Se agregaron 25 mL de HCl 4 N (en dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla se concentró y se agregó DCM, y la mezcla se concentró otra vez. El sólido resultante se secó bajo vacío para proporcionar 2.6 g. LCMS: m/z 489.

- 10 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



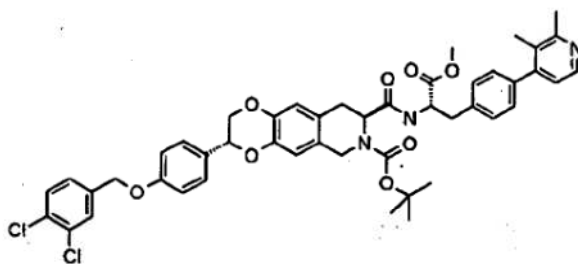
- 15 El clorhidrato de metil éster del ácido (S)-2-amino-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico (1.4 g) se disolvió en 100 mL de dioxano seco y se agregaron 160 mg de paraformaldehído mientras se agitaba. Entonces se agregaron 25 mL de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se neutralizó con carbonato de sodio al 10%. Se agregó bicarbonato de sodio saturado a la capa orgánica y se agregaron 1.2 g de di-t-butil dicarbonato y se agitó por 6 horas a temperatura ambiente. Las capas entonces se separaron y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos a 7:3 hexanos/EtOAc) para dar 1.0 g después de secar bajo vacío. LCMS: m/z 601.

- 20 7-ter-butil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico



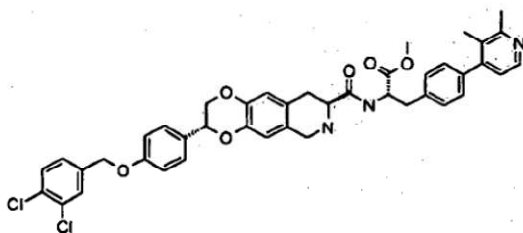
- 25 El 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (1.0 g) se disolvió en 60 mL de THF-MeOH (1:4) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se agregó LiOH acuoso 2 N (5 eq.) y la mezcla se agitó en hielo durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 14 horas. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 2 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se agregó DCM y la mezcla nuevamente se concentró (900 mg). LCMS: m/z 587.

- 30 ter-Butil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico



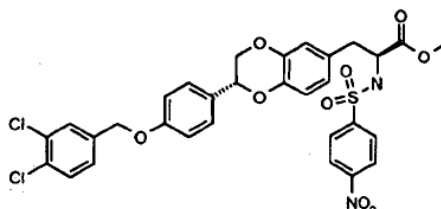
- 5 El 7-ter-butil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (260 mg), bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (190 mg), EDC (106 mg), y HOBt (78 mg) se suspendieron en 2 mL de DCM y se agregó NMM (0.214 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se cargó directamente sobre sílice. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos a 1:1 hexanos/EtOAc + 1% MeOH) para dar 320 mg después de secar bajo vacío. LCMS: m/z 853.

- 10 Metil éster de ácido (S)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico



- 15 El ter-butil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]-isoquinolin-7-carboxílico (300 mg) se disolvió en 15 mL de DCM y se agregaron 7.5 mL de HCl 4 N (en dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, se agregó DCM y la mezcla se concentró. El sólido se suspendió en EtOAc-THF (9:1) y se lavó con una solución de carbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se agregó DCM y la mezcla se concentró para proporcionar 0.2 g del producto. LCMS: m/z 753.

- 20 Metil éster de ácido (S)-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico

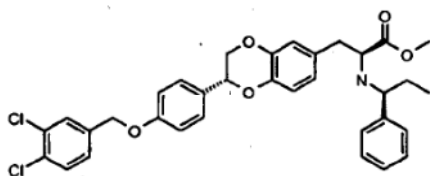


- 25 El clorhidrato de metil éster del ácido (S)-2-amino-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico (1.2 g) se disolvió en 100 mL de EtOAc y 100 mL de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se agregó 1.0 g de cloruro de p-nitrobencenosulfonilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos a 7:3 hexanos/EtOAc) para dar 1.7 g del producto deseado después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz., CDCl<sub>3</sub>): 8.27 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (m, 2H),

7.28–7.24 (m, 1H), 7.20(m, 2H),6.81 (m, 1H), 6.56 (m, 2H) 5.26 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.05–2.85 (m, 2H).

Metil éster de ácido (S)-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico

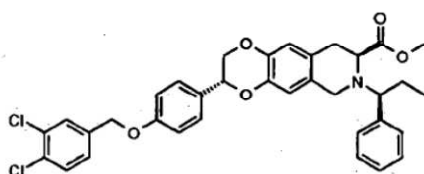
5



El metil éster de ácido (S)-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propiónico (1.7 g) se disolvió en 10 mL de THF seco y 1320 mg de trifenilfosfina, y se agregaron 691 µl de (R)-(+)-1-fenil-1-propanol. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, entonces se agregaron 992 µl de DIAD por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos a 8:2 hexanos/EtOAc). El residuo resultante se disolvió en 20 mL de DMF seco, entonces 526 µl de ácido mercaptoacético y 2.5 mL de DBU se agregaron a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos y se dividió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y dietil éter. La capa acuosa se lavó otra vez con dietil éter y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos a 8:2 hexanos/EtOAc (primera columna)) y (hexanos a 1:1 DCM-hexanos a DCM a 9:1 DCM-EtOAc (segunda columna)) para dar 1.05 g del producto después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27–7.19 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.12–5.08 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 1.7–1.5 (m, 2H), 0.78 (t, 3H). LCMS: m/z 607.

20

Metil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico

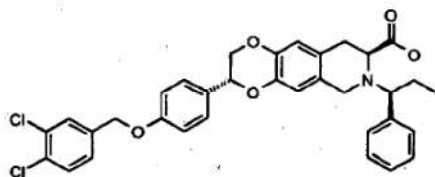


El metil éster del ácido (S)-3-((R)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-((S)-1-fenil-propilamino)-propiónico (1.0 g) se disolvió en 37 mL de dioxano seco y se agregaron 149 mg de paraformaldehído. Se mezclaron 30 mL de dioxano seco y 17 mL de ácido trifluoroacético, se enfriaron en hielo y se agregaron a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con sodio al 10%, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM + 0.2% de TEA) para dar 934 mg del producto después de secar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50–7.41 (m, 3H), 7.38–7.26 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.97–2.78 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 0.66 (t, 3H).

30

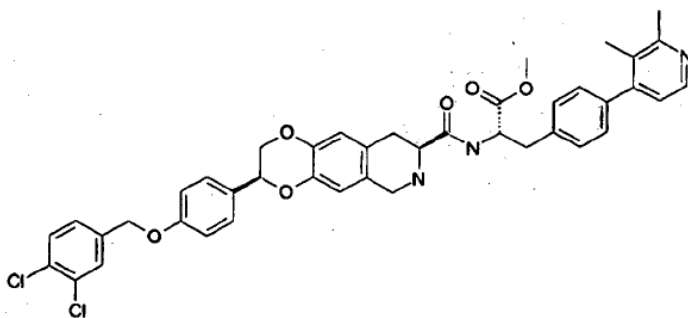
Ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico

35



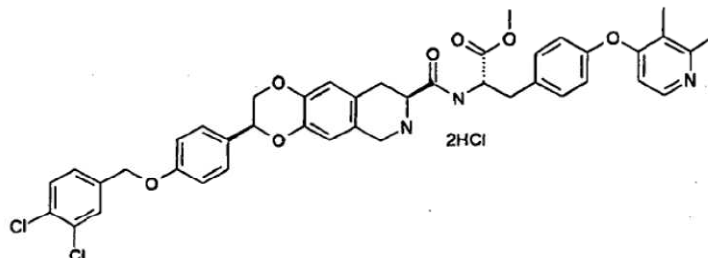
5 El metil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (934 mg) se disolvió en 120 mL de THF-MeOH (1-4) y se agregaron 9 mL de KOH durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El pH se ajustó a aproximadamente 7 con HCl 1 N y se agregó salmuera y EtOAc. La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (DCM-MeOH 99.5:0.5 a DCM-MeOH 95:5) para dar 0.502 g del producto después de secar. LCMS: m/z 605.

10 Metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico



15 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (245 mg) se disolvió en DCM y la solución resultante se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso. La capa orgánica se secó y evaporó para proporcionar 208 mg de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico. LCMS (m/z): 753.

20 Bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico



25 El 7-ter-butil éster del ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (0.56 g) se acopló con el metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General L para proporcionar 432 mg del producto, que se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar 349 mg de bis clorhidrato del metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (349 mg). La base libre se generó al tomar 224 mg de la sal bis-HCl en DCM y lavar con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, secar la capa orgánica y evaporación, para proporcionar 215 mg de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-

fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico. LCMS (m/z): 769.

Ejemplos

Ejemplo 1\*

- 5 Ácido (S)-2-(((S)-7-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El compuesto del título (23 mg) se preparó a partir de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (38 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales F y B. LCMS (m/z): 841.

- 10 Los compuestos identificados en los Ejemplos 2-27, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1.

Ejemplo 2\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-fluoro-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- 15 Ejemplo 3\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 4\*

- 20 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-ciano-benzoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

Ejemplo 5\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 6\*

- 25 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(furan-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 7\* Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(tiofeno-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- 30 Ejemplo 8\* Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-7-ciclobutanocarbonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 9\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-cloro-benzoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

Ejemplo 10\*

- 35 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-7-ciclohexanocarbonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 11\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- 40 Ejemplo 12\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-metil-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 13\*

5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 14\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-fluoro-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 15\*

10 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-trifluorometil-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 16\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metanosulfonil-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

15 Ejemplo 17\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piridin-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 18\*

20 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(pirazin-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 19\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-fenil-propinoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 20\*

25 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(tiazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 21\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

30 Ejemplo 22\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(tetrahidro-furan-3-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 23\*

35 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-7-ciclopentanocarbonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 24\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 25\*

40 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-metil-butiril)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico

## Ejemplo 26\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

## Ejemplo 27\*

- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(furan-3-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

## Ejemplo 28\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-piridin-2-ilmetil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- 10 El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (40 mg) se trató con piridin-2-carbaldehído de acuerdo con el Procedimiento General D para dar el metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-piridin-2-ilmetil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (42 mg). LCMS (*m/z*): 842. El metil éster (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (20 mg). LCMS (*m/z*): 827
- 15

Los compuestos identificados en los Ejemplos 29-42, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 28.

## Ejemplo 29\*

- 20 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-tiofen-2-ilmetil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

## Ejemplo 30\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-furan-2-ilmetil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

## Ejemplo 31\*

- 25 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-ciano-bencil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

## Ejemplo 32\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

- 30 Ejemplo 33\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-fluoro-6-metoxi-bencil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

## Ejemplo 34\*

- 35 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-oxazol-2-ilmetil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

## Ejemplo 35\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-hidroxi-bencil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

## Ejemplo 36\*

- 40 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-cloro-bencil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

## Ejemplo 37\*



Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-bencil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 38\*

5 Ácido 2-((S)-8-((S)-1-carboxi-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-ilmetil)-benzoico

Ejemplo 39\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-bencil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

Ejemplo 40\*

10 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 41\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

15 Ejemplo 42\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-etil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 43\*

20 Isopropil éster de ácido (S)-8-((S)-1-carboxi-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

El compuesto del título (12 mg) se preparó a partir de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (40 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales G y B. LCMS (*m/z*): 823.

25 Los compuestos identificados en los Ejemplos 44-47, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 43.

Ejemplo 44\*

2,2-Dimetil-propil éster de ácido (S)-8-((S)-1-carboxi-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

Ejemplo 45\*

30 But-2-inil éster de ácido (S)-8-((S)-1-carboxi-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

Ejemplo 46\*

ter-Butil éster de ácido (S)-8-((S)-1-carboxi-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

35 Ejemplo 47\*

Tetrahidro-piran-4-il éster de ácido (S)-8-((S)-1-carboxi-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

Ejemplo 48\*

40 Ácido (S)-2-(((S)-7-ter-butilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El compuesto del título (19 mg) se preparó a partir de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (40 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales I y B. LCMS (*m/z*): 837.

Ejemplo 49\*

- 5 Ácido (S)-2-(((S)-7-bencenosulfonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El compuesto del título (21 mg) se preparó a partir de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (40 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales E y B. LCMS (*m/z*): 879.

- 10 Ejemplo 50\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

- 15 El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (510 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo para producir el metil éster del ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (526 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E. El compuesto del título (32 mg) se preparó por la hidrólisis del metil éster del ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (LCMS *m/z* = 968) (40 mg) de acuerdo con el Procedimiento General B. LCMS (*m/z*): 952.
- 20

Ejemplo 51\*

Ácido 1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-(S)-2-(((S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,5,6,7,8-hexahidro)-propiónico

- 25 *Etapa 1. Preparación de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico.*

A una solución de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (19.3 g) en 100 mL de MeOH se agregó ácido clorhídrico (100 mL, solución 4 M en dioxano) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar la sal clorhidrato de metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico. El producto se utilizó en una etapa subsecuente sin purificación adicional.

30

*Etapa 2. Preparación de 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido ((S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico.*

A una solución de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (23.35 g) en TFA (100 mL) se agregó lentamente nitrito de sodio (2.0 eq.) a 0 °C, entonces se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, el TFA en exceso se removió y a este residuo se agregó di-ter-butil dicarbonato (2 eq.) y bicarbonato de sodio (3.0 eq.) en presencia de acetato de etilo (300 mL). Después de que la protección de T-boc se completara, la mezcla de reacción se trató con hidrato de hidrazina (20 mL, solución al 33% en agua) para separar el carbonato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego esta mezcla se acidificó lentamente con HCl diluido (500 mL, solución 1.0 M), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Entonces, el orgánico se combinó y lavó con HCl (2 x 100 mL), agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo* para dar ambos regioisómeros nitrados (análogos 6 y 8 nitro-sustituidos). Los regioisómeros 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico y 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-8-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico, isómeros, se separaron con cromatografía en gel de sílice al utilizar hexanos/acetato de etilo (de 90:10 a 70:30) como sistema eluyente.

35

40

45

*Etapa 3. Preparación de 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico.*

A una solución agitada del derivado nitro (3.42 g) en metanol (50 mL) se agregó Pd-C (342 mg, 10 % en carbón activado) y la mezcla de reacción resultante se sometió a hidrogenación (presión de globo). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la almohadilla de celite se lavó con una mezcla de acetato de etilo/metanol

50

(1:1, 25 mL). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante, 2-*ter*-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

*Etapa 4. Preparación de [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-oxo-acetaldehído.*

- 5 A una solución de (4-hidroxi-fenil)-oxo-acetaldehído (756 mg) en DMF seco (10 mL) se agregaron 3,4-diclorobencilbromuro (1.2 g) y carbonato de potasio (1.03 g). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos entonces se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 50 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-oxo-acetaldehído (1.3 g).

*Etapa 5. Preparación de 6-ter-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico.*

- 15 El [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-oxo-acetaldehído (616 mg) se disolvió en DCE (25 mL), y se agregó 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (644 mg) y triacetoxiborohidruo de sodio (520 mg). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó DCM (50 mL) a la mezcla de reacción y se vertió en agua (25 mL). La capa orgánica se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (hexanos/acetato de etilo de 90:10 a 70:30) para dar 6-ter-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico (855 mg).

*Etapa 6. Preparación de 6-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico.*

- 25 El 6-ter-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico (598 mg) se disolvió en THF/metanol (4:1). Se agregó hidróxido de litio 2 N (1 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó HCl 1 N en exceso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se removió bajo presión reducida para dar el producto en forma sustancialmente pura (0.56 g).

*Etapa 7. Preparación de ter-butil éster de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6-carboxílico.*

- 30 A una solución en agitación de 6-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico (146 mg), HBTU (95 mg) y DIEA (0.088 mL) en DMF (5 mL), se agregó metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (79 mg). Después 4 horas, una cantidad suficiente de agua se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar la amida sin purificar. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (con un eluyente de hexanos/acetato de etilo de 80:20 a 60:40) para dar el producto (169 mg).

*Etapa 8. Preparación de bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino)-propiónico.*

- 40 Una solución de ter-butil éster de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6-carboxílico (85 mg) en DCM (5 mL) se trató con HCl 4 N en dioxano (0.2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se trituró con etil éter y el sólido precipitado se filtró y secó bajo vacío para dar la amina deseada como la sal bis clorhidrato.

45 *Etapa 9. Preparación del compuesto del título.*

El compuesto del título (26 mg) se preparó a partir de bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino)-propiónico (41 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales A y B. LCMS (*m/z*): 840.

Ejemplo 52\*

- 50 Ácido (S)-2-[(S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

*Etapa 1. Preparación de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico.*

5 A una solución de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico (19.3 g) en 100 mL de MeOH se agregó ácido clorhídrico (100 mL, solución 4 M en dioxano) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar la sal clorhidrato de metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico con rendimiento cuantitativo. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 *Etapa 2. Preparación de 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido ((S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico.*

15 A una solución de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico (23.35 g) en TFA (100 mL) se agregó lentamente nitrito de sodio (2.0 eq.) a 0 °C, entonces se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, el TFA en exceso se removió y a este residuo se agregó di-ter-butil dicarbonato (2 eq.) y bicarbonato de sodio (3.0 eq.) en presencia de acetato de etilo (300 mL). Después de que la protección de T-boc se completara, la mezcla de reacción se trató con hidrato de hidrazina (20 mL, solución al 33% en agua) para separar el carbonato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces esta mezcla se acidificó lentamente con HCl diluido (500 mL, solución 1.0 M), se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL), el orgánico se combinó y se lavó con HCl (2 x 100 mL), agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo* para dar ambos regioisómeros nitrados (análogos 6 y 8 nitro sustituidos). Los regioisómeros (isómeros 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico y 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-8-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico) se separaron con cromatografía en gel de sílice al utilizar hexanos/acetato de etilo (de 90:10 a 70:30) como sistema eluyente.

25 *Etapa 3. Preparación de 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico.*

30 A una solución agitada del derivado nitro (3.42 g) en metanol (50 mL) se agregó Pd-C (342 mg, 10 % en carbón activado) y la mezcla de reacción resultante se sometió a hidrogenación (presión de globo). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la almohadilla de celite se lavó con una mezcla de acetato de etilo/metanol (1:1, 25 mL). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante, 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

*Etapa 4. Preparación de [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-oxo-acetaldehído.*

35 A una solución de (4-hidroxi-fenil)-oxo-acetaldehído (756 mg) en DMF seco (10 mL) se agregaron 3,4-diclorobencilbromuro (1.2 g) y carbonato de potasio (1.03 g). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 50 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-oxo-acetaldehído (1.3 g).

40 *Etapa 5. Preparación de 6-ter-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico.*

45 El [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-oxo-acetaldehído (616 mg) se disolvió en DCE (25 mL), y triacetoxiborohidruro de sodio (520 mg) y 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (644 mg). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó DCM (50 mL) a la mezcla de reacción y se vertió en agua (25 mL). La capa orgánica se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (hexanos/acetato de etilo de 90:10 a 70:30) para proveer 6-ter-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico (855 mg).

50 *Etapa 6. Preparación de 6-ter-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico.*

A una solución de 6-ter-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico (298 mg) en THF/DCE (30 mL, 2:1) se agregó paraformaldehído (90 mg, 4 eq.) y triacetoxi-borohidruro de sodio (208 mg) y la mezcla se agitó por 4 horas. Se

agregó DCM a la mezcla y el orgánico se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% de y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar la amina sin purificar. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (hexanos/acetato de etilo de 80:20 a 60:40) para proporcionar el producto (277 mg).

- 5 *Etapa 7. Preparación de 6-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1- metil-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico.*

10 El 6-ter-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico se disolvió en THF:metanol (4:1). Se agregó hidróxido de litio 2 N (0.5 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó HCl 1 N en exceso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se removió bajo presión reducida para proveer el producto en forma pura (122 mg).

*Etapa 8. Preparación de ter-butil éster de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1- metoxycarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6-carboxílico.*

15 A una solución en agitación de 6-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)- fenil]-1-metil-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico, HBTU (95 mg) y DIEA en DMF (5 mL), se agregó metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (79 mg). Después 4 horas, una cantidad suficiente de agua se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar la amida sin purificar. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo de 80:20 a 60:40) para proveer el producto (180 mg).

*Etapa 9. Preparación de bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil)-amino)-propiónico.*

25 Una solución de ter-butil éster de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxycarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza- antraceno-6-carboxílico (86 mg) en DCM (5 mL) se trató con HCl 4 N en dioxano (0.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se trituró con etil éter y el sólido precipitado se filtró y secó bajo vacío para dar la amina deseada como la sal bis-clorhidrato en rendimiento cuantitativo.

*Etapa 10. Preparación del compuesto del título.*

El compuesto del título (33 mg) se preparó a partir de bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil)-amino)-propiónico (43 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales F y B. LCMS (*m/z*): 851.

35 Ejemplo 53\* Ácido (S)-2-((S)-1-acetil-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,5,6,7,8- hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

*Etapa 1. Preparación de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico.*

40 A una solución de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (19.3 g) en 100 mL de MeOH se agregó ácido clorhídrico (100 mL, solución 4 M en dioxano) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar la sal clorhidrato de metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico con rendimiento cuantitativo. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 *Etapa 2. Preparación de 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido ((S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico.*

50 0466] A una solución de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (23.35 g) en TFA (100 mL) se agregó lentamente nitrito de sodio (2.0 eq.) a 0 °C, entonces se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, el TFA en exceso se removió y a este residuo se agregó di-ter-butil dicarbonato (2 eq.) y bicarbonato de sodio (3.0 eq.) en presencia de acetato de etilo (300 mL). Después de que la protección de T-boc se completara, la mezcla de reacción se trató con hidrato de hidrazina (20 mL, solución al 33% en agua) para separar el carbonato. La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas, entonces esta mezcla se acidificó lentamente con HCl diluido (500 mL, solución 1.0 M), se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL), el orgánico se combinó y se lavó con HCl (2 x 100 mL), agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo* para dar ambos regioisómeros nitrados (análogos 6 y 8 nitro sustituidos). Los regioisómeros 2-*ter*-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico y 2-*ter*-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-7-hidroxi-8-nitro-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico, isómeros, se separaron cuidadosamente con cromatografía en gel de sílice al utilizar hexanos/acetato de etilo (de 90:10 a 70:30) como sistema eluyente.

*Etapa 3. Preparación de 2-ter-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico.*

10 A una solución agitada del derivado nitro (3.42 g) en metanol (50 mL) se agregó Pd-C (342 mg, 10 % en carbón activado) y la mezcla de reacción resultante se sometió a hidrogenación (presión de globo). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la almohadilla de celite se lavó con una mezcla de acetato de etilo/metanol (1:1, 25 mL). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante, 2-*ter*-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

*Etapa 4. Preparación de [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-oxo-acetaldehído.*

20 A una solución de (4-hidroxi-fenil)-oxo-acetaldehído (756 mg) en DMF seco (10 mL) se agregó 3,4-diclorobencilbromuro (1.2 g) y carbonato de potasio (1.03 g). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 50 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-oxo-acetaldehído (1.3 g).

25 *Etapa 5. Preparación de 6-ter-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico.*

30 El [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-oxo-acetaldehído (616 mg) se disolvió en DCE (25 mL), y triacetoxiborohidruro de sodio (520 mg) y 2-*ter*-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (644 mg). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó DCM (50 mL) a la mezcla de reacción y se vertió en agua (25 mL). La capa orgánica se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (hexanos/acetato de etilo de 90:10 a 70:30) para dar 6-*ter*-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico (855 mg).

35 *Etapa 6. Preparación de 6-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico.*

40 El 6-*ter*-butil éster 7-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico (598 mg) se disolvió en THF-metanol (4:1). Se agregó hidróxido de litio 2 N (1 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó HCl 1 N en exceso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se removió bajo presión reducida para proveer el producto en forma pura (0.56 g).

*Etapa 7. Preparación de ter-butil éster de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6-carboxílico.*

45 A una solución en agitación de 6-*ter*-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6,7-dicarboxílico (146 mg), HBTU (95 mg) y DIEA en DMF (5 mL), se agregó metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (79 mg). Después 4 horas, una cantidad suficiente de agua se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar la amida sin purificar. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo de 80:20 a 60:40) para dar el producto (169 mg).

*Etapa 8. Preparación de ter-butil éster de ácido (S)-1-acetil-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6-carboxílico.*

Una solución de *ter*-butil éster de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil- etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6-carboxílico (85 mg) en DCM (5 mL) a 0 °C se trató con cloruro de acetilo y trietilamina. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida para dar la amida sin purificar. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (utilizando hexanos/acetato de etilo, de 70:30 a 55:45, como eluyente) para dar el producto (76 mg).

Etapa 9. Preparación de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((S)-1-acetil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

Una solución de *ter*-butil éster de ácido (S)-1-acetil-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil- etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-6-carboxílico (88 mg) en DCM (0.5 mL) se trató con HCl 4 N en dioxano (0.2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se trituró con etil éter y el sólido precipitado se filtró y secó bajo vacío para dar la amina deseada como la sal clorhidrato.

*Etapa 10. Preparación del compuesto del título.*

El compuesto del título (29 mg) se preparó a partir de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((S)-1-acetil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antraceno-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (44 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales F y B. LCMS (*m/z*): 881.

Ejemplo 54\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

*Etapa 1. Preparación de 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-nitro-fenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico.*

El 2-*ter*-butil éster 3-metil éster de ácido (S)-6,7-dihidroxil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (3.3 g) y carbonato de potasio (2 g) se agitaron en conjunto en un matraz que contenía 25 mL de acetona anhidra a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se agregó 2-bromo-1-(4-nitro-fenil)-etanona (3.2 g) y la mezcla se agitó a 60-80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua tres veces y salmuera una vez, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-hidroxi-3-(4-nitro-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (3.1 g), y se disolvió en 25 mL de una proporción 1:1 de trietilamina anhidra y diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -76 a -40 °C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (1.9 g) por goteo para mantener la temperatura interna por debajo de -30 a -40 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente (8-10 horas) y se extinguió con solución de carbonato de sodio 1 M (10 mL) y se extrajo con diclorometano tres veces (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice y se eluyó con 7:3 hexanos/EtOAc para dar una mezcla regioisomérica de 7-*ter*-butil éster 8-metil-éster de ácido (S)-3-(4-nitro-fenil)-8,9-dihidro-6H-25 [1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (2.0 g). LCMS: (*m/z*) 469, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>): 8.12(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.15(m, 1H), 6.78-6.69(m, 1H), 5.01-5.11 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.91- 4.81(m, 1H), 4.64-4.49(m, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 3H), 3.18-2.99(m, 2H), 1.53-1.40(m, 9H).

*Etapa 2. Preparación de 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro- benzoilamino)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico.*

El 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-nitro-fenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (235 mg) se redujo de acuerdo con el Procedimiento General R para proporcionar 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-amino-fenil)-8,9-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (160 mg). Este se hizo reaccionar con cloruro de 3,4- diclorobenzilo (152 mg) para dar una mezcla regioisomérica de 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-fenil]-8,9-dihidro-6H-[1,4]-dioxino[2,3-g]iso-quinolin-7,8- dicarboxílico (151 mg).

El regioisómero deseado se aisló del isómero no deseado por cromatografía de columna instantánea repetida en gel de sílice (hexanos/EtOAc 8:2 a 7:3) y la mancha inferior requerida (isómero deseado) se trató con paladio activado de acuerdo con el Procedimiento General Q para dar 7-*ter*-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (26 mg). <sup>1</sup>H RMN (400

MHz, Acetona-d<sub>6</sub>): 9.69 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.88–7.86 (m, 1H), 7.85–7.77 (m, 1H), 7.62–7.61 (m, 1H), 7.60–7.59 (m, 1H), 7.49–7.47 (m, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 6.69–6.59 (m, 1H), 5.04–5.02 (m, 1H), 4.65–4.48 (m, 1H), 4.35–4.29 (m, 1H), 4.28–4.26 (m, 1H), 4.19–4.16 (m, 1H), 3.93–3.91 (m, 1H), 3.68–3.65 (m, 1H), 3.54–3.47 (m, 3H), 3.02–2.95 (m, 2H), 1.43–1.33 (m, 9H).

- 5 *Etapa 3. Preparación de ácido (S)-2-((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico.*

10 El éster de amina protegido con Boc (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para proporcionar 7-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (19 mg), que se acopló con metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (14 mg) de acuerdo con el Procedimiento General A para dar ter-butil éster de ácido (S)-8-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (16 mg). Este (15 mg) se trató como se describe en el Procedimiento General C para dar la sal clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (10 mg).

15 El clorhidrato de metil éster (10 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (7 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E. El metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico resultante (8 mg) se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título. LCMS: (*m/z*) 924.

Ejemplo 55\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-7-[2-(ciclobutanocarbonil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

25 El compuesto del título (12 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (23 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales F y B. LCMS: (*m/z*) 993.

Ejemplo 56\*

30 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-7-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

35 El compuesto del título (11 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (23 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales F y B. LCMS: (*m/z*) 979.

Ejemplo 57\*

Ácido (S)-2-((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-bifenil-4-il-propiónico

40 El 7-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (59 mg) se acopló con el metil éster de ácido (S)-2-amino-3-bifenil-4-il-propiónico (31 mg) de acuerdo con el Procedimiento General A. La amina protegida con Boc resultante se trató como se describe en el Procedimiento General C para dar la sal clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-bifenil-4-il-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (43 mg).

45 La sal clorhidrato de metil éster (36 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (26 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E. El metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-bifenil-4-il-propiónico resultante (32 mg) se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título (14 mg). LCMS: (*m/z*) 887.

50 Ejemplo 58\*



Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-5-(4-ciano-fenil)-pent-4-inoico

- 5 El 7-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (59 mg) se acopló con clorhidrato de metil éster de (S)-propargil-glicina (20 mg) de acuerdo con el Procedimiento General A. El ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-1-metoxicarbonil-but-3-inilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico resultante (26 mg) se hizo reaccionar con 4-yodobenzonitrilo (7 mg) de acuerdo con el Procedimiento General S para dar ter-butil éster de ácido (S)-8-[(S)-4-(4-ciano-fenil)-1 metoxicarbonil-but-3-inilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (12 mg).
- 10 El éster de amina protegido con Boc se trató como se describe en el Procedimiento General C y la sal clorhidrato de metil éster resultante (11 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (8 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E para obtener el metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-5-(4-ciano-fenil)-pent-4-inoico (10 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos
- 15 Generales N y B para dar el compuesto del título. LCMS: (*m/z*) 860.

#### Ejemplo 59\*

Ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

- 20 El 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (200 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B. El 7-ter-butil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (172 mg), se acopló con metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (126 mg) de acuerdo con el Procedimiento General A para dar ter-butil éster de ácido (3R,8S)-8-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (191 mg). El Boc-ciano-bifenil éster (188 mg) se trató como se describe en el Procedimiento General C para dar la sal clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (155 mg). LCMS: (*m/z*) 749; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>6</sub>): 8.54 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.63-51 (m, 4H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.07 (s, 2H) 5.04-5.03 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.63 (m, 4H), 3.11-2.97 (m, 2H).
- 25
- 30

- El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (94 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (64 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E para obtener el metil éster del ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (16 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (11 mg). LCMS: (*m/z*) 955. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.80-7.75 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.54 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.57-5.56 (m, 2H), 5.53-5.52 (m, 1H), 5.14 (s, 2H) 5.02-4.99 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 3H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.48 (s, 3H).
- 35
- 40

#### Ejemplo 60\*

Ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

- 45 El metil éster del ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (29 mg) se preparó a partir del metil éster del ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (49 mg) siguiendo el Procedimiento General N. LCMS: (*m/z*) 924.
- 50 El compuesto del título (14 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (20 mg) de acuerdo con el Procedimiento General B. LCMS: (*m/z*) 912. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.76-7.64 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.38 (d, 2H),

7.04 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.0–4.98 (m 1H), 4.40–4.39 (m, 1 H), 4.30–4.13 (m 3H), 4.08–3.95 (m, 2H), 3.10–3.0 (m, 1 H), 2.68–2.63 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H).

## Ejemplo 61\*

5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4- metil-2-metilamino-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

10 El metil éster del ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4- dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (49 mg) se hizo reaccionar con yoduro de metilo (15 mg) de acuerdo con el Procedimiento General T para obtener el metil éster del ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-[2-(acetil- metil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico. Este se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título (11 mg). LCMS: (*m/z*) 924.

## Ejemplo 62\*

15 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2- etilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

20 El metil éster del ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4- dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'- ciano-bifenil-4-il)-propiónico (49 mg) se hizo reaccionar con yoduro de etilo (16 mg) de acuerdo con el Procedimiento General T para obtener el metil éster del ácido (S)-2-(((3R,8S)-7-[2-(acetil-etil- amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'- ciano-bifenil-4-il)-propiónico. Este se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título (17 mg). LCMS: (*m/z*) 938.

## Ejemplo 63\*

25 Ácido (S)-2-(((S)-3-[4-(3-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-7-(2-etilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9- hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano- bifenil-4-il)-propiónico

30 El metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3-cloro-4- metil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'- ciano-bifenil-4-il)- propiónico (24 mg) se hizo reaccionar con bromoetano (6 mg) de acuerdo con el Procedimiento General T para obtener el metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-[2-(acetil-etil-amino)-4- metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3-cloro-4- metil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3g]- isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano- bifenil-4-il)-propiónico. Este se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título (9 mg). LCMS: (*m/z*) 918.

## Ejemplo 64\*

35 Ácido (S)-2-(((S)-3-[4-(3-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-7-[2-(ciclopentilmetil-amino)-4- metil-tiazol-5- sulfonil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)- propiónico

40 El metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3-cloro-4- metil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'- ciano-bifenil-4-il)-propiónico (24 mg) se hizo reaccionar con yodometil ciclopentano (11 mg) de acuerdo con el Procedimiento General T para obtener el metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-[2- (acetil-ciclopentilmetil-amino)-4-metil-tiazol-5- sulfonil]-3-[4-(3-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3g]-isoquinolin-8- carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)- propiónico. Este se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título. LCMS: (*m/z*) 972.

## Ejemplo 65\*

45 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9- hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano- bifenil-4-il)-propiónico

50 El 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxin-[2,3- g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (55 mg) se hizo reaccionar con 3 cloro-4- metilbencilcloruro (32 mg) de acuerdo con el Procedimiento General T para dar O-3-cloro-4-metil-éster (7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3- cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9- tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico). El producto acoplado a Boc-4-ciano- bifenilo se forma a partir del éster de acuerdo con los Procedimientos Generales

B y A. La amina protegida con Boc se trató como se describe en el Procedimiento General C para dar el clorhidrato de amina (clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((S)-3-[4-(3-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico) (16 mg).

5 El clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((S)-3-[4-(3-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (15 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (11 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E para dar el metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3-cloro-4-metil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)propiónico (11 mg), que se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título (5 mg). LCMS: (*m/z*) 893.

Ejemplo 66\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dimetil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

15 El 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxin-[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (55 mg) se hizo reaccionar con 3,4-dimetil-bencilcloruro (28 mg) de acuerdo con el Procedimiento General T para dar O-3,4-dimetil-éster (7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dimetil-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico). El producto acoplado a Boc-4-ciano-bifenilo se forma a partir del éster de acuerdo con los Procedimientos Generales B y A. La amina protegida con Boc se trató de acuerdo con el Procedimiento General C para dar el clorhidrato de la amina (clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dimetil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico) (12 mg).

20 El clorhidrato de metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dimetil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (11 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (9 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E para dar el metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dimetil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (10 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título (3 mg). LCMS: (*m/z*) 870.

Ejemplo 67\*

30 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-(4-etoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

35 El 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8,9-dihidro-6H-[1,4]dioxino-[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (299 mg) se redujo y desbencilo de acuerdo con el Procedimiento General Q para dar el 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxin-[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (55 mg). Este se hizo reaccionar con bromoetano (21 mg) de acuerdo con el Procedimiento General T para dar un O-etil-éster. El producto acoplado a Boc-4-ciano-bifenilo se formó a partir del éster de acuerdo con los Procedimientos Generales B y A. La amina protegida con Boc se trató como se describe en el Procedimiento General C para dar el clorhidrato de amina (21 mg).

40 El clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-(4-etoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (18 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (11 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-(4-etoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (17 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título (5 mg). LCMS: (*m/z*) 783.

45 Ejemplo 68\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-(4-benciloxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

50 El 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxin-[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (55 mg) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo (32 mg) de acuerdo con el Procedimiento General T para dar O-bencil-éster (7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico). El producto acoplado a Boc-4-ciano-bifenilo se formó a partir del éster de acuerdo con los Procedimientos Generales B y A. La amina protegida con Boc se trató como se describe en el Procedimiento General C para dar el clorhidrato de amina (clorhidrato de metil éster

de ácido (S)-2-(((S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3g]-isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (20 mg).

- 5 El clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino-[2,3g]-isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General E. El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-(4-benciloxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico resultante (18 mg) se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B al compuesto del título (5 mg). LCMS (*m/z*) 843.

Ejemplo 69\*

- 10 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

- 15 El 7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]-dioxin-[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (55 mg) se hizo reaccionar con yodometil-ciclopentano (38 mg) de acuerdo con el Procedimiento General T para dar O-ciclopentil-éster (7-ter-butil éster 8-metil éster de ácido (S)-3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico). El producto acoplado a Boc-4-ciano-bifenilo se formó a partir del éster de acuerdo con los Procedimientos Generales B y A. La amina protegida con Boc se trató de acuerdo con el Procedimiento General C para dar un clorhidrato de amina (clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico) (21 mg).

- 20 El clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (18 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (11 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (17 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título (4.5 mg). LCMS: (*m/z*) 835.

Ejemplo 70\*

- 30 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-[4-metil-2-(2,2,2-trifluoro-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El compuesto del título (16 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (30 mg) y anhídrido trifluoroacético de acuerdo con los Procedimientos Generales F y B. LCMS (*m/z*): 1007.

- 35 Ejemplo 71\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-{4-metil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- 40 El compuesto del título (18 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico y boc-L-prolina de acuerdo con los Procedimientos Generales L, C y B. LCMS (*m/z*): 1008.

Ejemplo 72\*

- 45 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El compuesto del título (193 mg) se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (272 mg) y clorhidrato del metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 853.

- 50 Ejemplo 73\*

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-(4-piridin-4-il-fenil)-propiónico

- 5 El compuesto del título (19 mg) se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (30 mg) y clorhidrato del metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4-piridin-4-il-fenil)-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 829.

Ejemplo 74\*

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico

- 10 El compuesto del título (14 mg) se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (30 mg) y clorhidrato del metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 846.

Ejemplo 75\*

- 15 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico

- 20 El compuesto del título (16 mg) se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (30 mg) y clorhidrato del metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 858.

Ejemplo 76\*

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico

- 25 El compuesto del título (19 mg) se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (30 mg) y clorhidrato del metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 842.

Ejemplo 77\*

- 30 Ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-propiónico

El compuesto del título (16 mg) se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (30 mg) y clorhidrato del metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 862.

- 35 Ejemplo 78\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-7-(6-ciclopentilamino-2-metil-piridin-3-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- 40 El compuesto del título (4 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (79 mg) con cloruro de 6-cloro-piridin-3-sulfonilo y ciclopentilamina de acuerdo con los Procedimientos Generales E, U y B en orden. LCMS (*m/z*): 974.

Ejemplo 79\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-isopropil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- 45 El clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-{2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il}-propiónico (105 mg) se convirtió al metil éster de ácido (S)-3-{2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il}-2-isopropilamino-propiónico de acuerdo con el Procedimiento

General M. Este éster (150 mg) se convirtió al metil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-isopropil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General V. Este compuesto (70 mg), con la hidrólisis seguida por acoplamiento de amidas de acuerdo con los Procedimientos Generales B y L, dio metil éster de ácido ((S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-isopropil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico. LCMS (*m/z*) = 792. Este éster (25 mg), en la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, dio el compuesto del título (20 mg). LCMS (*m/z*): 777.

## Ejemplo 80\*

Metil éster de ácido (S)-2-((3S,8S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-((3S,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (340 mg) se convirtió al compuesto del título (282 mg) al utilizar el Procedimiento General N. LCMS (*m/z*): 926. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>): 7.83 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.31 (m, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.04-3.18 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

## Ejemplo 81\*

Ácido (S)-2-((3S,8S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-((3S,8S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (50 mg), con la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, dio el compuesto del título (42 mg) LCMS (*m/z*): 910. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.9 (bs, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 2.74-3.08 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

## Ejemplo 82\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-7-[2-(ciclopentanocarbonil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con cloruro de ciclopentanocarbonilo de acuerdo con el Procedimiento F para proveer el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-7-[2-(ciclopentanocarbonil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico. Este éster (25 mg), con la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, dio el compuesto del título (21 mg). LCMS (*m/z*): 1009.

## Ejemplo 83\*

ter-Butil éster de ácido 4-(5-((S)-8-((S)-1-carboxi-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-sulfonil)-4-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de mono-ter-butil éster de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (75 mg) se agregó EDCI (31 mg) en una mezcla 1:1 de DCM/THF (4 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esa solución se agregó metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (30 mg) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para proveer el ter-butil éster de ácido 4-(5-((S)-8-((S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-sulfonil)-4-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico. Este éster (30 mg), con la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, dio el compuesto del título (24 mg). LCMS (*m/z*): 1023.

## Ejemplo 84\*

Ácido ((S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-[2-(3-etil-ureido)-5-metil-tiazol-4-sulfonil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

5 El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (50 mg) se hizo reaccionar con etil isocianato para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-[2-(3-etil-ureido)-5-metil-tiazol-4-sulfonil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General I. Este producto (20 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 983.

10 Ejemplo 85\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-2-metilamino-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

15 El metil éster del ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (29 mg) se hizo reaccionar con yoduro de metilo y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF para dar el metil éster del ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-[2-(acetil-metil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (LCMS (*m/z*): 982) de acuerdo con el Procedimiento General O. Este producto (26 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para proveer el compuesto del título (22 mg). LCMS (*m/z*): .924

20 Los compuestos identificados en los Ejemplos 86-92, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 85.

Ejemplo 86\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-etilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

25 Ejemplo 87\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-2-propilamino-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 88\*

30 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-7-[2-(ciclopropilmetil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 89\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-7-[2-(ciclohexilmetil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 90\*

35 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-7-[2-(ciclopentilmetil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 91\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-isobutilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

40 Ejemplo 92\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-[2-(2-metoxi-etilamino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 93\*

45 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF de acuerdo con el Procedimiento General O para dar el metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-[2-(2-acetil-2-bromo-etoxi)-etilamino]-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico. Este producto se desaciló de acuerdo con el Procedimiento General N para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-[2-(2-bromo-etoxi)-etilamino]-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico. Este intermediario se cicló utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF a 50 °C para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (16 mg) (LCMS (*m/z*): 997). Este éster, con la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, dio el compuesto del título (12 mg). LCMS (*m/z*): 984.

Ejemplo 94\*

15 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-5-metil-tiazol-4-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (130 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-5-metil-tiazol-4-sulfonilo (54 mg) para proveer el metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-5-metil-tiazol-4-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (LCMS *m/z*: 965) de acuerdo con el Procedimiento General E. El compuesto del título (16 mg) se preparó por la hidrólisis del metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-5-metil-tiazol-4-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (20 mg) al utilizar el Procedimiento General B. LCMS (*m/z*): 952.

Ejemplo 95\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-5-metil-tiazol-4-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-5-metil-tiazol-4-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (40 mg) se convirtió al metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-5-metil-tiazol-4-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (28 mg) al utilizar el Procedimiento General N. El compuesto del título (24 mg) se preparó por la hidrólisis del metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-5-metil-tiazol-4-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (28 mg) al utilizar el Procedimiento General B. LCMS (*m/z*): 912.

Ejemplo 96\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-etilamino-5-metil-tiazol-4-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-5-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (40 mg) se hizo reaccionar con yodoetano y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF para dar el metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-[2-(acetil-etil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General O. Este producto (18 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (14 mg). LCMS (*m/z*): 940.

Ejemplo 97\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con (S)-1-isocianato-etil-benceno (25 mg) para dar el metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-



carbonil]-amino)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General I. Este producto (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (20 mg). LCMS (*m/z*): 882.

## Ejemplo 98\*

5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metoxi-4-metil-bencenosulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

10 El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-metoxi-4-metilbencenosulfonilo para ofrecer el metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metoxi-4-metil-bencenosulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. Este producto (20 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (16 mg). LCMS (*m/z*): .919.

## Ejemplo 99\*

15 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-nitro-bencenosulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

20 El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-nitro-bencenosulfonilo para dar el metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-nitro-bencenosulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. Este producto (21 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (16 mg). LCMS (*m/z*): 919.

## Ejemplo 100\*

25 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metoxi-2-nitro-bencenosulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

30 El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (20 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 4-metoxi-2-nitro-bencenosulfonilo para dar el metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metoxi-2-nitro-bencenosulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. Este producto (5 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (4 mg). LCMS (*m/z*): 951.

## Ejemplo 101\*

35 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

40 El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico se hizo reaccionar con 1-(bromo-propil)-benceno y NaHCO<sub>3</sub> en DMF de acuerdo con el Procedimiento General P para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico. Este producto (12 mg), con la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, dio el compuesto del título (8 mg). LCMS (*m/z*): 854.

## Ejemplo 102\*

45 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster del ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico se hizo reaccionar con 1-(bromo-propil)-benceno y NaHCO<sub>3</sub> en DMF de acuerdo con el Procedimiento General P para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-

[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]- amino)-propiónico. Este producto, con la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, dio el compuesto del título (6 mg). LCMS (*m/z*): 852.

## Ejemplo 103\*

5 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico

El 7-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (100 mg) se acopló con el metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico (50 mg) de acuerdo con el Procedimiento General L para dar el ter-butil éster de ácido (S)-8-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-1-metil-etil-carbamoiil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (106 mg). Este intermediario se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para dar el clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-2-metil-propiónico. Este compuesto (40 mg) se hizo reaccionar además con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. Este producto (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el título. LCMS (*m/z*):966.

## Ejemplo 104\*

20 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico se convirtió al metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General N. Este éster, con la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, dio el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 927.

## Ejemplo 105\*

30 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-7-[2-(ciclobutilmetil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con bromometil ciclobutano y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF para proveer el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-[2-(acetil-ciclobutilmetil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General O. Este producto (20 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*):979.

## Ejemplo 106\*

40 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-7-(2-ciclobutilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (50 mg) se hizo reaccionar con ciclobutanol de acuerdo con el Procedimiento General W para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-[2-(acetil-ciclobutil-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico. Este producto (16 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 964.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 107-110, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 106.

50 Ejemplo 107\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2- isopropilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 108\*

5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-7-(2-ciclopentilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 109\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-butilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

Ejemplo 110\*

10 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-[4-metil-2-(3-metil-butilamino)-tiazol-5-sulfonil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 111\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(4-acetilamino-2-metil-bencenosulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

15 El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (20 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 4-acetilamino-2-metil-bencenosulfonilo para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(4-acetilamino-2-metil-bencenosulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(4-acetilamino-4-metil-bencenosulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (8 mg) de acuerdo con el Procedimiento General B. LCMS (*m/z*): 945.

Ejemplo 112\*

25 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

30 El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (20 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 4-morfolin-4-il-bencenosulfonilo para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico al utilizar el procedimiento general B. LCMS (*m/z*): 961.

35 Ejemplo 113\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

40 El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con 1-bromo-3,3-dimetil-butano y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF para proveer el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-[2-(acetil-3,3-dimetil-butil-amino)-5-metil-tiazol-4-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General O. Este producto (10 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 996.

45 Ejemplo 114\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-isobutirilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

5 El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con cloruro de isobutirilo de acuerdo con el Procedimiento F para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-7-[2-(isobutiril-amino)-4-metil-tiazol-5-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico. Este éster, con la hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento General B, dio el compuesto del título. LCMS (*m/z*):980.

## Ejemplo 115\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(4-acetilamino-bencenosulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

10 El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (32 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 4-acetilamino-bencenosulfonilo para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(4-acetilamino-bencenosulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. Este producto (20 mg) se hidrolizó de  
15 acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (3 mg). LCMS (*m/z*): 931.

## Ejemplo 116\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(5-metil-isoxazol-4-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

20 El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (25 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales D y B. LCMS (*m/z*): 830.

## Ejemplo 117\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

25 El compuesto del título (11 mg) se preparó a partir de clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (25 mg) de acuerdo con los Procedimientos Generales D y B. LCMS (*m/z*): 844.

Ejemplo 118 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-benzotiazol-6-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

30 El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con el *ter*-butil éster de ácido (6-clorosulfonil-benzotiazol-2-il)-carbámico para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-*ter*-butoxicarbonilamino-benzotiazol-6-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el  
35 Procedimiento General E. Este producto (25 mg) se desprotegió e hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General C y B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*):947.

## Ejemplo 119\*

Ácido (S)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-etilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico

40 El 7-*ter*-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]-isoquinolin-7,8-dicarboxílico (50 mg) se acopló con el clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico (29 mg) de acuerdo con el Procedimiento General L para dar el *ter*-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-[(S)-2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (52 mg). Este intermediario se desprotegió como se describe en el Procedimiento General C para dar el clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico. Este compuesto se hizo reaccionar además con cloruro de 2-acetil-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo para proveer el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico como se describe en el Procedimiento General E. Este compuesto, con la reacción  
50 con yoduro de etilo y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF, dio el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-[2-(acetil-etil-amino)-5-metil-

tiazol-4-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General O. Este producto (15 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para proveer el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 934.

5 Ejemplo 120\*

Ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2- etilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-propiónico

El 7-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (50 mg) se acopló con el clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (31 mg) de acuerdo con el Procedimiento General L para dar el ter-butil éster de ácido (S)-8-((S)-2-(4'-cloro-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil- etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (39 mg). Este intermediario se desprotegió como se describe en el Procedimiento General C para dar la sal clorhidrato de metil éster de ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico. Este compuesto se hizo reaccionar además con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo para proveer el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. Este compuesto, con la reacción con yoduro de etilo y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF, dio el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-[2-(acetil-etil-amino)-5-metil-tiazol-4-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General O. Este producto (15 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 950.

Ejemplo 121\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (35 mg) se trató con 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído de acuerdo con el Procedimiento General D para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (25 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (21 mg). LCMS (*m/z*): 830.

Ejemplo 122\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-ilmetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-ilmetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (20 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (17 mg). LCMS (*m/z*): 862.

Ejemplo 123\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-piridin-4-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (50 mg) se alquiló con el *ter*-butil éster de ácido (5-bromometil-4-metil-tiazol-2-il)-carbámico (3 eq.) y NaHCO<sub>3</sub> (10 eq.) de acuerdo con el Procedimiento General P para dar el compuesto del título (45 mg).

Ejemplo 124\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (19 mg).

## Ejemplo 125\*

- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico se trató con HCl de acuerdo con el Procedimiento General C y se siguió por lavado con NaHCO<sub>3</sub> acuoso para dar el metil éster de ácido (S)-2-amino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico. Este se sometió a alquilación con (1-bromo-propil)-benceno de acuerdo con el Procedimiento General P. El producto resultante se purificó en gel de sílice para dar el metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-((R)-1-fenil-propilamino)-propiónico (diastereómero de movimiento más lento). LCMS (*m/z*): 606. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) 7.72 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (m, 1H) 7.44 (d, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.22 (m, 1H) 7.10 (d, 1H) 6.8 (d, 1H) 6.74 (d, 1H) 6.68 (m, 1H) 5.2 (s, 2H) 5.1 (m, 1H) 4.35 (m, 1H) 4.0 (m, 1H) 3.56 (t, 1H) 3.45 (s, 3H) 3.40 (t, 1H) 3.15 (s, 3H) 2.9 (m, 2H) 1.74 (m, 1H) 1.56 (m, 1H) 0.75 (t, 3H).

El metil éster de ácido (S)-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-((R)-1-fenil-propilamino)-propiónico (0.165 g) se trató con formaldehído de acuerdo con el Procedimiento General V para dar el metil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (0.13 g). Este se trató con LiOH en THF:MeOH (1:3) de acuerdo con el Procedimiento General B para dar ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (75 mg). LCMS (*m/z*): 604

El ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (75 mg) se acopló con el metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General L para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (30 mg). LCMS (*m/z*): 866.

El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (21 mg). LCMS (*m/z*): 852.

## Ejemplo 126\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-carbonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1 eq) y TFFH (1 eq) se recogieron en 2 mL de THF anhidro y se agitó durante 10 min. El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (50 mg) y DIEA (3 eq) se agregaron a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se removió por evaporador giratorio y el residuo se purificó por columna en gel de sílice para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-ter-butoxicarbonil-amino-4-metil-tiazol-5-carbonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (42 mg). El tratamiento con HCl de acuerdo con el Procedimiento General C seguido por lavado con NaHCO<sub>3</sub> dio el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-carbonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (35 mg).

El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-carbonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (18 mg). LCMS (*m/z*): 876.

## Ejemplo 127\*

- 50 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (40 mg) se trató con cloruro de 2-metoxi-bencenosulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General E para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metoxi-bencenosulfonilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico. Este (26 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (23 mg). LCMS (*m/z*): 906.
- Los compuestos identificados en los Ejemplos 128-130, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 127.
- Ejemplo 128\*
- 10 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico
- Ejemplo 129\*
- Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico
- 15 Ejemplo 130\*
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico
- Ejemplo 131\*
- 20 Ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico
- El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (48 mg) se trató con cloruro de 2-acetilamino-tiazol-5-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General E para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico.
- 25 El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-acetilamino-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico se trató con HCl de acuerdo con el Procedimiento General N para dar el metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico.
- 30 El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (20 mg). LCMS (*m/z*) 897.
- Ejemplo 132\*
- 35 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-2-propionilamino-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico
- El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (30 mg) se trató con cloruro de propionilo de acuerdo con el Procedimiento General F para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-2-propionilamino-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (19 mg).
- 40 El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-2-propionilamino-tiazol-5-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (19 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (16 mg). LCMS (*m/z*): 967.
- 45 Ejemplo 133\*
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

5 El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(6-cloro-2-metil-piridin-3-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (80 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (80 mg) y cloruro de 6-cloro-2-metil-piridin-3-sulfonilo (29 mg) de acuerdo con el Procedimiento General E (excepto que se omitió el lavado con HCl 1 N). LCMS (*m/z*) 937.

10 El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-(6-cloro-2-metil-piridin-3-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (30 mg) se trató con morfolina de acuerdo con el Procedimiento General U para dar el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (24 mg).

15 El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (24 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (21 mg). LCMS (*m/z*): 975.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 134-137, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 133.

Ejemplo 134\*

20 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 135\*

25 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-etilamino-2-metil-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 136\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-sulfonil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 137\*

30 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-isobutilamino-2-metil-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 138\*

Ácido (S)-2-(((S)-7-[4-(2-acetilamino-tiazol-4-il)-bencenosulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

35 El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico se trató con cloruro de 4-(2-acetilamino-tiazol-4-il)-bencenosulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General E para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-[4-(2-acetilamino-tiazol-4-il)-bencenosulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico.

40 El metil éster de ácido (S)-2-(((S)-7-[4-(2-acetilamino-tiazol-4-il)-bencenosulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (22 mg). LCMS (*m/z*): 1014.

Ejemplo 139\*

45 Ácido (S)-2-(((S)-7-[4-(2-amino-tiazol-4-il)-bencenosulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

El metil éster del ácido (S)-2-(((S)-7-[4-(2-acetilamino-tiazol-4-il)-bencenosulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-



il)-propiónico (30 mg) se trató con HCl de acuerdo con el Procedimiento General N para dar el metil éster de ácido (S)-2-((S)-7-[4-(2-amino-tiazol-4-il)-bencenosulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico. Este se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (20 mg). LCMS (*m/z*): 972.

5 Ejemplo 140\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-7-[6-(ciclobutilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (40 mg) se trató con cloruro de 6-(acetil-ciclobutilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General E para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-[6-(acetil-ciclobutilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico. El tratamiento con HCl de acuerdo con el Procedimiento General N dio el metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-7-[6-(ciclobutilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (27 mg).

El metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-7-[6-(ciclobutilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (22 mg). LCMS (*m/z*): 972.

20 Los compuestos identificados en los Ejemplos 141-145, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 140.

Ejemplo 141\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(6-amino-2-metil-piridin-3-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

25 Ejemplo 142\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-isopropilamino-2-metil-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 143\*

30 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-6-metilamino-piridin-3-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 144\*

Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-7-[6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-piridin-3-sulfonil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 145\*

35 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(6-amino-4-metil-piridin-3-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

Ejemplo 146\*

Ácido (S)-3-[5-(4-ciano-fenil)-tiofen-2-il]-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

40 El ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (30 mg) se acopló con el clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[5-(4-ciano-fenil)-tiofen-2-il]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General L. El éster resultante (25 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (22 mg). LCMS (*m/z*): 861.

Ejemplo 147

45 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

5 El metil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-hidroxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (20 mg) se hizo reaccionar con bromuro de 3-cloro-bencilo de acuerdo con el Procedimiento General J y el éster resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General AB para proporcionar el ácido (3S,8S)-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (20 mg). El compuesto del título (18 mg) se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (20 mg) y bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 823.

10 Los compuestos identificados en los Ejemplos 148 y 149 se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 147.

## Ejemplo 148

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 149

15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-benciloxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 150

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-acetil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

20 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) se aciló con cloruro de acetilo de acuerdo con el Procedimiento General F. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (15 mg). LCMS (*m/z*): 781.

25 Los compuestos identificados en los Ejemplos 151-159, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 150.

## Ejemplo 151

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 152

30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,2-dimetil-propionil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 153

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-isobutiril-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## 35 Ejemplo 154

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ciclopentanocarbonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 155

40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-fenilacetil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 156

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metoxi-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 157

- Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-metil-benzoil)-2,3,6,7,8,9-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- Ejemplo 158
- 5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-benzoil)-2,3,6,7,8,9-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- Ejemplo 159
- Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico
- Ejemplo 160
- 10 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico
- El metil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-hidroxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (20 mg) se hizo reaccionar con ciclopentilmetanol de acuerdo con el Procedimiento General K y el éster resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General AB para proporcionar el ácido
- 15 (3S,8S)-3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (18 mg). El compuesto del título (17 mg) se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (18 mg) y bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 781
- 20 Los compuestos identificados en los Ejemplos 161-173, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 160.
- Ejemplo 161\*
- Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-(((3S,8S)-3-(4-metoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico
- 25 Ejemplo 162\*
- Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-(((3S,8S)-3-(4-isopropoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico
- Ejemplo 163
- 30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico
- Ejemplo 164\*
- Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexiloxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico
- Ejemplo 165\*
- 35 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- Ejemplo 166\*
- Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-(((3S,8S)-3-[4-(1-etil-propoxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico
- 40 Ejemplo 167
- Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(2-ciclopentil-etoxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- Ejemplo 168\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 169

5 Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-(((3S,8S)-7-((S)-1-fenil-propil)-3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 170\*

Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-(((3S,8S)-3-(4-etoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 171\*

10 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 172\*

Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-(((3S,8S)-3-(4-isobutoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

15 Ejemplo 173\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 174

20 ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

El compuesto del título (17 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico, el cual se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C, se sometió al Procedimiento General V y luego se protegió nuevamente. La hidrólisis seguida del Procedimiento General B y el ácido resultante, y el diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico se hicieron reaccionar de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 839.

25

Ejemplo 175

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-piridin-2-ilmetil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

30 El compuesto del título (13 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico, el cual se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C, se sometió al Procedimiento General V y luego se protegió nuevamente. La hidrólisis seguida del Procedimiento General B y el ácido resultante, y el diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico se hicieron reaccionar de acuerdo con los Procedimientos Generales L y C. La amina se trató con 2-piridincarboxaldehído, y entonces se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales D y B. LCMS (*m/z*): 830.

35

Ejemplo 176 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-bencil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

40 El compuesto del título (7 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico, el cual se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C, se sometió al Procedimiento General V y luego se protegió nuevamente. La hidrólisis seguida del Procedimiento General B y el ácido resultante, y el diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico se hicieron reaccionar de acuerdo con los Procedimientos Generales L y C. La amina se trató con o-tolualdehído, y entonces se hidrolizó de acuerdo con los Procedimientos Generales D y B. LCMS (*m/z*): 843.

45

Ejemplo 177\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

- 5 El compuesto del título (24 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico, el cual se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C, se sometió al Procedimiento General V y luego se aciló con cloruro de benzoilo de acuerdo con el Procedimiento General F. La hidrólisis seguida del Procedimiento General B y el ácido resultante, y el diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico se hicieron reaccionar de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 845.

Ejemplo 178\*

- 10 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-butyl)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- 15 El metil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-butyl)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico se sintetizó a partir del metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico y (R)-1-fenil-butan-1-ol de acuerdo con el Procedimiento General AC. Este éster se convirtió al ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-butyl)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General AB.

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-butyl)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico y clorhidrato del metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 868.

Ejemplo 179

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 25 El compuesto del título (110 mg) se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico y diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 857. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 8.18(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.23-7.18(m, 4H), 7.15(m, 1H), 7.11-7.07(m, 4H), 6.86(d, 1H), 6.78-6.72(m, 4H), 6.61(s, 1H), 6.52(s, 1H), 5.03(s, 2H), 4.93(dd, 1H), 4.72(m, 1H), 4.14(dd, 1H), 3.67(dd, 1H), 3.54(dd, 1H), 3.45(d, 1H), 3.39(dd, 1H), 3.23(d, 1H), 3.03(dd, 1H), 2.89-2.79(m, 2H), 2.66(dd, 1H), 2.38(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.87-1.75(m, 1H), 1.72-1.61(m, 1H), 0.48(t, 3H).

Los compuestos identificados en los Ejemplos 180-211, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 179.

- 35 Ejemplo 180

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 181\*

- 40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 182\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(6,7-dihidro-5H-[1]piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 183

- 45 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4-piridin-3-il-fenil)-propiónico

Ejemplo 184\*

- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]- propiónico
- Ejemplo 185\*
- 5 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]- propiónico
- Ejemplo 186\*
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-(4-piridazin-4-il-fenil)- propiónico
- Ejemplo 187
- 10 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-(4-pirimidin-4-il-fenil)- propiónico
- Ejemplo 188
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-il)- fenil]-propiónico
- 15 Ejemplo 189\*
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)- fenil]-propiónico
- Ejemplo 190
- 20 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,5-dimetil-piridin-4-il)- fenil]-propiónico
- Ejemplo 191\*
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)- fenil]-propiónico
- Ejemplo 192
- 25 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2-metoxi-piridin-4-il)-fenil]- propiónico
- Ejemplo 193\*
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)- propiónico
- 30 Ejemplo 194
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]- propiónico
- Ejemplo 195
- 35 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2-hidroxi-piridin-4-il)-fenil]- propiónico
- Ejemplo 196
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino)-3-[4-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]- propiónico
- Ejemplo 197\*

- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- Ejemplo 198
- 5 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- Ejemplo 199
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- Ejemplo 200
- 10 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- Ejemplo 201
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(3-fluoro-piridin-4-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- 15 Ejemplo 202\*
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-3'-fluoro-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico
- Ejemplo 203
- Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(3-metoxi-piridin-4-il)-fenil]-propiónico hexahidro-
- 20 Ejemplo 204
- Ácido (S)-3-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 Ejemplo 205 Ácido (S)-3-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico
- Ejemplo 206 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico
- Ejemplo 207 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico
- 30 Ejemplo 208 Ácido (S)-3-[4-(2-amino-piridin-4-il)-fenil]-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico
- Ejemplo 209 Ácido (S)-3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-propiónico
- 35 Ejemplo 210 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2-propil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico
- Ejemplo 211 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-(4-quinolin-4-il-fenil)-propiónico
- Ejemplo 212 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2-fluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico
- 40 El metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-[4-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico se disolvió en DCM y se enfrió a 0 °C. Se agregó metoxietil-DAST por goteo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminara, se extinguió con una solución de NaOH al 10%. La mezcla se extrajo 3 veces con DCM y el orgánico se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó sobre sílice

(80:20 hexanos/EtOAc). El material se trató con HCl 4 N en dioxano y se precipitó a partir de DCM-hexanos para proporcionar la sal bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-fluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico.

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico y bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-fluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 861.

Ejemplo 213

- 10 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-etil-2-metil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 15 El compuesto del título (15 mg) se preparó a partir de metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-propiónico, el cual se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C, y entonces se trató con 2-metil-3-pentanona de acuerdo con el Procedimiento General M. El producto de la aminación reductiva se sometió a los Procedimientos Generales V y B en secuencia, y luego el ácido resultante y el clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico se hicieron reaccionar de acuerdo con los Procedimientos Generales L y B. LCMS (*m/z*): 823.

Ejemplo 214\*

- 20 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 25 El ter-butilo de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3g]isoquinolin-7-carboxílico (0.1 g), ácido 3-clorofenilborónico (0.0337 g), acetato cúprico (0.39 g), y 1 gramo de tamices moleculares en polvo de 4 Å en 5 mL de DCM seco y 0.1 mL de TEA se agitaron vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de celite, y el residuo filtrado a través de celite se lavó tres veces con DCM, y los filtrados se combinaron. El solvente entonces se removió *in vacuo* y se purificó por cromatografía de columna al utilizar MeOH al 2% y 1:1 de hexano y acetato de etilo como eluyentes para dar 50 mg de ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico, el cual se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar el bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.035 g).

- 35 Se agregó bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.035 g), ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (0.014 g), HBTU (0.038 g) en DCM (3.0 mL), DIEA (0.026 g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2.0 h, se vertió en una cromatografía de columna en gel de sílice y se eluyó con MeOH al 1%, 1:1 hexanos/EtOAc para proporcionar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.020 g).

- 40 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.020 g) se disolvió en THF (0.3 mL) y MeOH (0.3 mL) y se agregaron 0.3 mL de LiOH 2.0 N a 0 °C, y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. El pH se ajustó a 6-7, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporó y secó bajo vacío para conseguir el compuesto del título (0.015 g). LCMS (*m/z*): 814.

45 Ejemplo 215\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 50 El ter-butilo de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3g]isoquinolin-7-carboxílico (0.1 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0.077 g) se disolvieron en DCM (3.0 mL). A esta solución en agitación a 0 °C, se agregó piridina (0.1 mL) por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se evaporaron y el compuesto se purificó por cromatografía de columna (1 MeOH, 1:1 hexano y EA) para conseguir el ter-butil éster de



ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etil-carbamoil)-3-(4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino-[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (0.075 g).

5 A una solución de ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etil-carbamoil)-3-(4-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (0.075 g) en tolueno (4.0 mL) se agregó ácido 3-clorofenilborónico (0.0337 g), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0052 g), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24 mg en 1.0 mL de H<sub>2</sub>O). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3.0 horas. Después de la terminación de la reacción, la capa acuosa se drenó. La capa orgánica se vertió en una cromatografía de columna en gel de sílice y se eluyó con MeOH al 1%, 1:1 hexanos/EtOAc para proporcionar el ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etil-carbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (0.039 g) el cual se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar el bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.025 g).

15 Se agregó bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.025 g), ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (0.010 g), HBTU (0.027 g) en DCM (3.0 mL), DIEA (0.019 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 horas, se vertió en una columna en gel de sílice y se eluyó con MeOH al 1%, 1:1 hexanos/EtOAc para proporcionar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.0139 g).

20 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.0139 g) se disolvió en THF (0.3 mL) y MeOH (0.3 mL) y se agregaron 0.3 mL de LiOH 2.0 N a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min. El pH se ajustó a 6-7, se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evaporaron los solventes y se secó bajo *vacuo* para conseguir el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 798.

#### Ejemplo 216

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

30 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) se convirtió al metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General F. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (15 mg). LCMS (*m/z*): 862.

#### 35 Ejemplo 217

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dimetil-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

40 El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etil-carbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (30 mg) se disolvió en DMF y se agregó bromuro de 3,4-dimetilbencilo (2 equiv) y carbonato de potasio (3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La mezcla se purificó sobre sílice (hexanos; 1:1 hexanos/EtOAc; 1:1 hexanos/EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se disolvió en 2 mL de DCM y se agregó 1 mL de HCl 4 N (dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se concentró. El residuo se suspendió en DCM. Se agregó TEA (3 eq.) y la mezcla se utilizó en la siguiente secuencia de reacciones. En un vial separado, se disolvió EDC (3 eq.) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 eq.) en DCM y se agitaron durante 40 minutos. Esta solución se agregó a la mezcla antes mencionada y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos; 1:1 hexanos/EtOAc; 1:1 hexanos/EtOAc + 1% de MeOH; 1:1 hexanos/EtOAc + 2% de MeOH; 1:1 hexanos/EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 822.

#### Ejemplo 218

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

5 El *ter*-butil éster de ácido (3*S*,8*S*)-8-((*S*)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil- etil-carbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7-carboxílico (30 mg) se disolvió en DMF y se agregó bromuro de 3-metilbencilo (2 eq.) y carbonato de potasio (3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y luego se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La mezcla se purificó sobre sílice (hexanos; 1:1 hexanos EtOAc; 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se disolvió en 2 mL de DCM y se agregó 1 mL de HCl 4 N (dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se concentró. El residuo se suspendió en DCM, se agregó TEA (3 eq.) y la mezcla se utilizó

10 en la siguiente secuencia de de reacciones. En un vial separado, se disolvió EDC (3 eq.) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 eq.) en DCM y se agitaron durante 40 minutos. Esta solución se agregó a la mezcla antes mencionada y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos; 1:1 hexanos/EtOAc; 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH; 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH; 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar 5 el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 808.

#### 15 Ejemplo 219\*

Ácido (*S*)-2-((3*S*,8*S*)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(indan-2-iloxi)-fenil]- 2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil- piridin-4-il)-fenil]-propiónico

20 El *ter*-butil éster de ácido (3*S*,8*S*)-8-((*S*)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil- etil-carbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-7-carboxílico (30 mg) se disolvió en DCM y se agregó indan-2-ol (5 eq.), trifenil fosfina (5 eq.) y DIAD (4.6 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó directamente sobre sílice (hexanos; 1:1 hexanos/EtOAc; 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se disolvió en 2 mL de DCM y se agregó 1 mL de HCl 4 N (dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se concentró. El residuo se suspendió en DCM, se agregó TEA (3 eq.) y la mezcla se concentró. En un vial separado, se disolvió EDC (3 eq.) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 eq.) en DCM y se agitaron durante 40 minutos. Esta solución se agregó a la mezcla antes mencionada y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos; 1:1 hexanos/EtOAc; 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). Este compuesto se disolvió en THF (0.3 mL) y MeOH (0.3 mL) y se agregaron 0.3 mL de LiOH 2.0 N a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Luego, el pH se ajustó a 6–7, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporó y secó bajo vacío para dar el compuesto del título (0.008 g). LCMS (*m/z*) 820.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 220–224, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 219.

#### Ejemplo 220\*

35 Ácido (*S*)-2-((3*S*,8*S*)-3-[4-(4,4-dimetil-ciclohexiloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4- carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3- dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

#### Ejemplo 221\*

Ácido (*S*)-2-((3*S*,8*S*)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)- fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil- piridin-4-il)-fenil]-propiónico

#### Ejemplo 222

40 Ácido (*S*)-2-((3*S*,8*S*)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(*trans*-4-metil-ciclohexil- metoxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4- (2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

#### Ejemplo 223

45 Ácido (*S*)-2-((3*S*,8*S*)-3-[4-(4,4-difluoro-ciclohexilmetoxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4- carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3- dimetil-piridin-4-il)-fenil] propiónico

#### Ejemplo 224\*

Ácido (*S*)-2-((3*S*,8*S*)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)- fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil- piridin-4-il)-fenil]-propiónico

#### Ejemplo 225

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(4-trifluorometil-ciclohexilmetoxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

5 El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etil-carbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico se acopló con (4-trifluorometil-ciclohexil)-metanol de acuerdo con el Procedimiento General K. El producto resultante se convirtió al metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(4-trifluorometil-ciclohexil-metoxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General C, luego el residuo se suspendió en DCM. Se agregó TEA (3 eq.) y la mezcla se concentró. En un vial separado, se disolvió EDC (3 eq.) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 eq.) en DCM y se agitaron durante 40 minutos. Esta solución se agregó a la mezcla antes mencionada y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos; 1:1 hexanos/EtOAc; 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 868.

15 Ejemplo 226\*

Ácido (R)-2-((S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico

20 El 7-ter-butil éster de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico (75 mg) se acopló con el clorhidrato de metil éster de ácido (R)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (43 mg) de acuerdo con el Procedimiento General L para dar el ter-butil éster de ácido (S)-8-[(R)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (88 mg). Este intermediario se desprotegió de acuerdo con en el Procedimiento General C para dar el clorhidrato de metil éster de ácido (R)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico. Este compuesto (100 mg) se hizo reaccionar además con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo para dar el metil éster de ácido (R)-2-((S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. Este producto (69 mg) se desaciló seguido por hidrólisis de acuerdo con los Procedimientos Generales N y B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 910.

Ejemplo 227

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

35 El diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con 6-metil-piridin-2-carbaldehído de acuerdo con el Procedimiento General D. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH hasta 1:1 hexanos EtOAc + 5% de MeOH) para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico. Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (15 mg). LCMS (*m/z*): 845.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 228-234, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 227.

Ejemplo 228

45 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 229

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

50 Ejemplo 230

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 231

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-tiazol-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 232

- 5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 233

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-piridin-3-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## 10 Ejemplo 234

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-piridin-4-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 235\*

- 15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(pirazin-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

20 El diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(pirazin-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con cloruro de pirazin-2-carbonilo de acuerdo con el Procedimiento General F. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 4% de MeOH). Para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(pirazin-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico. Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (12 mg). LCMS (*m/z*): 847.

- 25 Los compuestos identificados en los Ejemplos 236-238, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 235.

## Ejemplo 236

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piridin-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 237

- 30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(3-cloro-benzoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 238\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-oxazol-5-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## 35 Ejemplo 239

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 40 A una solución de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico en DCM se agregó (S)-1-isocianato-etil)-benceno (5 equiv) y la reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 886.

- 45 Los compuestos identificados en los Ejemplos 240-256, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 239.

## Ejemplo 240

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 241

- 5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 242

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-o-tolilcarbamoil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## 10 Ejemplo 243

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-p-tolilcarbamoil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 244

- 15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-bencilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 245

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 246

- 20 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-propilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 247

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## 25 Ejemplo 248\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ciclopentilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 249

- 30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 250

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-isopropilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 251

- 35 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ter-butilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 252\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ciclohexilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## 40 Ejemplo 253

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-m-tolilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 254

5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3,4-difluoro-fenilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 255

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3,5-difluoro-fenilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 256

10 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 257\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

15 A una solución de pirazin-2-ilamina en DCE (2 mL) se agregó CDI y DMAP (3 mg). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora y se enfrió. A esta solución se agregó una solución de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (0.040 mmol, 30 mg) en 1 mL de DCE. La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora y se enfrió. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 5% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 860.

20

Los compuestos identificados en los Ejemplos 258-259, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 257.

25 Ejemplo 258\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 259\*

30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piridin-3-ilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 260\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piridin-3-ilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

35 La piridin-3-ilamina se agitó a 60 °C con 1 eq de CDI y una cantidad catalítica de DMAP en DCE durante 1 h, luego se enfrió. Una solución de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (1 eq) en DCE se agregó y se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, y entonces se purificó directamente por cromatografía instantánea. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (3 mg). LCMS (*m/z*) 875.

40 Ejemplo 261\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-metil-isoxazol-5-ilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

45 La 3-metil-isoxazol-5-ilamina se agitó a 60 °C con 1 eq de CDI y una cantidad catalítica de DMAP en DCE durante 1 hora, luego se enfrió. Una solución de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (1 eq) en DCE se agregó y se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, y entonces

se purificó directamente por cromatografía instantánea. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (4 mg). LCMS (*m/z*) 879.

## Ejemplo 262\*

5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piridin-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

El diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con cloruro de piridin-2-carbonilo de acuerdo con el Procedimiento General F. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 5% de MeOH) para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piridin-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico. Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (8 mg). LCMS (*m/z*): 860.

15 Los compuestos identificados en los Ejemplos 263-266, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 262.

## Ejemplo 263\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-metil-oxazol-5-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 264\*

20 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 265\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,4-dimetil-oxazol-5-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## 25 Ejemplo 266\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 267\*

30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-((1R,3S)-3-ter-butoxicarbonilamino-ciclopentanocarboxílico)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

EDC (3 eq.) y ácido (1R,3S)-3-ter-butoxicarbonilamino-ciclopentanocarboxílico (6 eq.) se disolvieron en DCM y se agitó durante 40 minutos. A esta solución se agregó metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)fenil]-propiónico (25 mg) y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 950.

40 Los compuestos identificados en los Ejemplos 268-284, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 267.

## Ejemplo 268\*

45 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-((1S,3R)-3-ter-butoxicarbonilamino-ciclopentanocarboxílico)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 269\*

ter-Butil éster de ácido (S)-2-((3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico

Ejemplo 270\*

- 5 Ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 271

Ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 10 Ejemplo 272

Ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 273\*

- 15 Ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 274\*

ter-Butil éster de ácido 4-((3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carbonil)-piperidin-1-carboxílico

- 20 Ejemplo 275\*

Ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 276

- 25 Ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-hidroxi-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 277

Ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-hidroxi-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 278

- 30 Ácido (S)-2-((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3,5-difluoro-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 279\*

- 35 ter-Butil éster de ácido (R)-2-((3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico

Ejemplo 280\*

ter-Butil éster de ácido (S)-3-((3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico

- 40 Ejemplo 281\*

ter-Butil éster de ácido (R)-3-((3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico



## Ejemplo 282\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(indano-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 283\*

- 5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(benzotiazol-2-carbonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 284

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-fluoro-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## 10 Ejemplo 285\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

- 15 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (30 mg) se aminó de manera reductiva con 6-metoxi-piridin-2-carbaldehído de acuerdo con el Procedimiento General D (con exceso de aldehído). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (20 mg). LCMS (m/z): 876.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 286-292, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 285.

## 20 Ejemplo 286\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 287\*

- 25 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-tiazol-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 288\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-piridin-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 289\*

- 30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-piridin-3-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 290\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-piridin-4-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## 35 Ejemplo 291\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 292\*

- 40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 293

Isopropil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

- 5 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con cloroformiato de isopropilo de acuerdo con el Procedimiento General G (con exceso de cloroformiato). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (7 mg). LCMS (m/z): 825.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 294-297, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 293.

10 Ejemplo 294

Butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

Ejemplo 295

- 15 Isobutil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

Ejemplo 296

2,2-Dimetil-propil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

Ejemplo 297

- 20 Bencil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

Ejemplo 298

Isopropil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

- 25 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con cloroformiato de isopropilo de acuerdo con el Procedimiento General G (con exceso de cloroformiato). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (4 mg). LCMS (m/z): 841.

- 30 Los compuestos identificados en los Ejemplos 299-302, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 298.

Ejemplo 299\*

Butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

35 Ejemplo 300\*

Isobutil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

Ejemplo 301\*

- 40 2,2-Dimetil-propil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

Ejemplo 302\*

Bencil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

## Ejemplo 303\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-benzoil-3-[4-(3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro- [1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

5 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-benzoil-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro- [1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (18 mg) se disolvió en DCM, se agregó trifenil fosfina (5.9 eq.), 3,3-dimetil-butan-1-ol (exceso) y la mezcla se enfrió en hielo. Se agregó DIAD (5.1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó en hielo durante 10 minutos y a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (DCM-EtOAc 8:2 a DCM-EtOAc 6:4). El residuo resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B y se purificó sobre sílice (DCM a DCM + 1% de MeOH a DCM + 7% de MeOH) para dar el compuesto del título (11 mg). LCMS (m/z): 769.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 304-306, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 303.

## Ejemplo 304\*

15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-benzoil-3-[4-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9- hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)- fenil]-propiónico

## Ejemplo 305

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-benzoil-3-(4-ciclopentilmetoxi)-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro- [1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 306\*

20 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-benzoil-3-[4-(trans-4-metil-ciclohexiloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9- hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)- fenil]-propiónico

## Ejemplo 307

Bis clorhidrato de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piperidin- 2-carbonil)-2,3,6,7,8,9- hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3- dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

25 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]- 2,3,6,7,8,9- hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)- fenil]-propiónico (25 mg) se suspendió en DCM, se agregó 0.1 mL de DIEA y la mezcla se concentró para proporcionar un sólido. En un vial separado, EDC (35 mg) y mono-ter-butyl éster de ácido piperidin-1,2-dicarboxílico (83 mg) se disolvieron en DCM y se agitó por 15 min. Esta solución se agregó al sólido y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó (2 mg se removieron antes de la desprotección) y se desprotegió de acuerdo con los Procedimientos Generales B y C para proporcionar el compuesto del título (10 mg). LCMS (m/z): 850.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 308-310, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 307.

## 35 Ejemplo 308\*

Bis clorhidrato de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piperidin- 3-carbonil)-2,3,6,7,8,9- hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3- dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 309\*

40 Bis clorhidrato de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)- pirrolidin-3-carbonil)- 2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)- 3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]- propiónico

## Ejemplo 310\*

45 Bis clorhidrato de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)- pirrolidin-3-carbonil)- 2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)- 3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]- propiónico

## Ejemplo 311\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(morfolin-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 5 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (21 mg) se hizo reaccionar con cloruro de morfolin-4-carbonilo de acuerdo con el Procedimiento General H. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (11 mg). LCMS (m/z): 852.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 312-315, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 311.

10 Ejemplo 312\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(piperidin-1-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 313\*

- 15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(pirrolidin-1-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 314\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-diisopropilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 315\*

- 20 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-dimetilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 316\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 25 Metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (30 mg) en DCM (3 mL), cloruro de 4,4-difluoro-piperidin-1-carbonilo (5.0 eq, preparado de acuerdo con el Procedimiento General AD) de acuerdo con el Procedimiento General H y purificado sobre sílice (hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (8 mg). LCMS (m/z) 886.
- 30

Los compuestos identificados en los Ejemplos 317-318, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 316.

Ejemplo 317\*

- 35 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4-oxo-piperidin-1-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 318\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(ciclohexil-metil-carbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 319

- 40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (20 mg) se hizo reaccionar con 2-isocianato-2-metil-butano (preparado de acuerdo con el Procedimiento General AD) de

acuerdo con el Procedimiento General I (con exceso de isocianato). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (7 mg). LCMS (m/z): 852.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 320–323, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 319.

5 Ejemplo 320

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-ciclobutilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 321\*

10 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(indan-1-ilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 322\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(indan-2-ilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

15 Ejemplo 323 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 324\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

20 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en DCM (3.0 mL), de acuerdo con el Procedimiento General A, y se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (15 mg). LCMS (m/z): 847.

25

Los compuestos identificados en los Ejemplos 325–334, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 324.

Ejemplo 325\*

30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 326\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(oxazol-5-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

35 Ejemplo 327\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 328\*

40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(oxazol-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 329

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 330\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 331

- 5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3,4-difluoro-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 332\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## 10 Ejemplo 333\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-oxo-imidazolidin-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 334\*

- 15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 335\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 20 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico se hizo reaccionar con (S)-1-isocianato-etil-benceno de acuerdo con el Procedimiento General I para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico. Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (15 mg). LCMS (*m/z*): 902.

- 25 Los compuestos identificados en los Ejemplos 336-346, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 335.

## Ejemplo 336\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## 30 Ejemplo 337\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 338\*

- 35 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-*o*-tolilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 339\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-*p*-tolilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 340\*

- 40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

## Ejemplo 341\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-bencilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 342\*

5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-isopropilcarbamoil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 343\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ter-butilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 344\*

10 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ciclohexilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 345\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-m-tolilcarbamoil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

15 Ejemplo 346\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ciclopentilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 347\*

20 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ciclobutilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

25 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con isocianato-ciclobutano de acuerdo con el Procedimiento General AD e I para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ciclobutilcarbamoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico. Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (12 mg). LCMS (*m/z*): 852.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 348-352, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 347.

Ejemplo 348\*

30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 349\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

35 Ejemplo 350\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 351\*

40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-ciclobutilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 352\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(4,4-difluoro-ciclohexilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

Ejemplo 353\*

5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

EDC (5 eq.) y ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico (10 equiv) se disolvieron en DCM y se agitó por 40 min. A esta solución se agregó metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)fenil]-propiónico y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (12 mg). LCMS (*m/z*): 866.

Ejemplo 354\*

15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3,4-dimetoxi-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

El ácido 3,4-dimetoxibenzoico (1 eq.) se agitó en DCM seco con 0.5 eq de EDCI a TA durante 1 h. El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico en DCM seco (10 eq de ácido benzoico con respecto a la amina) se agregó y la mezcla resultante se agitó por 16 h, luego se purificó directamente por cromatografía instantánea. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (5 mg). LCMS (*m/z*) 919.

Ejemplo 355 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

25 El *ter*-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-(4-hidroxifenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico se disolvió en DMF y se agregó bromuro de 2,6-diclorobencilo (2 eq.) y carbonato de potasio (3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La mezcla se purificó sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se disolvió en 2 mL de DCM y se agregó 1 mL de HCl 4 N (dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se concentró. El residuo se suspendió en DCM, se agregó TEA (3 eq.) y la mezcla se utilizó en la siguiente secuencia de reacciones. En un vial separado, se disolvió EDC (3 eq.) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 eq.) en DCM y se agitaron durante 40 minutos. Esta solución se agregó a la mezcla antes mencionada y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (6 mg). LCMS (*m/z*): 862.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 356-362, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 355.

40 Ejemplo 356

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 357

45 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 358

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 359



Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3-cloro-2-fluoro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 360

5 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 361

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 362

10 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 363

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

15 El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etil-carbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico se disolvió en DMF y se agregó bromuro de 2,6-diclorobencilo (2 eq.) y carbonato de potasio (3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La mezcla se purificó sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se disolvió en 2 mL de DCM y se agregó 1 mL de HCl 4 N (dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se concentró. El residuo se suspendió en DCM, se agregó TEA (3 eq.) y la mezcla se utilizó en la siguiente secuencia de reacciones. Se agregó ((R)-1-isocianato-etil)-benceno (5 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (5 mg). LCMS (*m/z*): 886.

20

25

Los compuestos identificados en los Ejemplos 364-370, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 363.

Ejemplo 364

30 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 365

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

35 Ejemplo 366

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 367

40 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3-cloro-2-fluoro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 368

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 369

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(2,3-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 370

5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 371

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

10 El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (30 mg) se disolvió en DCM y se agregó 2(4-cloro-fenil)-etanol (5 equiv), trifenil fosfina (5 eq.) y DIAD (4.5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se disolvió en 2 mL de DCM y se agregó 1 mL de HCl 4 N (dioxano). La  
15 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se concentró. El residuo se suspendió en DCM, se agregó TEA (3 eq.) y la mezcla se utilizó en la siguiente secuencia de reacciones. En un vial separado, se disolvió EDC (3 eq.) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 eq.) en DCM y se agitaron durante 40 minutos. Esta solución se agregó a la mezcla antes mencionada y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el  
20 Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 842.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 372-387, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 371.

Ejemplo 372\*

25 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(*trans*-4-ter-butil-ciclohexiloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 373\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(*trans*-4-etil-ciclohexiloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 374

30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(4-metoxi-ciclohexilmetoxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 375\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(4-cloro-ciclohexiloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

35 Ejemplo 376

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(5-cloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 377

40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-(4-feniloxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 378\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetoxi]-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

45 Ejemplo 379

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 380\*

5 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 381\*

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(*cis*-4-metil-ciclohexiloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 382\*

10 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(*trans*-4-metil-ciclohexiloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 383

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

15 Ejemplo 384

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 385\*

20 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-3-[4-(*cis*-4-etil-ciclohexiloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 386\*

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(*cis*-4-ter-butil-ciclohexiloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 387

25 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etoxi]-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 388

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

30 El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etil-carbamoil)-3-(4-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (30 mg) se disolvió en DCM y se agregó 2(4-cloro-fenil)-etanol (5 equiv), trifenil fosfina (5 eq.) y DIAD (4.5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se disolvió en 2 mL de DCM y se agregó 1 mL de HCl 4 N (dioxano). La

35 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se concentró. El residuo se suspendió en DCM y se agregó TEA (3 eq.) a la mezcla utilizada en la siguiente secuencia de reacciones. Se agregó ((R)-1-isocianato-etil)-benceno (5 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el

40 Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 866.

Los compuestos identificados en los Ejemplos 389-396, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 388.

Ejemplo 389\*

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(*trans*-4-ter-butil-ciclohexiloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil- etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 390\*

5 Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(*trans*-4-etil-ciclohexiloxi)- fenil]-7-((R)-1-fenil- etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8- carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 391

Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-[[[(3S,8S)-3-(4-fenililoxi-fenil)-7-((R)-1- fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]- propiónico

Ejemplo 392

10 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)- 2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil- piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 393

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)- 2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil- piridin-4-il)-fenil]-propiónico

15 Ejemplo 394

Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(*cis*-4-etil-ciclohexiloxi)- fenil]-7-((R)-1-fenil- etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8- carbonil]-amino]-propiónico

Ejemplo 395\*

20 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(*cis*-4-ter-butil-ciclohexiloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil- etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 396

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etoxi]-fenil]-7-((R)-1-fenil- etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Ejemplo 397\*

25 Ácido (S)-3-(4'-carbamoil-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7- (2,5-dimetil-oxazol-4- carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8- carbonil]-amino]-propiónico

30 El metil éster de ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico y ácido 4- carbamoilfenil borónico (2 eq.) se acoplaron en 7:2 tolueno-H<sub>2</sub>O con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1 eq.). Después de calentar durante 4 horas a 80 °C, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el metil éster de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino- 3-(4'-carbamoil-bifenil-4-il)-propiónico. El producto se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar una sal amina-HCl, que se acopló con el 7-ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8- dicarboxílico de acuerdo con el Procedimiento General L. El producto se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar una sal amina-HCl, que se trató con exceso de NEt<sub>3</sub> en DCM para producir una amina libre. La amina libre se acopló con ácido 2,5-dimetiloxazol- 4-carboxílico (2 eq.) en DCM seco con HBTU (2.2 eq.) y NEt<sub>3</sub> (3 eq.). Después de reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el producto, el cual se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento general B para dar el compuesto del título (11 mg). LCMS (m/z) 876.

40 Los compuestos identificados en los Ejemplos 398-399, a continuación, se prepararon al utilizar procedimientos sintéticos análogos a los utilizados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 397.

Ejemplo 398\*

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4- carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-(4'- metilcarbamoil-bifenil-4-il)-propiónico

Ejemplo 399\*

Ácido (S)-3-(4'-acetil-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

Ejemplo 400\*

5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-benzoil-3-(4-ciclohexilmetoxi)-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

10 El diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi)-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (19 mg) se disolvió en 1:1 EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se agregó cloruro de benzoilo (3 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice (hexanos a 8:2 hexanos-EtOAc a 6:4 hexanos-EtOAc a 6:4 hexanos-EtOAc + 2% de MeOH a DCM + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (20 mg). LCMS (*m/z*): 797.

Ejemplo 401\*

15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-bencil-3-(4-ciclohexilmetoxi)-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

20 El di-clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi)-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (19 mg) se hizo reaccionar con benzaldehído de acuerdo con el Procedimiento General D. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH hasta 1:1 hexanos EtOAc + 5% de MeOH) para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-bencil-3-(4-ciclohexilmetoxi)-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico. Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (14 mg). LCMS (*m/z*): 783.

Ejemplo 402\*

25 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(2-ciclopentil-etoxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

30 El metil éster de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (20 mg) se disolvió en DCM y se agregó ciclopentano-etanol (5 eq.), trifenil fosfina (5 eq.) y DIAD (4.5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 9:1 hexanos EtOAc a 7:3 hexanos EtOAc). Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General AB para dar el ácido (3S,8S)-3-[4-(2-ciclopentil-etoxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico. Este ácido se acopló con el di clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General L para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(2-ciclopentil-etoxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico. Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (5 mg). LCMS (*m/z*): 811.

Ejemplo 403\*

40 ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

El ter-bubutil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (10 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (5 mg). LCMS (*m/z*): 855.

Ejemplo 404\*

45 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-metanosulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

50 El diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con cloruro de metano-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General E. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1

hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 5% de MeOH) para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-metanosulfonil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico. Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (12 mg). LCMS (*m/z*): 833.

#### 5 Ejemplo 405

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

10 El diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2,5-dimetil-oxazol-4-carbonilo de acuerdo con el Procedimiento General F para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (20 mg). Este éster se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 800.

#### 15 Ejemplo 406

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

20 A una solución de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico en DCM se agregó ((R)-1-isocianato-etil)-benceno (5 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 824.

#### Ejemplo 407\*

25 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-ter-butylcarbamoil-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

30 A una solución de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (25 mg) en DCM se agregó 2-isocianato-2-metil-propano (5 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título. LCMS (*m/z*): 792.

#### Ejemplo 408

35 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

40 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) se disolvió en 1:1 EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se agregó cloruro de 3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonilo (3 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice (hexanos a 8:2 hexanos-EtOAc a 6:4 hexanos-EtOAc a 6:4 hexanos-EtOAc + 2% de MeOH a DCM + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (16 mg). LCMS (*m/z*): 862.

#### Ejemplo 409

45 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(3-fluoro-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

50 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) se disolvió en 1:1 EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se agregó cloruro de 3-fluorobenzoilo (3 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice (hexanos a 8:2 hexanos-EtOAc a 6:4 hexanos-EtOAc a 6:4

hexanos-EtOAc + 2% de MeOH a DCM + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (15 mg). LCMS (*m/z*): 861.

## Ejemplo 410\*

5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

10 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (60 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo para dar el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General E. Este éster (12 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (10 mg). LCMS (*m/z*): 959.

## Ejemplo 411\*

15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

20 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico se convirtió al metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-7-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General N. Este éster (20 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (17 mg). LCMS (*m/z*): 915.

## Ejemplo 412\*

25 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

30 Se disolvió EDC (3 eq.) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 eq.) en DCM y se agitó durante 40 minutos. A esta solución se agregó metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (20 mg) y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (22 mg). LCMS (*m/z*): 860.

## Ejemplo 413\*

35 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

40 A una solución de metil éster de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico (20 mg) se agregó ((R)-1-isocianato-etil)-benceno (5 equiv) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH a 1:1 hexanos EtOAc + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (26 mg). LCMS (*m/z*): 884.

## Ejemplo 414

45 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

Se agregó (R)-(+)- $\alpha$ -metilbencil isocianato (5 mg) a una solución de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (20 mg) en 0.5 mL de DCM y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice (1:1 EtOAc/hexanos a 6% de MeOH en 1:1 EtOAc/hexanos) para aislar el producto deseado (16 mg).

El metil éster de ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil- etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (16 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (14 mg). LCMS (*m/z*): 886.

#### 5 Ejemplo 415

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

El ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (5 mg) y EDCI (8 mg), HOBT (6 mg) se recogieron en 1 mL de DCM anhidro y se agitó durante 5 min. Se agregó DIEA (10 mg) y el metil éster de ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (20 mg en 0.5 mL de DCM) a la mezcla de reacción y se agitó durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, se cargó en una columna de gel de sílice (1:3 EtOAc/hexanos a 5% de MeOH en 1:1 EtOAc/hexanos) para conseguir el compuesto puro (17 mg), el cual se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (13 mg). LCMS (*m/z*): 862.

#### 15 Ejemplo 416

ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3g]isoquinolin-7-carboxílico

El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (15 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (12 mg). LCMS (*m/z*): 839.

#### Ejemplo 417

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-(3-ciclohexilmetoxi-fenil)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-(3-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (25 mg), ciclohexil metanol (12 mg), trifenil fosfina (38 mg) se recogieron en 1 mL de DCM anhidro y se enfriaron a 0 °C. Se agregó azodicarboxilato de diisobutilo (22 mg) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después de la terminación, la reacción se cargó en una columna de gel de sílice (1:1 EtOAc:hexanos a 4% de MeOH en 1:1 EtOAc:hexanos) para dar el ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-(3-ciclohexilmetoxi-fenil)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (27 mg). Esto se tomó en 2 mL de DCM anhidro y se enfrió a 0 °C, se agregó HCl (0.5 mL, 4 N en dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los volátiles se evaporaron y el residuo se precipitó a partir de DCM/hexanos para obtener el diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-(3-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg).

El ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 mg) se recogió en 1 mL de DCM anhidro y EDCI (9 mg), HOBT (7 mg) y diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-(3-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó DIEA (25 mg), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se terminó, se cargó en una columna de gel de sílice (1:3 EtOAc/hexanos a 4% de MeOH en 1:1 EtOAc/hexanos) para obtener el metil éster de ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-(3-ciclohexilmetoxi-fenil)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico puro (22 mg). Este producto se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B al compuesto del título (17 mg). LCMS (*m/z*): 800.

Ejemplo 418 Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-(3-ciclopentilmetoxi-fenil)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-(3-hidroxi-fenil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (25 mg), ciclopentil metanol (11 mg), trifenil fosfina (38 mg) se recogieron en 1 mL de DCM anhidro y se enfriaron a 0 °C. Se agregó azodicarboxilato de diisobutilo (22 mg) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice (1:1 EtOAc:hexanos a 4% de MeOH en 1:1 EtOAc:hexanos) para dar el ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-(3-



ciclopentilmetoxi-fenil)-8- ((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (24 mg). Esto se recogió en 2 mL de DCM anhidro y se enfrió a 0 °C, se agregó HCl (0.5 mL, 4 N en dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los volátiles se evaporan y el residuo se precipitó a partir de DCM/hexanos para obtener el diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(3-ciclopentilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (22 mg)

El ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 mg) se recogió en 1 mL de DCM anhidro y EDCI (9 mg), HOBT (7 mg) y diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(3-ciclopentilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (22 mg) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó DIEA (25 mg), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice (1:3 EtOAc:hexanos a 4% de MeOH en 1:1 EtOAc:hexanos) para obtener el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(3-ciclopentilmetoxi-fenil)-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico purificado (20 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para obtener el compuesto del título (16 mg). LCMS (*m/z*): 786.

Ejemplo 419 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

El ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (25 mg), EDCI (10 mg), HOBT (8 mg) y el diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (15 mg) se recogieron en 1 mL de DCM anhidro y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó DIEA (21 mg), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se completó, la mezcla se cargó en una columna de gel de sílice (1:3 EtOAc:hexanos a 4% de MeOH en 1:1 EtOAc:hexanos) para obtener el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico purificado (23 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (20 mg). LCMS (*m/z*): 857.

Ejemplo 420\*

ter-Butil éster de ácido (3S,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (20 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (16 mg). LCMS (*m/z*): 855.

Ejemplo 421\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

El ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (50 mg) se tomó en 2 mL de DCM anhidro y se enfrió a 0 °C, se agregó HCl (0.5 mL, 4 N en dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todos los volátiles se evaporaron y el residuo se lavó con hexanos y se secó bajo vacío para obtener el diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (46 mg).

El ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (6 mg) se recogió en 1 mL de DCM anhidro y EDCI (9 mg), HOBT (7 mg) y diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó DIEA (25 mg), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se terminó, la mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice (1:3 EtOAc:hexanos a 4% de MeOH en 1:1 EtOAc:hexanos) para obtener el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico purificado (23 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (19 mg). LCMS (*m/z*): 878.

## Ejemplo 422\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

- 5 El ácido (3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (25 mg), EDCI (10 mg), HOBT (8 mg) y el metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (16 mg) se recogieron en 1 mL de DCM anhidro y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó DIEA (21 mg), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se completó, la mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice (1:3 EtOAc:hexanos a 4% de MeOH en 1:1 EtOAc:hexanos) para obtener el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (22 mg). Este se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (18 mg). LCMS (m/z): 873.

## Ejemplo 423

- 15 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-7-(3-metil-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 20 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (20 mg) se disolvió en 1:1 EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se agregó cloruro de 3-metilbenzoilo (3 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice (hexanos a 8:2 hexanos-EtOAc a 6:4 hexanos-EtOAc a 6:4 hexanos-EtOAc + 2% de MeOH a DCM + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (15 mg). LCMS (m/z): 795.

## Ejemplo 424\*

- 25 Ácido (S)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-2-(((3S,8S)-3-(4-fenoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-propiónico

- 30 El metil éster de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (30 mg) Cu(OAc)<sub>2</sub> (25 mg), ácido fenil borónico (32 mg) y tamices moleculares se suspendieron en 5 mL de DCM. Se agregó TEA (0.064 mL), la reacción se limpió con oxígeno y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla resultante se vertió en EtOAc y carbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se lavó 3 veces con carbonato de sodio al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice (hexanos a 9:1 hexanos/EtOAc) para dar el metil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-fenoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (22 mg). LCMS (m/z): 537.

- 35 El metil éster de ácido (3S,8S)-3-(4-fenoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (22 mg) se disolvió en 2 mL de MeOH-THF (3-1), la mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó KOH (15 equiv, solución acuosa 2.5 N). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante 40 horas. El pH se ajustó luego a aproximadamente 7 con HCl 1 N y se agregó EtOAc y salmuera. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el ácido correspondiente (20 mg).

- 45 El ácido (3S,8S)-3-(4-fenoxi-fenil)-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (10 mg), bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (8 mg), EDC (5 mg), y HOBT (3 mg) se suspendieron en 5 mL de DCM y se agregó NMM (0.009 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (9 mg). LCMS (m/z): 775.

## Ejemplo 425\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-metanosulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 50 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (25 mg) se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General E (con exceso de

cloruro de sulfonilo). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (14 mg). LCMS (m/z): 819.

## Ejemplo 426\*

5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (20 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (12 mg). LCMS (m/z): 741.

## 10 Ejemplo 427

ter-Butil éster de ácido (3R,8S)-8-((S)-1-carboxi-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico

15 El ter-butil éster de ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-8-((S)-2-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7-carboxílico (20 mg) se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (14 mg). LCMS (m/z): 839.

## Ejemplo 428

Ácido (S)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

20 El metil éster de ácido (S)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (35 mg) se disolvió en 2 mL de DCM. En un vial separado, se disolvió EDC (5 equiv) y ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico (10 equiv) en DCM y se agitó durante 40 min. Esta solución se agregó a la mezcla antes mencionada y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (10 mg). LCMS (m/z): 862.

## Ejemplo 429

Ácido (S)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

30 El metil éster de ácido (S)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (35 mg) se disolvió en 2 mL de DCM y se agregó ((R)-1-isocianato-etil)-benceno (5 equiv), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 2% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (28 mg). LCMS (m/z): 886.

## 35 Ejemplo 430

Ácido (S)-2-(((3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

40 El ácido (3R,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carboxílico (300 mg), bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (213 mg), EDC (119 mg), y HOBt (87 mg) se suspendieron en 5 mL de DCM y se agregó NMM (0.240 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se cargó directamente sobre sílice. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos a 1:1 hexanos/EtOAc a 1:1 hexanos/EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante (330 mg) se disolvió en 8 mL de THF-MeOH (4-1) y se enfrió en hielo. Se agregó LiOH (sol. ac. 2 N, 5 equiv) y la mezcla se agitó en hielo durante 45 1.5 horas. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 7 con HCl 1 N y se agregó EtOAc y salmuera. El orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a alrededor de 5 mL de volumen donde se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con EtOAc y se secó bajo vacío para proporcionar 181 mg del compuesto del título. LCMS (m/z): 857. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>): 13.0 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 7H), 7.16 (d, 2H), 7.02-6.94 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.13 (s,

2H), 4.91 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.40–3.56 (m, 3H), 3.18 (d, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.52 (t, 3H).

## Ejemplo 431\*

5 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-metil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

A una solución en agitación de ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico (30 mg) en DCM (2.0 mL), se agregó cloruro de oxalilo (3.0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Los solventes se evaporaron y se secaron bajo *vacuo* para proporcionar cloruro de 2-metil-oxazol-4-carbonilo.

10 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-metil-oxazol-4-carbonilo (preparado como se menciona anteriormente), de acuerdo con el Procedimiento General F, y se purificó sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (10 mg). LCMS (m/z): 848.

## 15 Ejemplo 432\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,4-dimetil-oxazol-5-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

20 A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico (30 mg) en DCM (2.0 mL), se agregó cloruro de oxalilo (3.0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Los solventes se evaporaron y se secaron bajo *vacuo* para proporcionar cloruro de 2,4-dimetil-oxazol-5-carbonilo.

25 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2,4-dimetil-oxazol-5-carbonilo (preparado como se menciona anteriormente), de acuerdo con el Procedimiento General F, y se purificó sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (9 mg). LCMS (m/z) 862.

## Ejemplo 433\*

30 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-isopropil-5-metil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

35 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con ácido 2-isopropil-5-metil-oxazol-4-carboxílico (de acuerdo con un procedimiento en *Synthesis*, Vol. 10, pp. 1569–71 (2005)) en DCM (3.0 mL), de acuerdo con el Procedimiento General A, y se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (8 mg). LCMS (m/z) 892.

## Ejemplo 434\*

40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2-isopropil-5-metil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

45 El metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico (30 mg) se hizo reaccionar con ácido 2-isopropil-5-metil-oxazol-4-carboxílico (de acuerdo con un procedimiento en *Synthesis*, Vol. 10, pp. 1569–71 (2005)) en DCM (3.0 mL), de acuerdo con el Procedimiento General A, y se purificó directamente sobre sílice (hexanos a 1:1 hexanos EtOAc a 1:1 hexanos EtOAc + 1% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (8.5 mg). LCMS (m/z) 906.

## Ejemplo 435\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-7-(3-hidroxi-benzoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

5 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico y el 3-clorocarbonil-fenil éster de ácido acético en exceso, se hicieron reaccionar en una mezcla bifásica de EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (15 mg). LCMS (m/z) 813.

Ejemplo 436\*

10 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(propano-2-sulfonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico se acopló con cloruro de propano-2-sulfonilo de acuerdo con el Procedimiento General E. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (3 mg). LCMS (m/z) 861.

15 Ejemplo 437\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-dimetilsulfamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

20 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico se acopló con cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo de acuerdo con el Procedimiento General E. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (9 mg). LCMS (m/z) 862.

Ejemplo 438\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(1-metil-ciclohexilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

25 El ácido 1-metilciclohexanocarboxílico se calentó a 120 °C con 1 eq de DPPA y 1.2 eq de NEt<sub>3</sub> durante 1 hora, y luego se evaporó a sequedad. El residuo que contenía el isocianato sin purificar se acopló con el metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico de acuerdo con el Procedimiento General I. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (11 mg). LCMS (m/z) 878.

30 Ejemplo 439\*

Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-dimetilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico

35 El bis clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico se acopló con cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo de acuerdo con el Procedimiento General H. El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (11 mg). LCMS (m/z): 826.

Ejemplo 440\*

40 Ácido (S)-2-(((3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil)-amino)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico

45 El clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico se acopló con el 7-ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico de acuerdo con el Procedimiento General L. El producto se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar una sal amina-HCl, que se trató con exceso de NEt<sub>3</sub> en DCM para producir la amina libre. La amina libre se acopló con ácido 2,5-dimetiloxazol-4-carboxílico (2 eq) en DCM seco con HBTU (2.2 eq) y NEt<sub>3</sub> (3 eq). Después 2 horas de reacción a TA, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el producto, el cual se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento general B para dar el compuesto del título (6 mg). LCMS (m/z): 851.

## Ejemplo 441\*

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)]-propiónico

- 5 El clorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico se acopló con el 7-ter-butil éster de ácido (3S,8S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2,3,8,9-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino-[2,3-g]isoquinolin-7,8-dicarboxílico de acuerdo con el Procedimiento General L. El producto se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento General C para proporcionar una sal amina-HCl, que se trató con exceso de NEt<sub>3</sub> en DCM para producir la amina libre. La amina libre se acopló con ácido 2,5-dimetiloxazol-4-carboxílico (2 eq) en DCM seco con HBTU (2.2 eq) y NEt<sub>3</sub> (3 eq). Después 2 horas de reacción a TA, la mezcla de reacción se purificó por
- 10 cromatografía instantánea para proporcionar el producto, el cual se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar el compuesto del título (21 mg). LCMS (m/z): 863.

## Ejemplo 442

Ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-7-benzoil-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico

- 15 El diclorhidrato de metil éster de ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico se disolvió en 1:1 EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se agregó cloruro de benzoilo (3 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice (hexanos a 8:2 hexanos-EtOAc a 6:4 hexanos-EtOAc a 6:4 hexanos-EtOAc + 2% de MeOH a DCM + 3% de MeOH). El compuesto resultante se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General B para dar
- 20 el compuesto del título (17 mg). LCMS (m/z): 781.

## Usos de agonistas de GLP-1R

- Los compuestos que funcionan como agonistas de GLP-1R son potencialmente útiles en tratar enfermedades, trastornos o padecimientos en los que la modulación del receptor de GLP-1 humano es favorable. Tales
- 25 enfermedades, trastornos o padecimientos incluyen, pero no se limitan a: síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos donde la activación del receptor de GLP-1 es conveniente, y las complicaciones que resultan o se asocian con la diabetes,
- 30 incluyendo, pero sin limitarse a, neuropatía, retinopatía, nefropatía y curación alterada de heridas. Los compuestos de la Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de una o de más de estas enfermedades.

## Composiciones farmacéuticas

- 35 En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43 (indicadas anteriormente). En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43 y un portador, excipiente, diluyente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.
- 40 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden estar en una forma apropiada para el uso oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o suaves, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para el uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo
- 45 que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y gustosas. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulado y desintegración, por
- 50 ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no recubrirse ellos pueden ser revestidos por técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y con ello proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden
- 55 recubrirse por las técnicas descritas en la Patente de E.U. No. 4,356,108; 4,166,452; y 4,265,874, para formar

5 tabletas terapéuticas osmóticas para la liberación controlada. En otra modalidad, las formulaciones para el uso oral también pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o cápsulas suaves de gelatina en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

10 En otra modalidad, la composición puede comprender una suspensión acuosa. Las suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos en una mezcla con excipientes apropiados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se presenta naturalmente como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetil-eneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos, y un hexitol como monooleate de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de anhídridos de ácidos grasos y hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

20 También, las suspensiones oleosas pueden formularse al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral como una parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los establecidos anteriormente, y agentes saborizantes, pueden agregarse para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un anti oxidante, como ácido ascórbico.

25 Los polvos y gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua, proporcionan el compuesto activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden presentarse excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes, y colorantes,

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuate, o un aceite mineral, por ejemplo una parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se presentan naturalmente, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos que se presentan naturalmente, por ejemplo, frijol de soya, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de anhídridos de ácidos grasos y hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de tales ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

35 En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender un jarabe o elixir. Los jarabes y los elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservador y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril, acuosa u oleosa. Esta suspensión puede formularse según los métodos conocidos que utilizan agentes dispersantes o humectantes convenientes y agentes de suspensión descritos anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3- butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convenientemente como medios solventes o de suspensión. Para este fin, cualquier aceite fijo suave puede emplearse al utilizar mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico son de utilidad en la preparación de inyectables.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de supositorios para la administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente conveniente no irritante que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, de esta manera, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen mantequilla de cacao y polietileno glicoles, por ejemplo.

55 En una modalidad, para el uso tópico, pueden emplearse cremas, ungüentos, jaleas, soluciones de suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Para el propósito de esta solicitud, las aplicaciones tópicas incluirán lavados de boca y gárgaras.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas

5 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), donde un grupo básico o ácido se presenta en la estructura, también se incluyen dentro del alcance de la invención. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de los compuestos de esta invención que no son biológicamente, o de otro modo, indeseables y se preparan generalmente al hacer reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico conveniente, o hacer reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica  
 10 conveniente. Las sales representativas incluyen las sales siguientes: Acetato, Bencenosulfonato, Benzoato, Bicarbonato, Bisulfato, Bitartrato, Borato, Bromuro, Edetato de Calcio, Camsilato, Carbonato, Cloruro, Clavulanato, Citrato, Diclorhidrato, Edetato, Edisilato, Estolato, Esilato, Fumarato, Gluceptato, Gluconato, Glutamato, Glicolilarsanilato, Hexilresorcinato, Hidrabamina, Bromhidrato, Clorhidrato, Hidroxinaftoato, Yoduro, Isetionato, Lactato, Lactobionato, Laurato, Malato, Maleato, Mandelato, Mesilato, Metilbromuro, Metilnitrato, Metilsulfato,  
 15 Maleato de Monopotasio, Mucato, Napsilato, Nitrato, N-metilglucamina, Oxalato, Pamoato (Embonato), Palmitato, Pantotenato, Fosfato/difosfato, Poligalacturonato, Potasio, Salicilato, Sodio, Estearato, Subacetato, Succinato, Tanato, Tartrato, Teoclato, Tosilato, Trietyoduro, Trimetilamonio y Valerato. Cuando un sustituyente ácido se presenta, tal como -COOH, puede formarse la sal de amonio, morfolinio, sodio, potasio, bario, calcio, y similares, para su uso como la forma de dosificación. Cuando un grupo básico se presenta, tal como amino o un radical heteroarilo básico, como piridilo, una sal ácida, como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tricloroacetato, acetato, oxalato, maleato, piruvato, malonato, succinato, citrato, tartarato, fumarato, mandelato, benzoato, cinamato, metanosulfonato, etanosulfonato, picrato y similares, e incluye ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables listadas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) p. 1-19

25 De esta manera, en otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43 y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43 para su uso en medicina.

35 La presente invención además hace posible el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más compuestos activos médicamente efectivos para su administración simultánea, subsecuente o secuencial. La invención también hace posible el uso de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43 en combinación con uno o más compuestos activos médicamente efectivos para su administración simultánea, subsecuente o secuencial.

40 Ejemplos de tales ingredientes activos médicamente efectivos incluyen, pero no se limitan a, antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, un agente antiaterosclerótico, un agente de reducción de lípidos, y los agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones que resultan de, o se asocian con, la diabetes, incluyendo, pero no limitados a, neuropatía, retinopatía, nefropatía, curación alterada de heridas, y similares. Ejemplos adicionales de tales ingredientes activos médicamente efectivos también incluyen, pero no se limitan a, agentes de esterilidad, agentes para tratar el síndrome de ovario poliquístico, agentes para tratar trastornos de crecimiento, agentes para tratar debilidad, agentes para tratar artritis, agentes para prevenir el rechazo de aloinjertos en el trasplante, agentes para tratar las enfermedades autoinmunes, agentes contra el SIDA, agentes anti osteoporosis, agentes para tratar las enfermedades inmunomoduladoras, agentes antitrombóticos, agentes para el  
 45 tratamiento de enfermedad cardiovascular, agentes antibióticos, agentes anti psicopáticos, agentes para tratar la enfermedad o síndrome de intestino inflamatorio crónico y/o agentes para tratar la anorexia nerviosa.

50 Ejemplos de agentes anti diabéticos convenientes para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina o fenformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa o miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizantes de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida, y nateglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de fosforilasa de glicógeno, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2), inhibidores de DPP-IV e inhibidores de SGLT2.  
 55

Ejemplos de otros compuestos adecuados de péptido 1 tipo glucagón que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen amida de GLP-1(1-36), amida de GLP-1(7-36) y GLP-1(7-37).



Ejemplos de agentes hipolipidémicos/de reducción de lípidos convenientes que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de MTP, inhibidores de reductasa de HMG CoA, inhibidores de sintetasa de escualeno, derivados de ácido fibríco, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de cotransportadores de ácidos Na<sup>+</sup>/bilis en ilion, sobrerreguladores de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, y/o ácido nicotínico y los derivados de los mismos.

Los inhibidores de la reductasa de HMG CoA que pueden emplearse en combinación con uno o más compuestos o las sales de la presente invención incluyen mevastatina y compuestos relacionados, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, pravastatina y compuestos relacionados, simvastatina y compuestos relacionados, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, y atavastatina.

Ejemplos de derivados de ácido fibríco que pueden emplearse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, probucol y similares.

Ejemplos de agentes anti-hipertensivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos (por ejemplo, alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol), bloqueadores de canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem, felodipina, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazapril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, benazepril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan y atrsentan), antagonista Dual ET/AII, inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

Ejemplos de agentes anti obesidad que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen a un antagonista del receptor de NPY, un antagonista de MCH, un antagonista de GHSR, un antagonista de CRH, un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa (orlistat), un inhibidor de reasimilación de serotonina (y dopamina) (sibutramina, topiramato o axoquina), un fármaco receptor beta de tiroides y/o un agente anoréctico (dexanfetamina, anfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol).

Ejemplos de agentes anti psicopáticos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen clozapina, haloperidol, olanzapina y aripiprazol.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43 y por lo menos otro ingrediente activo médicamente efectivo seleccionado de un agente antidiabético, un compuesto peptídico similar a glucagón, un agente reductor de lípidos, un inhibidor de la reductasa de HMG CoA, un derivado de ácido fibríco, un agente antihipertensivo, un agente antiaterosclerótico, un agente antiobesidad, un agente antipsicótico, un agente para el tratamiento de neuropatía diabética, un agente para el tratamiento de retinopatía diabética, un agente para el tratamiento de nefropatía diabética, y un agente para el tratamiento de curación alterada de heridas. En otra modalidad, la invención hace posible el uso de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43 en combinación con por lo menos otro ingrediente activo médicamente efectivo seleccionado de un agente antidiabético, un compuesto peptídico similar a glucagón, un agente reductor de lípidos, un inhibidor de la reductasa de HMG CoA, un derivado de ácido fibríco, un agente antihipertensivo, un agente antiaterosclerótico, un agente antiobesidad, un agente antipsicótico, un agente para el tratamiento de neuropatía diabética, un agente para el tratamiento de retinopatía diabética, un agente para el tratamiento de nefropatía diabética, y un agente para el tratamiento de curación alterada de heridas, para su administración simultánea, subsecuente o secuencial.

#### Usos médicos y métodos de tratamiento

Un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse para el tratamiento de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos donde la activación del receptor de GLP-1 es conveniente, y las complicaciones que resultan o se asocian con la diabetes, incluyendo, pero sin limitarse a, neuropatía, retinopatía, nefropatía y curación alterada de heridas.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método de tratamiento a un humano. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método de tratamiento a un humano que comprende administrar por lo menos 0.1 miligramos de un compuesto.

5 En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método de tratamiento de por lo menos un trastorno seleccionado de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglicemia, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos donde  
10 la activación del receptor de GLP-1 es conveniente, y las complicaciones que resultan o se asocian con la diabetes, incluyendo, pero sin limitarse a, neuropatía, retinopatía, nefropatía y curación alterada de heridas. En otra modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento que comprende administrar un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 a un humano a fin de tratar la diabetes mellitus tipo 2.

15 En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en medicina. En otra modalidad, la invención provee un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método de tratamiento de por lo menos un trastorno seleccionado de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglicemia, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos  
20 metabólicos donde la activación del receptor de GLP-1 es conveniente, y las complicaciones que resultan o se asocian con la diabetes, incluyendo, pero sin limitarse a, neuropatía, retinopatía, nefropatía y curación alterada de heridas. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en en método de tratar la diabetes mellitus tipo 2.

25 En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en el método de prevención de por lo menos un trastorno seleccionado de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglicemia, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, otras enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos donde  
30 la activación del receptor de GLP-1 es conveniente, y las complicaciones que resultan o se asocian con la diabetes, incluyendo, pero sin limitarse a, neuropatía, retinopatía, nefropatía y curación alterada de heridas. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en en método de prevención de la diabetes mellitus tipo 2.

35 En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento. En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de por lo menos un trastorno seleccionado de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglicemia, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, otras  
40 enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos metabólicos donde la activación del receptor de GLP-1 es conveniente, y las complicaciones que resultan o se asocian con la diabetes, incluyendo, pero sin limitarse a, neuropatía, retinopatía, nefropatía y curación alterada de heridas. En otra modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

45 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para modular el receptor de GLP-1 humano. En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método de tratar la diabetes mellitus 2 que comprende. Administrar un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 a un humano, para modular el receptor de GLP-1 humano. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un  
50 compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para modular el receptor de GLP-1 humano.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para la inhibición de la motilidad intestinal que comprende administrar a un humano un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43, o una composición farmacéutica que comprende un  
55 compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para inhibir la motilidad intestinal.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para reducir la glucosa en sangre en un humano, que comprende administrar a un humano

un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para para la preparación de un medicamento para reducir la glucosa en sangre en un humano.

5 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para retardar o prevenir la progresión de IGT a diabetes tipo 2, que comprende administrar a un humano un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 308, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para para la preparación de un medicamento para demorar o prevenir la progresión de IGT a diabetes tipo 2.

10 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para retardar o prevenir la progresión de diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina, que comprende administrar a un humano un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para demorar o prevenir la progresión de diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina.

15 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para retardar o prevenir la diabetes tipo 1, que comprende administrar a un humano un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para para la preparación de un medicamento para demorar o prevenir la diabetes tipo 1.

20 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa por parte de una célula beta pancreática humana, que comprende administrar a un humano un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa por parte de una célula beta pancreática humana.

25 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para deprimir la secreción de glucagón en un humano, que comprende administrar a un humano un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para deprimir la secreción de glucagón en un humano.

30 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para desacelerar el vaciado gástrico que comprende administrar a un humano un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para desacelerar el vaciado gástrico

35 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para reducir la ingestión de alimento en un humano, que comprende administrar a un humano un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para reducir la ingestión de alimento en un humano

40 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para uso en un método para la regulación del apetito o el tratamiento de un trastorno de gasto de energía, tales como trastornos alimenticios, por ejemplo, bulimia, y otros padecimientos donde se requiere una reducción de peso, que comprende administrar a un humano un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 . En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 para la preparación de un medicamento para regular el apetito o tratar un trastorno de gasto de energía, tales como trastornos alimenticios, por ejemplo, bulimia, y otros padecimientos donde se requiere una reducción de peso.

En una modalidad, puede administrarse una cantidad terapéuticamente efectiva.

En cada uno de los métodos o usos descritos anteriormente, un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 43 puede administrarse a un sujeto como parte de una composición farmacéutica, como se describe anteriormente

5 Ensayo biológico

La eficacia de los agonistas del receptor de GLP-1 se estudió en un ensayo funcional de cAMP al utilizar Células HEK-293 que expresan el receptor de GLP-1 humano clonado. Las células que expresaban GLP-1 (10,000-20,000 células por 0.1 mL) se sembraron en placas de 96 pozos, en medio eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía 10% de suero bovino fetal, 2 mg/mL de G418 y penicilina-estreptomina. Después de la incubación durante la noche de las células, el medio se removió, y los compuestos (en concentraciones que variaban de 0.0001 a 100 µM) se agregaron a las células en monocapa en medio de dulbecco modificado de Iscove (IMDM), 100 µM de inhibidor de RO 20-1724 PDE, 0.1% de BSA, 2% de DMSO en un volumen final de 100 µl, y se incubaron durante 30 min a 37 °C 95% de O<sub>2</sub>, 5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora con humedad. Alternativamente, las células se colectaron y se combinaron con los compuestos en suspensión al utilizar el regulador y el protocolo descrito anteriormente. El cAMP se cuantificó al utilizar un sistema de detección de fluorescencia homogéneo resuelto en tiempo (cAMP dynamic, CIS bio International). El GLP-1 típicamente produjo curvas de dosis-respuesta de cAMP con valores de EC<sub>50</sub> que variaron de 0.2 pM - 5 pM, variando típicamente de alrededor de 0.5 pM a alrededor de 2 pM. La Tabla 2 muestra la EC<sub>50</sub> media (en nM) para los Ejemplos seleccionados, especialmente los que exhibieron una EC<sub>50</sub> media por debajo de 400-500 nM. Los números de los Ejemplos corresponden a los Ejemplos de la Tabla 1 y las descripciones experimentales, anteriores, y por lo tanto los Ejemplos marcados con un asterisco no son de la invención reivindicada, pero son ejemplos comparativos

La especificidad de los agonistas de GLP-1 para el receptor de GLP-1 se confirmó al realizar el ensayo con células simuladas controladas por vector que carecen del receptor de GLP-1 humano clonado para los compuestos representativos. Todos los compuestos probados estaban desprovistos de la acumulación de cAMP en las líneas celulares transfectadas simuladas.

Tabla 2

Ejemplos	EC <sub>50</sub> media (nM)	Ejemplos	EC <sub>50</sub> media(nM)
27*	843	243	92
31*	657	245	203
40*	310	246	126
51*	410	247	175
53*	380	248*	187
55*	360	249	96
60*	109	250	171
61*	73	251	144
62*	328	252*	99
63*	277	253	85
65*	434	254	186
70*	259	255	317
71*	477	257*	348
72*	480	258*	251
73	76	263*	187
81*	326	265*	95
85*	263	266*	132
86*	249	270*	142
87*	67	271	102

ES 2 553 645 T3

Ejemplos	EC <sub>50</sub> media (nM)	Ejemplos	EC <sub>50</sub> media(nM)
88*	75	274*	2
92*	156	275*	172
95*	462	277	143
96*	185	278	45
98*	377	279*	15
105*	321	280*	165
108*	70	281*	5
109*	298	282*	198
110*	356	293	261
111*	44	294	64
112*	48	295	137
114*	232	296	87
115*	163	297	23
119*	131	299*	263
120*	264	300*	311
126*	312	302*	182
128*	178	303*	141
130*	111	305	200
132*	214	306*	103
133*	54	311*	74
135*	284	312*	32
136*	50	313*	73
138*	241	314*	73
139*	85	319	183
141*	315	320	45
142*	263	323	178
144*	245	324*	126
147	5	325*	42
148	13	329	81
149	26	332*	66
150	372	333*	195
151	18	335*	115
152	80	336*	115
153	327	337*	145
154	108	338*	377
155	525	342*	204
156	93	343*	124
157	34	344*	271
158	146	345*	255

ES 2 553 645 T3

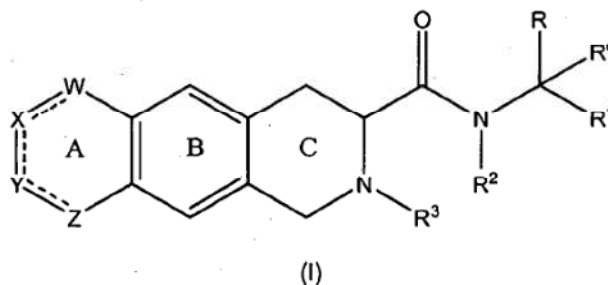
Ejemplos	EC <sub>50</sub> media (nM)	Ejemplos	EC <sub>50</sub> media(nM)
159	19	347*	315
160	62	348*	262
161*	117	350*	212
162*	56	351*	109
163	113	352*	338
164*	62	353*	177
165*	396	355	45
166*	22	356	57
167	174	357	19
168*	114	359	117
169	116	360	297
170*	538	361	89
171*	118	362	12
172*	132	365	95
173*	145	369	112
174	153	370	62
175	5	371	36
176	4	372*	64
177*	150	373*	187
178*	306	375*	50
179	5	376	38
180	3	377	49
181*	16	378*	282
182*	29	379	152
184*	74	380*	213
185*	119	381*	313
186*	256	382*	106
188	14	383	138
189*	31	384	26
190	11	386*	269
191*	66	387	34
194	20	388	179
195	138	389*	191
196	127	392	133
197*	262	393	74
200	222	396	156
204	154	403*	138
206	61	405	213
207	13	409	24

## ES 2 553 645 T3

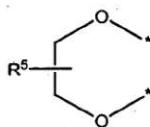
Ejemplos	EC <sub>50</sub> media (nM)	Ejemplos	EC <sub>50</sub> media(nM)
208	72	410*	24
210	83	411*	9
211	21	412*	156
212	34	413*	288
216	17	414	191
217	24	415	75
222	75	416	90
223	176	422*	8
225	183	424*	203
228	22	425*	267
229	76	427	84
230	18	428	22
231	39	429	32
232	133	430	12
235*	166	431*	31
236	56	432*	21
237	22	436*	320
238*	146	438*	37
239	82	440*	387
240	56	442	208

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

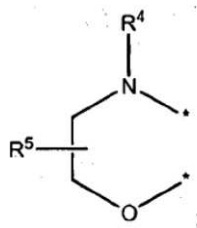


donde W, X, Y y Z del anillo A forman el grupo



5

o el grupo



en donde

R<sup>4</sup> es seleccionado del grupo que consiste de:

- 10 a) -hidrógeno;  
 b) -C<sub>1-6</sub> alquilo; y  
 c) -C(O)-C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> es -G<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-Q<sup>2</sup>-L<sup>3</sup>-G<sup>4</sup>, en donde

15 L<sup>2</sup> es seleccionado del grupo que consiste de: -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N(R<sup>26</sup>)-, y -C(O)-, en donde R<sup>26</sup> es seleccionado del grupo que consiste de: hidrógeno, -alquilo, -arilo, y -alquilen-arilo;

L<sup>3</sup> es un enlace directo;

Q<sup>2</sup> es un grupo alquileno C<sub>1-C10</sub>;

G<sup>3</sup> es un grupo fenileno, en donde G<sup>3</sup> es opcionalmente sustituido 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>8</sup>, en donde R<sup>8</sup> se selecciona de R<sup>0</sup>;

20 y



$G^4$  es seleccionado del grupo que consiste de: cicloalquilo, fenilo, piridinilo, benzotiofeneilo, benzotiazolilo, donde  $G^4$  es opcionalmente sustituido 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^9$ , en donde  $R^9$  se selecciona de  $R^b$ ;

R es  $-(CH_2)_p-G^1-L^1-G^2$ , en donde

5 p es 1;

$L^1$  es un enlace directo;

$G^1$  es fenilo, en donde  $G^1$  es opcionalmente sustituido 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^{10}$ , en donde

$R^{10}$  es  $R^b$ ;

10  $G^2$  es seleccionado del grupo que consiste de: indol, piridina, pirimidina, quinolina, e isoxazol, en donde  $G^2$  es opcionalmente sustituido 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^{11}$ , en donde

$R''$  es  $R^b$ ,

$R^1$  es seleccionado del grupo que consiste de:  $-CO_2H$  y  $-CO_2R^{12}$ , en donde

$R^{12}$  es seleccionado del grupo que consiste de:  $-C_{1-10}$  alquilo,  $-cicloalquilo$ ; y  $-arilo$ , en donde

15  $R^{12}$  es opcionalmente sustituido 1–4 veces con un grupo seleccionado independientemente de  $R^c$ ;

$R^2$  es seleccionado del grupo que consiste de:  $-hidrógeno$  y  $-C_{1-10}$  alquilo;

$R^3$  es bien sea seleccionado del grupo consistente de:

a)  $-C_{1-10}$  alquilo,

b)  $-fenilo$ ,

20 c)  $-tiofeneilo$ ,

d)  $-furanilo$ ,

e)  $-piridilo$ ,

f)  $-C_{1-10}$  alquilen–piridilo,

g)  $-C_{1-10}$  alquilen–aminotiazolilo,

25 h)  $-C_{1-10}$  alquilen–imidazolilo,

i)  $-C_{1-10}$  alquilen–oxazolilo,

j)  $-C_{1-10}$  alquilen–tiofeneilo,

k)  $-C_{2-10}$  alquinilen–fenilo,

l)  $-C_{2-10}$  alquinilen–tiofeneilo,

30 m)  $-C_{2-10}$  alquinilen–piridilo,

n)  $-C_{2-10}$  alquinilen–pirimidinilo,

- o)  $-\text{SO}_2$ -fenilo,
- p)  $-\text{CO}_2$ - $\text{C}_{1-10}$  alquilo,
- q)  $-\text{CO}_2$ -cicloalquilo,
- r)  $-\text{CO}_2$ -tetrahidrofuranoilo,
- 5 s)  $-\text{CO}_2$ -tetrahidropiranoilo,
- t)  $-\text{CO}_2$ - $\text{C}_{1-10}$  alquilen-cicloalquilo,
- u)  $-\text{CO}_2$ - $\text{C}_{2-10}$ -alquinoilo,
- v)  $-\text{CO}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{C}\equiv\text{C}$ -fenilo,
- w)  $-\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_{1-10}$ alquilo,
- 10 x)  $-\text{C}(\text{O})$ -fenilo,
- y)  $-\text{C}(\text{O})$ -naftilo,
- z)  $-\text{C}(\text{O})$ -cicloalquilo,
- aa)  $-\text{C}(\text{O})$ -furanilo,
- bb)  $-\text{C}(\text{O})$ -tiofeneilo,
- 15 cc)  $-\text{C}(\text{O})$ -isoxazolilo,
- dd)  $-\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_{1-10}$  alquilen-cicloalquilo,
- bb)  $-\text{C}(\text{O})$ - $\text{NH}$ - $\text{C}_{1-10}$  alquilo, y
- ff)  $-\text{C}(\text{O})$ - $\text{NH}$ -fenilo,
- 20 en donde los grupos alquilo, alquinoilo, cicloalquilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, fenilo, naftilo, tiofeneilo, furanoilo, piridilo, pirimidinoilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, e isoxazolilo son opcionalmente sustituidos 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de  $\text{R}^{\text{C}}$ ;
- o  $\text{R}^3$  es seleccionado del grupo que consiste de:
- a)  $-\text{CO}_2$ -tert-butilo,
- b)  $-\text{CO}_2$ -n-hexilo,
- 25 c)  $-\text{CO}_2$ -isopropilo,
- d)  $-\text{CO}_2$ -(tert-butilciclohexilo)
- e)  $-\text{CO}_2$ -tetrahidrofurano-2-ilo,
- f)  $-\text{CO}_2$ -tetrahidropirano-4-ilo,
- g)  $-\text{CO}_2$ - $\text{CH}_2$ -ciclopropilo,
- 30 h)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -(tert-butilfenil),
- i)  $-\text{C}(\text{O})$ -piperidino-2-ilo,
- j)  $-\text{C}(\text{O})$ - $\text{NH}$ -(trifluorometoxifenil),

- k)  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(1,1\text{-difenilmetil})$ ,  
 l)  $-\text{C}(\text{O})-\text{isopropilo}$ ,  
 m)  $-\text{C}(\text{O})-\text{fenilo}$ ,  
 n)  $-\text{C}(\text{O})-(\text{fluorofenil})$ ,  
 5 o)  $-\text{C}(\text{O})-(\text{clorofenil})$ ,  
 p)  $-\text{C}(\text{O})-(\text{cianofenil})$ ,  
 q)  $-\text{C}(\text{O})-\text{piridin-2-ilo}$ ,  
 r)  $-\text{C}(\text{O})-\text{pirimidin-4-ilo}$ ,  
 s)  $-\text{C}(\text{O})-\text{furan-2-ilo}$ ,  
 10 t)  $-\text{C}(\text{O})-\text{ciclobutilo}$ ,  
 u)  $-\text{C}(\text{O})-\text{ciclopentilo}$ ,  
 v)  $-\text{C}(\text{O})-\text{ciclohexilo}$ ,  
 w)  $-\text{C}(\text{O})-\text{tiofen-2-ilo}$ ,  
 x)  $-\text{C}(\text{O})-\text{bencilo}$ ,  
 15 y)  $-\text{C}(\text{O})-(\text{fluorobencil})$ ,  
 z)  $-\text{C}(\text{O})-(\text{clorobencil})$ ,  
 aa)  $-\text{C}(\text{O})-(\text{cianobencil})$ ,  
 bb)  $-\text{C}(\text{O})-(2,5\text{-dimetil-oxazol-4-il})$ ,  
 cc)  $-\text{CH}_2\text{-oxazol-2-ilo}$ ,  
 20 dd)  $-\text{CH}_2-(1\text{-metilimidazol-2-il})$ ,  
 ee)  $-\text{CH}_2\text{-piridin-2-ilo}$ ,  
 ff)  $-\text{CH}_2\text{-furan-2-ilo}$ ,  
 gg)  $-\text{CH}_2\text{-tiazol-2-ilo}$ ,  
 hh)  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{pirimidin-2-ilo}$ ,  
 25 ii)  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{fenilo}$ ,  
 jj)  $-\text{CH}_2\text{-tiofen-2-ilo}$ ,  
 kk)  $-(\text{R})-1-(\text{fenil})-\text{propilo}$ , y  
 ll)  $-(\text{S})-1-(\text{fenil})-\text{propilo}$ ;  
 $\text{R}^{\text{a}}$  es hidrógeno;
- 30 Los anillos B y C no contienen sustituyentes adicionales;  $\text{R}^{\text{b}}$  es seleccionado del grupo que consiste de:  
 a)  $-\text{cicloalquilo}$ ,  
 b)  $-\text{ciano}$ ,

- c)  $-\text{OR}^d$ ,  
 d)  $-\text{NO}_2$ ,  
 e)  $-\text{halógeno}$ ,  
 f)  $-\text{S}(\text{O})_m \text{R}^d$ ,  
 5 g)  $-\text{SR}^d$ ,  
 h)  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{OR}^d$ ,  
 i)  $-\text{S}(\text{O})_m \text{NR}^d \text{R}^e$ ,  
 j)  $-\text{NR}^d \text{R}^e$ ,  
 k)  $-\text{O}(\text{CR}^f \text{R}^g)_n \text{NR}^d \text{R}^e$ ,  
 10 l)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ ,  
 m)  $-\text{CO}_2 \text{R}^d$ ,  
 n)  $-\text{CO}_2(\text{CR}^f \text{R}^g)_n \text{CONR}^d \text{R}^e$ ,  
 o)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$ ,  
 p)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d \text{R}^e$ ,  
 15 q)  $-\text{NR}^d \text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ,  
 r)  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d \text{R}^e$ ,  
 s)  $-\text{NR}^d \text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ,  
 t)  $-\text{NR}^d \text{C}(\text{O})\text{NR}^d \text{R}^e$ ,  
 u)  $-\text{CF}_3$ ,  
 20 v)  $-\text{OCF}_3$ ,  
 w)  $-\text{haloalquilo}$ ,  
 x)  $-\text{haloalcoxi}$ ,  
 y)  $-\text{C}_{1-10}$  alquilo,  
 z)  $-\text{C}_{2-10}$  alquenilo,  
 25 aa)  $-\text{C}_{2-10}$  alquinilo,  
 bb)  $-\text{C}_{1-10}$  alquilen-arilo,  
 cc)  $-\text{C}_{1-10}$  alquilen-heteroarilo, y  
 dd)  $-\text{heteroarilo}$ ,

en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de  $\text{R}^c$ ;

30

R<sup>C</sup> es seleccionado del grupo que consiste de:

- a) –halógeno,
- b) –amino,
- c) –carboxi,
- 5 d) –ciano,
- e) –C<sub>1-4</sub> alquilo,
- f) –O–C<sub>1-4</sub> alquilo,
- g) –O–CF<sub>3</sub>,
- h) –cicloalquilo,
- 10 i) –O–cicloalquilo,
- j) –arilo,
- k) –C<sub>1-4</sub> alquilen–arilo,
- l) –hidroxi,
- m) –CF<sub>3</sub>,
- 15 n) –haloalquilo,
- o) –haloalcoxi,
- p) –O–arilo,
- q) –heteroarilo,
- r) –heteroarilen–C<sub>1-10</sub> alquilo,
- 20 s) –heterociclilo,
- t) –CO<sub>2</sub>–C<sub>1-10</sub>alquilo,
- u) –CO<sub>2</sub>–C<sub>1-10</sub> alquil–arilo,
- v) arilcicloalquilo fusionado,
- w) –alquinilen–heteroarilo,
- 25 x) –alquilen–arilo, y
- y) –alquinilen–arilo;

R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> se seleccionan independientemente del grupo consistente de: hidrógeno, C<sub>1-10</sub> alquilo, C<sub>2-10</sub> alqueno, C<sub>2-10</sub> alquino, cicloalquilo, –C<sub>1-10</sub> alquilen–cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y hetero–ciclilo, en donde grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>C</sup>; o R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 0–2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y opcionalmente sustituido con 1–3 veces con R<sup>C</sup>,

R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se seleccionan independientemente del grupo consistente de: hidrógeno, C<sub>1-10</sub> alquilo, cicloalquilo, –C<sub>1-10</sub> alquilencicloalquilo, y arilo, en donde grupos alquilo, cicloalquilo, y arilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>C</sup>; o R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> junto con el carbono al que están unidos

forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 0–2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno opcionalmente sustituido con 1–3 veces con R<sub>c</sub>;

m es un entero de 1 a 2;

n es un entero de 1 a 10.

- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es –CO<sub>2</sub>H.
3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>3</sup> es seleccionado del grupo que consiste de:
- a) –CO<sub>2</sub>–tert–butilo,
- 10 b) –CO<sub>2</sub>–n–hexilo,
- c) –CO<sub>2</sub>–isopropilo,
- d) –CO<sub>2</sub>–(tert–butilciclohexilo)
- e) –CO<sub>2</sub>–tetrahidrofuran–2–ilo,
- f) –CO<sub>2</sub>–tetrahidropiran–4–ilo,
- 15 g) –CO<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–ciclopropilo,
- h) –C(O)NH–(tert–butilfenil),
- i) –C(O)–piperidin–2–ilo,
- j) –C(O)–NH–(trifluorometoxifenil),
- k) –C(O)–NH–(1,1–difenilmetil),
- 20 l) –C(O)–isopropilo,
- m) –C(O)–fenilo,
- n) –C(O)–(fluorofenil),
- o) –C(O)–(clorofenil),
- p) –C(O)–(cianofenil),
- 25 q) –C(O)–piridin–2–ilo,
- r) –C(O)–pirimidin–4–ilo,
- s) –C(O)–furan–2–ilo,
- t) –C(O)–ciclobutilo,
- u) –C(O)–ciclopentilo,
- 30 v) –C(O)–ciclohexilo,
- w) –C(O)–tiofen–2–ilo,
- x) –C(O)–bencilo,
- y) –C(O)–(fluorobencil),

- z)  $-C(O)-(clorobencil)$ ,  
 aa)  $-C(O)-(cianobencil)$ ,  
 bb)  $-C(O)-(2,5-dimetil-oxazol-4-il)$ ,  
 cc)  $-CH_2-oxazol-2-ilo$ ,  
 5 dd)  $-CH_2-(1-metilimidazol-2-il)$ ,  
 ee)  $-CH_2-piridin-2-ilo$ ,  
 ff)  $-CH_2-furan-2-ilo$ ,  
 gg)  $-CH_2-tiazol-2-ilo$ ,  
 hh)  $-CH_2-C\equiv C-pirimidin-2-ilo$ ,  
 10 ii)  $-CH_2-C\equiv C-fenilo$ ,  
 jj)  $-CH_2-tiofen-2-ilo$ ,  
 kk)  $-(R)-1-(fenil)-propilo$ , y  
 ll)  $-(S)-1-(fenil)-propilo$ .
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde W y Z son un átomo de oxígeno; X es  $-CH_2-$ ; y Y es  $-CH(R^5)-$ .
- 15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
- $G^3$  es 1,4-fenileno opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, isopropilo,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-S(O)_2-CH_3$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-CH_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ , y  $-C(O)-CH_3$ ; y
- 20  $G^4$  es fenilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, isopropilo,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-S(O)_2-CH_3$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NHCH_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ , y  $-C(O)-CH_3$ .
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde  $G^4$  es un fenilo opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, metilo,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , y  $-OCF_3$ .
- 25 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde  $G^4$  es ciclopentilo, ciclohexilo, o norborn-1-ilo, donde cada uno es opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, metilo,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , y  $-OCF_3$ .
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde  $G^1$  es 1,4-fenileno opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, etilo, isopropilo,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-S(O)_2-CH_3$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-CH_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ , y  $-C(O)-CH_3$ ; y
- 30  $G^2$  es piridina-4-ilo, en donde  $G^2$  es opcionalmente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^{11}$ , en donde  $R^{11}$  es  $R^b$ .
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:
- ácido (S)-2-[(3S,8S)-3-(4-Ciclopentilmetoxifenil)-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(Ciclohexilmetoxifenil)-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

5 ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

10 ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2-fluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dimetil-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

15 ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-tiazol-2-ylmetil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

20 ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(2,5-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(5-Cloro-piridin-3-ylmetoxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

25 ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,5-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-etoxi]-fenil]-7-(2,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

30 ácido (S)-2-[[[(3R,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico];

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

35 ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-(4-piridin-4-il-fenil)-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3-Cloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(4-Cloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil]-amino)-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



ácido (S)-2-[[[(3S,8S)-3-[4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-fenil]-7-((S)-1-fenil-propilo)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolina-8-carbonil)-amino]-3-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 15. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y que comprende adicionalmente otro ingrediente activo médicamente efectivo seleccionado del grupo que consiste de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antiateroscleróticos, un agente reductor de lípidos, agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones que resultan de o asociadas con diabetes, agentes de infertilidad, agentes para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, agentes para tratar trastornos de crecimiento, agentes para el tratamiento de la fragilidad, agentes para el tratamiento de artritis,
- 10 agentes para prevenir el rechazo de aloinjertos en trasplantes, agentes para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, agentes anti-SIDA, agentes anti-osteoporosis, agentes para tratar enfermedades inmunomoduladoras, agentes antitrombóticos, agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, agentes antibióticos, agentes antipsicóticos, agentes para el tratamiento de la enfermedad o síndrome crónica inflamatoria del intestino y/o agentes para el tratamiento de la anorexia nerviosa.
- 15 16. La combinación de la reivindicación 15, en donde el otro ingrediente activo médicamente efectivo es un agente antidiabético, en donde el agente antidiabético es una biguanida, inhibidor de glucosidasa, insulina, meglitinida, sulfonilurea, combinación de biguanida/gliburida, tiazolidindiona, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales de PPAR alfa/gamma, inhibidores de la glicógeno fosforilasa, inhibidor de la proteína enlazanta a ácidos grasos (aP2), inhibidor de DPP-IV, o un inhibidor de SGLT2.
- 20 17. La combinación de la reivindicación 15, en donde el otro ingrediente activo médicamente efectivo es metformina
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente, diluyente, o una mezcla de los mismos.
- 25 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para uso en medicina.
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para uso en un método para tratar una condición seleccionada del grupo que consiste de:
- 30 síndrome metabólico,  
intolerancia a la glucosa,  
hiperglicemia,  
dislipidemia,  
diabetes mellitus tipo 1,
- 35 diabetes mellitus tipo 2,  
hipertrigliceridemia,  
síndrome X,  
resistencia a la insulina,  
tolerancia alterada a la glucosa (IGT),
- 40 obesidad,  
dislipidemia diabética,  
hiperlipidemia,  
arteriosclerosis,  
aterosclerosis,
- 45 hipertensión,

neuropatía diabética,  
retinopatía diabética,  
nefropatía diabética, y  
curación alterada de heridas