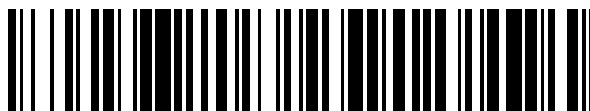


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 451**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2009 E 09718287 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2262364**

54 Título: **Compuestos de oxadiazooantraceno para el tratamiento de diabetes**

30 Prioridad:

07.03.2008 US 34599

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

22.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MJALLI, ADNAN M.M.;
POLISETTI, DHARMA RAO;
YOKUM, THOMAS SCOTT;
SANTHOSH, KALPATHY;
GUZEL, MUSTAFA;
BEHME, CHRISTOPHER y
DAVIS, STEPHEN THOMAS**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 567 451 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

Compuestos de oxadiazooantraceno para el tratamiento de diabetes

Antecedentes de la invención

5 La presente invención proporciona derivados de oxadiazooantraceno, composiciones que comprenden derivados de oxadiazooantraceno, uso de los derivados de oxadiazooantraceno en la preparación de composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos para el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades en las que sea benéfica la modulación del receptor GLP-1 humano.

10 La diabetes mellitus tipo II es un trastorno metabólico en el que la progresión de la enfermedad puede caracterizarse por resistencia a insulina de tejidos periféricos, hiperglucemia, compensación de células b de las isletas, hiperinsulinemia, dislipidemia, gluconeogénesis hepática incrementada y pérdida final de la masa y función de células b. Las consecuencias patofisiológicas de un metabolismo aberrante de glucosa y lípidos son toxicidad hacia órganos tales como, pero no limitados a, riñón, ojos, neuronas periféricas, vasculatura y corazón. Así, existe una necesidad médica por agentes que puedan retrasar la progresión al mejorar el control glucémico y la masa y función de células b.

15 El péptido tipo glucagón-1 (GLP-1) es un miembro de la familia incretina de hormonas péptidas neuroendocrinas secretada de células L del intestino en respuesta a ingestión de alimentos. GLP-1 tiene múltiples efectos metabólicos que son atractivos para un agente anti-diabético. Una función clave de GLP-1 es la de activar su receptor, GLP-1R, en la célula b pancreática para incrementar la secreción de insulina dependiente de glucosa. Los beneficios metabólicos positivos de GLP-1 pueden incluir, pero no están limitados a, supresión de producción
20 excesiva de glucagón, consumo reducido de alimentos, vaciado gástrico retrasado y mejora de la masa y función de células b. Los efectos positivos de GLP-1 en la masa y función de células b ofrecen la esperanza de que terapias a base de GLP-1 puedan retrasar progresión de enfermedad en etapa temprana. Además, un agonista de GLP-1 sería útil en terapias de combinación tal como con insulina en pacientes con diabetes tipo 1. Desafortunadamente, la rápida proteólisis de GLP-1 en un metabolito inactivo limita su uso como un agente terapéutico.

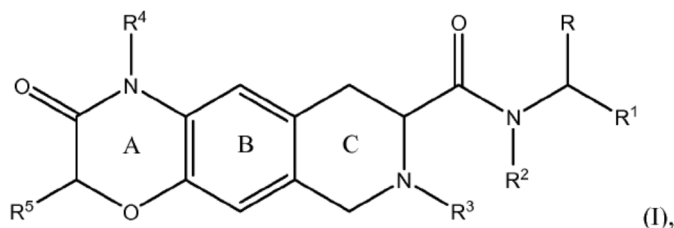
25 La validación de agonistas de GLP-1R como una modalidad terapéutica se logró por Exendin-4 (Byetta® (Amylin Pharmaceuticals, Inc.)), un agonista del receptor de GLP-1 péptido aprobado recientemente para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. La dosificación de Exendin-4 mediante administración subcutánea reduce la glucosa en sangre y disminuye los niveles de HbA1c, las cuales son importantes mediciones biomarcadoras para el control de la enfermedad. Por lo tanto, un agonista del receptor GLP-1 oral debe proporcionar control glucémico mientras ofrece
30 la conveniencia de dosificación oral.

35 GLP-1R pertenece a la subclase de receptores clase B de la superfamilia del receptor acoplado a proteína G (GPCR) que regula muchos procesos fisiológicos y patofisiológicos importantes. Además de los siete dominios de transmembrana característicos de todos los miembros de la familia de GPCR, los GPCRs clase B contienen un dominio N-terminal relativamente grande. Se cree que la unión y activación de estos receptores por ligandos péptidos naturales relativamente grandes requieren tanto del dominio N-terminal como del dominio de transmembrana del receptor. En particular, las GPCR clase B han probado ser difíciles para la identificación de moléculas agonistas no peptídicas de bajo peso molecular.

40 El documento WO00/42026 A1 derivados de quinboxalina y quinolina como moduladores de GLP-1 para uso en el tratamiento de la diabetes. Debido a que péptidos, tales como GLP-1, pueden carecer de suficiente biodisponibilidad oral para su consideración como agentes de fármaco orales, son altamente deseados moduladores de molécula pequeña de GLP-1R con biodisponibilidad oral. La presente invención describe una clase de compuestos que modulan GLP-1R.

Resumen de la invención

45 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a métodos que comprenden el uso de los compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación de composiciones farmacéuticas, métodos que comprenden el uso de los compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades, y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



en donde A, B, C, R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describe en la presente.

La presente invención se refiere además a intermediarios útiles, por ejemplo, en la síntesis de compuestos de la fórmula (I).

5 Descripción detallada de la invención

Definiciones

Las siguientes definiciones intentan aclarar, pero no limitar, los términos definidos. Si un término particular usado en la presente no se define específicamente, este término no debe considerarse indefinido. Más bien, se usan términos dentro de sus significados ordinarios.

10 Según se usa en la presente el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene uno a doce átomos de carbono, el cual puede ser sustituido opcionalmente como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de "alquilo" según se usa en la presente incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, *ter*-butilo, isopentilo y n-pentilo.

15 Según se usa a lo largo de esta especificación, el número de átomos, tales como átomos de carbono en un grupo alquilo, por ejemplo, será representado por la expresión "alquilo de C_x-C_y" o "alquilo de C_{x-y}", las cuales se refieren a un grupo alquilo, como el definido en la presente, que contiene de x a y, inclusive, átomos de carbono. Terminología similar aplicada para otros términos y escalas también. Una realización de la presente invención incluye las así llamadas cadenas alquilo 'inferior' de uno a seis átomos de carbono. Así, alquilo de C₁-C₆ representa una cadena alquilo inferior como la descrita anteriormente en la presente.

Según se usa en la presente el término "alqueno" 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 a carbono, los cuales pueden ser sustituidos opcionalmente como se describe además aquí, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de "alqueno" según se usa en la presente incluyen, pero no están limitados a, vinilo y alilo.

25 Según se usa en la presente el término "alquino" 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 a carbono, los cuales pueden ser sustituidos opcionalmente como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Un ejemplo de "alquino" según se usa en la presente incluye, pero no está limitado a, etinilo.

30 Según se usa en la presente, el término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, el cual puede ser sustituido opcionalmente como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de "alqueno" según se usa en la presente incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, n-propileno y n-butileno.

35 Según se usa en la presente, el término "alqueno" se refieren 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 a carbono, el cual puede ser sustituido opcionalmente como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de "alqueno" según se usa en la presente incluyen, pero no están limitados a, vinileno, alileno y 2-propenileno.

40 Según se usa en la presente, el término "alquino" 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 a carbono, los cuales pueden ser sustituidos opcionalmente como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Un ejemplo de "alquino" según se usa en la presente incluyen, pero no está limitado a, etinileno.

Según se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere al grupo R^xO-, en donde R^x es alquilo.

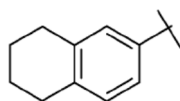
- Según se usa en la presente, el término “alqueniloxi” se refiere al grupo R^xO- , en donde R^x es alquenilo.
- Según se usa en la presente, el término “alquiniloxi” se refiere al grupo R^xO- , en donde R^x es alquino.
- Según se usa en la presente, el término “alquilsulfanilo” se refiere al grupo R^xS- , en donde R^x es alquilo.
- Según se usa en la presente, el término “alquenilsulfanilo” se refiere al grupo R^xS- , en donde R^x es alquenilo.
- 5 Según se usa en la presente, el término “alquinilsulfanilo” se refiere al grupo R^xS- , en donde R^x es alquino.
- Según se usa en la presente, el término “alquilsulfino” se refiere al grupo $R^xS(O)-$, en donde R^x es alquilo.
- Según se usa en la presente, el término “alquenilsulfino” se refiere al grupo $R^xS(O)-$, en donde R^x es alquenilo.
- Según se usa en la presente, el término “alquinilsulfino” se refiere al grupo $R^xS(O)-$, en donde R^x es alquino.
- Según se usa en la presente, el término “alquilsulfonilo” se refiere al grupo R^xSO_2- , en donde R^x es alquilo.
- 10 Según se usa en la presente, el término “alquenilsulfonilo” se refiere al grupo R^xSO_2- , en donde R^x es alquenilo.
- Según se usa en la presente, el término “alquinilsulfonilo” se refiere al grupo R^xSO_2- , en donde R^x es alquino.
- Según se usa en la presente, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático, de tres a doce miembros y sustituido opcionalmente, el cual contiene opcionalmente uno o más grados de insaturación, y el cual puede ser opcionalmente sustituido como se describe además aquí, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Los grupos “cicloalquilo” de ejemplo según se usa en la presente incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, así como anillos que contienen uno o más grados de insaturación pero cortos de aromáticos, tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.
- 15 Según se usa en la presente, el término “cicloalquileno” se refiere a un radical hidrocarburo cíclico divalente, no aromático, de tres a doce miembros, el cual puede ser sustituido opcionalmente como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Los grupos “cicloalquileno” de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno y versiones sustituidas de los mismos. El término intenta abarcar anillos divalentes que tengan diferentes puntos de fijación así como un punto de fijación común, átomo conector que también puede conocerse como “espiroátomo”.
- 20 Según se usa en la presente, los términos “heterocíclico”, “heterociclo” y “heterociclilo” se refieren a un sistema de anillo mono o policíclico no aromático univalente y sustituido opcionalmente, que contiene opcionalmente uno o más grados de insaturación y que contiene también uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual puede ser opcionalmente sustituido, incluyendo oxidado, como se describe además aquí, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Típicamente, el anillo es de tres a doce miembros y es ya sea completamente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Estos anillos pueden ser fusionados opcionalmente a uno o más de otros anillos heterocíclicos, anillos cicloalquilo, grupos arilo (como los definidos abajo) o grupos heteroarilo (como los definidos abajo). Ejemplos de grupos “heterocíclicos” según se usa en la presente incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahidrotiopirano y tetrahidrotiofeno.
- 25 Según se usa en la presente, el término “heterociclileno” se refiere a un sistema de anillo de dos radicales no aromático y sustituido opcionalmente, el cual contiene opcionalmente uno o más grados de insaturación y contiene también uno o más heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual puede ser opcionalmente sustituido, incluyendo oxidado, como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Típicamente, el anillo es de tres a doce miembros y está ya sea completamente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Estos anillos pueden ser fusionados opcionalmente a uno o más de otros anillos heterocíclicos, anillos cicloalquilo, grupos arilo (como los definidos abajo) o grupos heteroarilo (como los definidos abajo). Ejemplos de “heterociclileno” incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrofuran-2,5-diilo, morfolin-2,3-diilo y piran-2,4-diilo.
- 30 Según se usa en la presente, el término “arilo” se refiere a un carbono aromático univalente que contiene anillo o un sistema de anillo fusionado policíclico (hasta tres anillos) en donde cada anillo contiene entre 3 a 7 átomos, el cual puede ser sustituido opcionalmente como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de grupos “arilo” según se usa incluyen, pero no están limitados a, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, antraceno, fenantreno e indeno.
- 35 Según se usa en la presente, el término “arileno” se refiere a un carbono aromático divalente que contiene anillo o sistema de anillo fusionado policíclico (hasta tres anillos) en donde cada anillo contiene entre 3 a 7 átomos, el cual
- 40
- 45
- 50

puede ser sustituido opcionalmente como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de "arileno" incluyen, pero no están limitados a, bencen-1,4-diilo, naftalen-1,8-diilo.

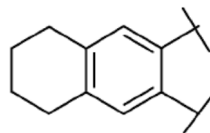
5 Según se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de cinco a siete miembros monocíclico, o a un sistema de anillos aromáticos bicíclico fusionado que comprende dos de estos anillos aromáticos, el cual puede ser sustituido opcionalmente como se describe además en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Estos anillos heteroarilo contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, en donde N-óxidos, óxidos de azufre y dióxido son permisibles sustituciones de heteroátomos. Ejemplos de grupos "heteroarilo" según se usa en la presente incluyen, pero no deben estar limitados a, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzodioxolil, benzotiofeno, indol, indazol, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo y pirazolopirimidinilo.

15 Según se usa en la presente, el término "heteroarileno" se refiere a un dirradical de anillos aromáticos de cinco a siete miembros monocíclico, o a un sistema de anillos bicíclicos fusionados que comprende dos de estos anillos, el cual puede ser sustituido opcionalmente como se describe más en la presente, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Estos anillos heteroarilo contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, en donde N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos son permisibles como sustituciones de heteroátomos. Ejemplos de "heteroarileno" usado en la presente incluyen, pero no están limitados a, furan-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo y piridin-2,4-diilo.

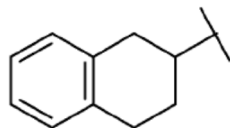
20 Según se usa en la presente, el término "cicloalquilarilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos cicloalquilo fusionados a un grupo arilo, los grupos arilo y cicloalquilo teniendo dos átomos en común, y en donde el grupo arilo es el punto de sustitución. Ejemplos de "cicloalquilarilo fusionado" usado en la presente incluye 5-indanilo y 5,6,7,8-tetrahidro-2naftilo.



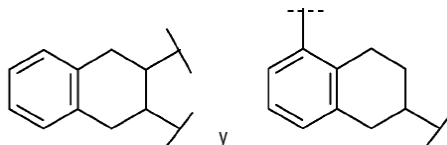
25 Según se usa en la presente, el término "cicloalquilarileno fusionado" se refiere a un cicloalquilarilo fusionado, en donde el grupo arilo es divalente. Ejemplos incluyen



30 Según se usa en la presente, el término "arilcicloalquilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos arilo fusionados a un grupo cicloalquilo, los grupos cicloalquilo y arilo teniendo dos átomos en común, y en donde el grupo cicloalquilo es el punto de sustitución. Ejemplos de "arilcicloalquilo fusionado" usado en la presente incluyen 1-indanilo, 2-indanilo, 9-fluorenilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo) y

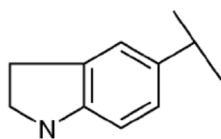


Según se usa en la presente, el término "arilcicloalquilenos fusionados" se refiere a un arilcicloalquilo fusionado, en el que el grupo cicloalquilo es divalente. Ejemplos incluyen 9,1-fluorenileno

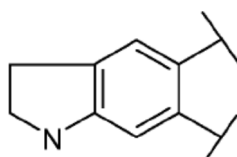


35 Según se usa en la presente, el término "heterociclilarilo fusionado" se refiere a uno o dos grupos heterociclilo fusionados a un grupo arilo, los grupos arilo y heterociclilo teniendo dos átomos en común, y en donde el grupo arilo

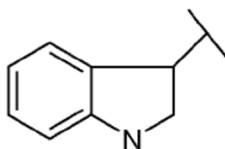
es el punto de sustitución. Ejemplos de “heterociclilarilo fusionado” usado en la presente incluye 3,4–metilendioxi–1–fenilo y



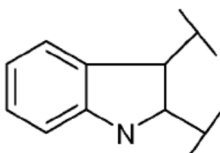
5 Según se usa en la presente, el término “heterociclilarileno fusionado” se refiere a un heterociclilarilo fusionado, en donde el grupo arilo es divalente. Ejemplos incluyen



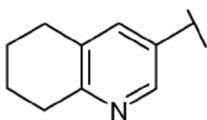
10 Según se usa en la presente, el término “arilheterociclilo fusionado” se refiere a uno o dos grupos arilo fusionados a un grupo heterociclilo, los grupos heterociclilo y arilo teniendo dos átomos en común, y en donde el grupo heterociclilo es el punto de sustitución. Ejemplos de “arilheterociclilo fusionado” usado en la presente incluyen 2–(1,3–benzodioxolilo) y



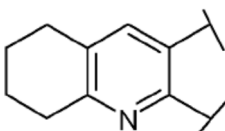
Según se usa en la presente, el término “arilheterociclileno fusionado” se refiere a un arilheterociclilo fusionado, en donde el grupo heterociclilo es divalente. Ejemplos incluyen



15 Según se usa en la presente, el término “cicloalquilheteroarilo fusionado” se refiere a uno o dos grupos cicloalquilo fusionados a un grupo heteroarilo, los grupos heteroarilo y cicloalquilo teniendo dos átomos en común, y en donde el grupo heteroarilo es el punto de sustitución. Ejemplos de “cicloalquilheteroarilo fusionado” usado en la presente incluyen 5–aza–6–indanilo y

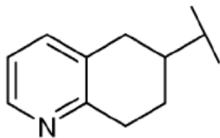


20 Según se usa en la presente, el término “cicloalquilheteroarileno fusionado” se refiere a un cicloalquilheteroarilo fusionado, en donde el grupo heteroarilo es divalente. Ejemplos incluyen

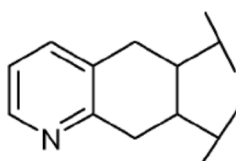


Según se usa en la presente, el término “heteroarilcicloalquilo fusionado” se refiere a uno o dos grupos heteroarilo fusionados a un grupo cicloalquilo, los grupos cicloalquilo y heteroarilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo cicloalquilo es el punto de sustitución. Ejemplos de “heteroarilcicloalquilo fusionado” usado en la presente incluyen 5-aza-1-indanilo y

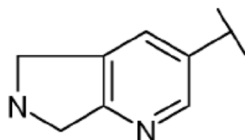
5



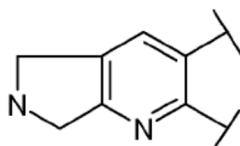
Según se usa en la presente, el término “heteroarilcicloalquilenos fusionados” se refiere a un heteroarilcicloalquilo fusionado, en el que el grupo cicloalquilo es divalente. Ejemplos incluyen



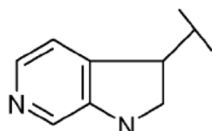
10 Según se usa en la presente, el término “heterocicliheteroarilo fusionado” se refiere a uno o dos grupos heterociclilo fusionados a un grupo heteroarilo, los grupos heteroarilo y heterociclilo tienen dos átomos en común, y en donde el grupo heteroarilo es el punto de sustitución. Ejemplos de “heterocicliheteroarilo fusionado” usado en la presente incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-beta-carbolin-8-ilo y



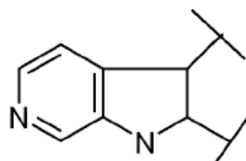
15 Según se usa en la presente, el término “heterocicliheteroarileno fusionado” se refiere a un heterocicliheteroarilo fusionado, en el que el grupo heteroarilo es divalente. Ejemplos incluyen



20 Según se usa en la presente, 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. Ejemplos de “heteroarilheterociclilo fusionado” usado en la presente incluyen -5-aza-2,3-dihidrobencofuran-2-ilo y



Según se usa en la presente, el término “heteroarilheterociclieno fusionado” se refiere a un heteroarilheterociclilo fusionado, en el que el grupo heterociclilo es divalente. Los Ejemplos incluyen



Según se usa en la presente, el término “acilo” se refiere al grupo $R^x C(O)-$, en donde R^x es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo.

Según se usa en la presente, el término “arilo” se refiere al grupo $R^x C(O)-$, en donde R^x es arilo.

- 5 Según se usa en la presente, el término “heteroarilo” se refiere al grupo $R^x OC(O)-$, en donde R^x es heteroarilo.

Según se usa en la presente, el término “alcoxicarbonilo” se refiere al grupo $R^x OC(O)-$, en donde R^x es alquilo.

Según se usa en la presente, el término “aciloxi” se refiere al grupo $R^x C(O)O-$, en donde R^x es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo.

Según se usa en la presente, el término “ariloxi” se refiere al grupo $R^x C(O)O-$, en donde R^x es arilo.

- 10 Según se usa en la presente, el término “heteroariloxi” se refiere al grupo $R^x C(O)O-$, en donde R^x es heteroarilo.

Según se usa en la presente, el término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 15 Según se usa en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como el definido en la presente, que es sustituido con por lo menos un halógeno. Ejemplos de grupos “haloalquilo” de cadena recta o ramificada según se usa en la presente incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo y yodo. El término “haloalquilo” debe interpretarse como incluyendo sustituyentes tales como grupos perfluoroalquilo tales como $-CF_3$.

Según se usa en la presente, el término “haloalquilenio” se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, sustituido con al menos un halógeno. El término debe interpretarse como incluyendo grupos perfluoroalquilenio tales como $-CF_2-$.

- 20 Según se usa en la presente, el término “haloalcoxi” se refiere a un grupo $-OR^x$, en donde R^x es un grupo haloalquilo como el definido en la presente. Como ejemplos no limitativos, los grupos haloalcoxi incluyen $-O(CH_2)F$, $-O(CH)F_2$, y $-OCF_3$.

Según se usa en la presente, el término “nitro” se refiere a un grupo $-NO_2$.

Según se usa en la presente, el término “ciano” se refiere a un grupo $-CN$.

- 25 Según se usa en la presente, el término “azido” se refiere a un grupo $-N_3$.

Según se usa en la presente, el término “amida” se refiere a un grupo $-C(O)NR^xR^y$ o $-NR^x C(O)-$, en donde cada R^x y R^y individualmente es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

- 30 Según se usa en la presente, el término “amino” se refiere a un grupo $-NR^xR^y$, en donde cada uno de R^x y R^y es individualmente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Según se usa en la presente, cuando cualquiera de R^x o R^y no es hidrógeno, este grupo puede referirse como un “amino sustituido” o, por ejemplo, si R^x es H y R^y es alquilo, como un “alquilamino”.

Según se usa en la presente, el término “oxo” se referirá al sustituyente $=O$, y está disponible como un sustituyente en átomos de carbono que tienen al menos dos hidrógenos disponibles para sustitución y en heteroátomos tales como nitrógeno y azufre en donde el heteroátomo puede ser oxidado para formar un enlace con el sustituyente oxo.

- 35 Según se usa en la presente, los términos “hidroxi” e “hidroxilo” se refieren a un grupo $-OH$.

Según se usa en la presente, el término “aminosulfonilo” se refiere al sustituyente $-SO_2NH_2$.

Según se usa en la presente, el término “mercapto” se refiere al sustituyente $-SH$.

Según se usa en la presente, los términos “carboxi” y “carboxilo” se refieren al sustituyente $-COOH$.

Según se usa en la presente, el término “carbamoilo” se refiere al sustituyente $-C(O)NH_2$.

Según se usa en la presente, el término “sulfanilo” se refiere al sustituyente $-S-$.

Según se usa en la presente, el término “sulfinilo” se refiere al sustituyente $-S(O)-$.

Según se usa en la presente, el término “sulfonilo” se refiere al sustituyente $-S(O)_2-$.

- 5 Según se usa en la presente, el término “opcionalmente” significa que los eventos descritos subsecuentemente pueden o no ocurrir.

10 Según se usa en la presente, el término “enlace directo”, en donde parte de una especificación variable estructural se refiere a la unión directa de los sustituyentes que flanquean (preceden y suceden) la variable tomada como un “enlace directo”. Cuando dos o más variables consecutivas se especifican cada una como un “enlace directo”, los sustituyentes que flanquean (preceden y suceden) a aquellos dos o más “enlaces directos” especificados consecutivos se unen directamente.

15 Según se usa en la presente, el término “sustituido” se refiere a la sustitución de uno o más hidrógenos de la unidad estructural designada con el sustituyente o sustituyentes nombrados, siendo permitidos múltiples grados de sustitución a menos que se indique otra cosa, siempre y cuando la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente viable. Un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno en el cual la estructura química no es alterada sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $+40^{\circ}C$, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana, o un compuesto que mantiene su integridad lo suficientemente como para ser útil para administración terapéutica o profiláctica a un paciente.

20 Según se usa en la presente, la expresión “uno o más sustituyentes” se refiere a un número de sustituyentes que es igual de uno al número máximo de sustituyentes posible con base en el número de sitios de enlace disponibles, siempre que se satisfagan las condiciones anteriores de estabilidad y viabilidad química.

25 Según se usa en la presente, los términos “portador farmacéuticamente aceptable”, “diluyente farmacéuticamente aceptable” y “excipiente farmacéuticamente aceptable” significan que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el receptor de la misma.

30 Según se usa en la presente, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” según se usa en la presente significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desarrolla la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, humano o sujeto en quien se está buscando por un investigador, veterinario, doctor médico, paciente u otro internista, que incluye la reducción o alivio de los síntomas de la enfermedad que se esté tratando. Cuando el compuesto activo (esto es, ingrediente activo) se administra como la sal, las referencias de la cantidad de ingrediente activo son a la forma de ácido libre o base libre del compuesto.

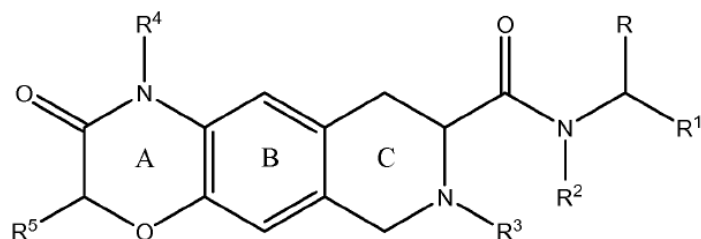
35 Según se usa en la presente, “sujetos” incluyen, por ejemplo, caballos, vacas, borregos, cerdos, ratones, perros, gatos, primates tales como chimpancés, gorilas, monos rhesus y humanos. En una realización, un sujeto es un humano. En otra realización, un sujeto es un humano que requiera la activación de GLP-1R.

35 Compuestos

Las realizaciones de la presente invención comprenden derivados de tetrahidroisoquinolina sustituidos, composiciones y métodos de uso de los mismos. La presente invención puede incorporarse en una variedad de formas.

40 En un primer aspecto, la presente invención proporciona derivados de tetrahidroisoquinolina que son moduladores de GLP-1R los cuales pueden ser útiles para el manejo y tratamiento de enfermedad en donde sea benéfica la modulación del receptor GLP-1 humano.

En una primera realización de ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

R es $-(CH_2)_p-G^1-L^1-G^2$, en donde

5 L^1 se selecciona del grupo que consiste en: un enlace directo, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{16})-$, $-C(O)-$, $-CON(R^{16})-$, $-N(R^{16})C(O)-$, $-N(R^{16})SO_2-$, $-SO_2N(R^{16})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y $-C\equiv C-$, en donde

R^{16} se selecciona del grupo que consiste en: $-hidrógeno$, $-alquilo$, $-arilo$, $-alquilen-arilo$;

10 G^1 se selecciona del grupo que consiste en: alquilileno, arileno, heteroarileno, arilcicloalquileno fusionado, cicloalquilarileno fusionado, cicloalquilheteroarileno fusionado, heterocicliarileno fusionado y heterocicliheteroarileno fusionado, en donde G^1 es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} , en donde

R^{10} es R^b ,

G^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-arilo$, $-heteroarilo-$, arilcicloalquilo fusionado, $-cicloalquilarilo$ fusionado, $-cicloalquilheteroarilo$ fusionado, $-heterocicliarilo$ fusionado y $-heterocicliheteroarilo$ fusionado, en donde G^2 es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , en donde

15 R^{11} es R^b ,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en: $-CO_2H$, $-CO_2R^{12}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^{12}$, $-tetrazol$ e isómero ácido, en donde

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: $-alquilo$ de C_{1-10} , $-cicloalquilo$ y $-arilo$, en donde R^{12} es sustituido 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c ;

20 R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-hidrógeno$, $-alquilo$, $-fenilo$, $-cicloalquilo$, $-alquilen-cicloalquilo$, y $-alquilen-fenilo$, en donde los grupos $alquilo$, $fenilo$ y $cicloalquilo$ son sustituidos opcionalmente 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c ;

R^3 se selecciona de R^a ;

R^4 se selecciona de R^a ; y

25 R^5 es $-G^3-L^2-Q^2-L^3-G^4$, en donde

L^2 y L^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: un enlace directo, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{26})-$, $-C(O)-$, $-CON(R^{26})-$, $-N(R^{26})C(O)-$, $-N(R^{26})CON(R^{27})-$, $-N(R^{26})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{26})-$, $-N(R^{26})SO_2-$, $-SO_2N(R^{26})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y $-N(R^{26})SO_2N(R^{27})-$, en donde

30 R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: $hidrógeno$, $-alquilo$, $-arilo$ y $-alquilen-arilo$, en donde R^{26} y R^{27} son sustituidos opcionalmente 1-4 veces con R^c , o R^{26} y R^{27} se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Q^2 se selecciona del grupo que consiste en: un enlace directo, $alquilen$ de C_{1-10} , $alquilen$ de C_{2-10} y $alquilen$ de C_{2-10} ,

G³ se selecciona del grupo que consiste en: –arileno, –cicloalquileno, –heterociclileno, –heteroarileno, –arilcicloalquileno fusionado, –cicloalquilarileno fusionado, –cicloalquilheteroarileno fusionado, –heterocicilarileno fusionado y –heterocicilheteroarileno fusionado, en donde

5 G³ es sustituido opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸, en donde R⁸ se selecciona de R^b,

G⁴ se selecciona del grupo que consiste en: –arilo, –cicloalquilo, –heterociclilo, –heteroarilo, –arilcicloalquilo fusionado, –cicloalquilarilo fusionado, –cicloalquilheteroarilo fusionado, –heterocicilarilo fusionado, y –heterocicilheteroarilo fusionado, en donde

10 G⁴ es sustituido opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹, en donde R⁹ se selecciona de R^b,

los anillos B y C son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^b;

R^a se selecciona del grupo que consiste en:

- a) –hidrógeno,
- 15 b) –S(O)_mR^d,
- c) –S(O)₂OR^d,
- d) –S(O)_mNR^dR^e,
- e) –C(O)R^d,
- f) –CO₂R^d,
- 20 g) –C(O)NR^dR^e,
- h) –haloalquilo,
- i) –cicloalquilo,
- j) –heterociclilo,
- k) –alquilo de –C_{1–10},
- 25 l) –alquenilo de C_{2–10},
- m) –alquinilo de C_{2–10},
- n) –arilo,
- o) –heteroarilo,
- p) –alquileno de C_{1–0}–arilo,
- 30 q) –alquinileno de C_{2–10}–arilo,
- r) –alquileno de C_{1–10}–heteroarilo,
- s) –alquinileno C_{2–10}–heteroarilo, y
- t) –C(R^fR^g)_n–arilo,

35 en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y cicloalquilo son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c;

R^b se selecciona del grupo que consiste en:

- a) –cicloalquilo,
- b) –ciano,

- c) $-OR^d$,
 d) $-NO_2$,
 e) $-hal\acute{o}geno$,
 f) $-S(O)_mR^d$,
 5 g) $-SR^d$,
 h) $-S(O)_2OR^d$,
 i) $-S(O)_mNR^dR^e$,
 j) $-NR^dR^e$,
 k) $-O(CR^fR^g)_nNR^dR^e$,
 10 l) $-C(O)R^d$,
 m) $-CO_2R^d$,
 n) $-CO_2(CR^fR^g)_nCONR^dR^e$,
 o) $-OC(O)R^d$,
 p) $-C(O)NR^dR^e$,
 15 q) $-NR^dC(O)R^e$,
 r) $-OC(O)NR^dR^e$,
 s) $-NR^dC(O)OR^e$,
 t) $-NR^dC(O)NR^dR^e$,
 u) $-CF_3$,
 20 v) $-OCF_3$,
 w) $-haloalquilo$,
 x) $-haloalcoxi$,
 y) $-alquilo$ de C_{1-10} ,
 z) $-alqueno$ de C_{2-10} ,
 25 aa) $-alquino$ de C_{2-10} ,
 ab) $-alqueno$ C_{1-10} -arilo
 ac) $-alqueno$ de C_{1-10} -heteroarilo,
 ad) $-heteroarilo$,

30 en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y cicloalquilo son sustituidos opcionalmente 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c ;

R^c se selecciona del grupo que consiste en:

- a) $-hal\acute{o}geno$,
 b) $-amino$,
 c) $-carboxi$,

- d) –ciano,
 e) –alquilo de C₁₋₄,
 f) –alquilo de O–C₁₋₄,
 g) –O–CF₃,
 5 h) –cicloalquilo,
 i) –O–cicloalquilo,
 j) –arilo,
 k) –alquilen C₁₋₄–arilo
 l) –hidroxi,
 10 m) –CF₃,
 n) –haloalquilo,
 o) –haloalcoxi,
 p) –O–arilo,
 q) –heteroarilo,
 15 r) –heteroarileno de C₁₋₁₀–alquilo,
 s) –heterociclilo,
 t) –CO₂–alquilo de C₁₋₁₀,
 u) –CO₂–alquilo de C₁₋₁₀–arilo
 v) –arilcicloalquilo fusionado,
 20 w) –alquinilen–heteroarilo,
 x) –alquilen–arilo,
 y) –alquinilen–arilo,
 z) –nitro,
 aa) –N(H)–C(O)–alquilo de C₁₋₆, y
 25 bb) –S–alquilo de C₁₋₆,

R^d y R^e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, alquilenilo de C₂₋₁₀, alquilenilo de C₂₋₁₀, cicloalquilo, –alquilen–cicloalquilo de C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^c; o R^d y R^e junto con los átomos a los cuales 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 sustituidos opcionalmente 1–3 veces con R^c,

R^f y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo, –alquilen–cicloalquilo de C₁₋₁₀, –carboxi y arilo, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^c; o R^f y R^g junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 0–2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno sustituidos opcionalmente 1–3 veces con R^c;

m es un entero de 1 a 2;

n es un entero de 1 a 10; y

p es un entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una segunda realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera realización de ejemplo, en donde los anillos B y C de la fórmula (I) no contienen sustituciones adicionales.

- 5 En una tercera realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera y segunda realizaciones de ejemplo, en donde, cuando un sustituyente es un grupo arilo, el grupo arilo es un grupo fenilo.

- 10 En una cuarta realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a tercera realizaciones de ejemplo, en donde, cuando un sustituyente es un grupo heteroarilo, cada uno de los grupos heteroarilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furanilo, pirrolilo, piranilo, tiofenilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo y quinolinilo.

- 15 En una quinta realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a cuarta realizaciones de ejemplo, en donde, cuando un sustituyente es un grupo heterociclilo, cada uno de los grupos heterociclilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dioxanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dioxolanilo, imidazolidinilo y pirazolidinilo.

En una sexta realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a quinta realizaciones de ejemplo, en donde R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$.

En una séptima realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a la sexta realizaciones de ejemplo, en donde R^2 se selecciona el grupo que consiste de: hidrógeno y alquilo de C_1-C_{10} .

- 20 En una octava realización, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a sexta realizaciones de ejemplo, en donde R^2 es hidrógeno.

En una novena realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a octava realizaciones de ejemplo, en donde p es 1.

- 25 En una décima realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a novena realizaciones de ejemplo, en donde L^1 es un enlace directo.

En una decimoprimera realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a octava realizaciones de ejemplo, en donde

p es 1,

G^1 es un fenilo sustituido o no sustituido,

- 30 L^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, $-\text{O}-$ y $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$, y

G^2 es un grupo fenilo sustituido 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , y G^2 es sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

- 35 a) $-\text{alquilo de } \text{C}_{1-10}$,
 b) $-\text{haloalquilo}$,
 c) $-\text{haloalcoxi}$,
 d) $-\text{CF}_3$,
 e) $-\text{OCF}_3$,
 f) $-\text{halógeno}$,
 g) $-\text{O}-\text{R}^d$,
 40 h) $-\text{ciano}$,
 i) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$,
 j) $-\text{NR}^d\text{R}^e$,

k) –cicloalquilo, y

l) –CO₂R^d,

en donde los grupos alquilo y cicloalquilo son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c.

5 En una decimosegunda realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a octava realizaciones de ejemplo, en donde

p es 1,

G¹ es un alquileo de C_{2–10},

L¹ es un enlace directo, y

10 G² es un grupo fenilo sustituido o no sustituido.

En una decimotercera realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a octava realizaciones de ejemplo, en donde

p es 1,

G¹ es –C≡C–,

15 L¹ es un enlace directo, y

G² es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, el cual es sustituido 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, y G² es sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

a) –alquilo de C_{1–10},

b) –haloalquilo,

20 c) –haloalcoxi,

d) –CF₃,

e) –OCF₃,

f) –halógeno,

g) –O–R^d,

25 h) –ciano,

i) –C(O)R^d,

j) –NR^dR^e,

k) –cicloalquilo,

l) –CO₂R^d,

30 en donde los grupos alquilo y cicloalquilo son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c.

En una decimocuarta realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a octava realizaciones de ejemplo, en donde

p es 1,

35 G¹ es un fenilo sustituido o no sustituido,

L¹ es un enlace directo, y

G^2 se selecciona del grupo que consiste en: indol, piridina, pirimidina, quinolina, isoxazol, en donde G^2 es sustituido opcionalmente o no sustituido.

En una decimoquinta realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a octava realizaciones de ejemplo, en donde

5 p es 1,

G^1 es un fenilo no sustituido,

L^1 es un enlace directo, y

G^2 es un fenilo, sustituido con un grupo ciano.

10 En una decimosexta realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a decimoquinta realizaciones de ejemplo, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

a) –alquilo de C_{1-10} ,

b) –fenilo,

c) –tiofenilo,

d) –furanilo,

15 e) –piridilo,

f) –alquilenilo de C_{1-10} –piridilo,

g) –alquilenilo de C_{1-10} –aminotiazolilo,

h) –alquilenilo de C_{1-10} –imidazolilo,

i) –alquilenilo de C_{1-10} –oxazolilo,

20 j) –alquilenilo de C_{1-10} –tiofenilo,

k) –alquinileno de C_{2-10} –fenilo,

l) –alquinileno de C_{2-10} –tiofenilo,

m) –alquinileno de C_{2-10} –piridilo,

n) –alquinileno de C_{2-10} –pirimidinilo,

25 o) – SO_2 –fenilo,

p) – CO_2 –alquilo de C_{1-10} ,

q) – CO_2 –cicloalquilo,

r) – CO_2 –tetrahidrofuranilo,

s) – CO_2 –tetrahidropiranilo,

30 t) – CO_2 –alquilenilo de C_{1-10} –cicloalquilo,

u) – CO_2 –alquinilo de C_{2-10} ,

v) – CO_2 – CH_2 – $C\equiv C$ –fenilo,

w) – $C(O)$ –alquilo de C_{1-10} ,

x) – $C(O)$ –fenilo,

35 y) – $C(O)$ –naftilo,

- z) -C(O)-cicloalquilo,
 aa) -C(O)-furanilo,
 bb) -C(O)-tiofenilo,
 cc) -C(O)-isoxazolilo,
- 5 dd) -C(O)-alquileo de C₁₋₁₀-cicloalquilo,
 ee) -C(O)-NH-alquilo de C₁₋₁₀,
 ff) -C(O)-NH-fenilo, y
 gg) -C(O)-N(cicloalquilo)-fenilo de C₁₋₁₀,
- 10 en donde los grupos alquilo, alquinilo, cicloalquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo e isoxazolilo son sustituidos opcionalmente 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c.
- En una decimoséptima realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a decimoquinta realizaciones de ejemplo, en donde R³ es -alquilo de C₁₋₁₀ sustituido con un grupo fenilo.
- 15 En una decimoctava realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a decimoquinta realizaciones de ejemplo, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en:
- a) -CO₂-*ter*-butilo,
 b) -CO₂-*n*-hexilo,
 c) -CO₂-isopropilo,
 d) -CO₂-(*ter*-butilciclohexilo)
- 20 e) -CO₂-tetrahidrofuran-2-ilo,
 f) -CO₂-tetrahidropiran-4-ilo,
 g) -CO₂-CH₂-ciclopropilo,
 h) -C(O)NH-(*ter*-butilfenilo),
 i) -C(O)-piperidin-2-ilo,
- 25 j) -C(O)-NH-(trifluorometoxifenilo),
 k) -C(O)-NH-(1,1-difenilmetilo),
 l) -C(O)-isopropilo,
 m) -C(O)-fenilo,
 n) -C(O)-(fluorofenilo),
- 30 o) -C(O)-(clorofenilo),
 p) -C(O)-(cianofenilo),
 q) -C(O)-piridin-2-ilo,
 r) -C(O)-pirimidin-4-ilo,
 s) -C(O)-furan-2-ilo,
- 35 t) -C(O)-ciclobutilo,
 u) -C(O)-ciclopentilo,

- v) $-C(O)$ -ciclohexilo,
- w) $-C(O)$ -tiofen-2-ilo,
- x) $-C(O)$ -bencilo,
- y) $-C(O)$ -(fluorobencilo),
- 5 z) $-C(O)$ -(clorobencilo),
- aa) $-C(O)$ -(cianobencilo),
- bb) $-C(O)$ -(2,5-dimetil-oxazol-4-ilo),
- cc) $-CH_2$ -oxazol-2-ilo,
- dd) $-CH_2$ -(1-metilimidazol-2-ilo),
- 10 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,
- ii) $-CH_2-C\equiv C$ -fenilo,
- 15 jj) $-CH_2$ -tiofen-2-ilo,
- kk) $-(R)$ -1-(fenil)-propilo y
- ll) $-(S)$ -1-(fenil)-propilo.

20 En una vigésima realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a decimo octava realizaciones de ejemplo, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} , alquino de C_{2-10} , cicloalquilo, alqueno de C_{1-10} -cicloalquilo arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^c .

En una vigesimoprimera realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a la decimoctava realizaciones de ejemplo, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 a) -hidrógeno
- b) -alquilo de C_{1-6} , y
- c) $-C(O)$ -alquilo de C_{1-6} .

En una vigesimosegunda realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a decimoctava realizaciones de ejemplo, en donde R^4 es -alquilo de C_{1-3} .

30 En una vigesimosegunda realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a decimoctava realizaciones de ejemplo, en donde R^4 es hidrógeno.

En una vigesimotercera realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a vigesimosegunda realizaciones de ejemplo, en donde R^5 es $-G^3-L^2-Q^2-L^3-G^4$, en donde

35 L^2 se selecciona del grupo que consiste en: un enlace directo, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{26})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{26})-$, $-N(R_{26})C(O)-$, $-N(R_{26})CON(R_{27})-$, $-N(R_{26})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{26})-$, $-N(R_{26})SO_2-$, $-SO_2N(R_{26})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y $-N(R_{26})SO_2N(R_{27})-$,

40 en donde R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo, -arilo y -alqueno-arilo, en donde R^{26} y R^{27} son sustituidos opcionalmente 1-4 veces con R^c o R^{26} y R^{27} se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

L³ es un enlace directo;

Q² se selecciona del grupo que consiste en: un enlace directo, alquileo de C₁₋₁₀, alquilenilo de C₂₋₁₀ y alquilenilo de C₂₋₁₀;

G³ es un grupo fenileno,

- 5 en donde G³ es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸, en donde R⁸ se selecciona de R^b; y

G⁴ se selecciona del grupo que consiste en: -arilo, -cicloalquilo, -heterociclilo, -heteroarilo, -arilcicloalquilo fusionado, -cicloalquilarilo fusionado, -cicloalquilheteroarilo fusionado, -heterocicilarilo fusionado y -heterocicilheteroarilo fusionado,

- 10 en donde G⁴ es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹, en donde R⁹ se selecciona de R^b.

En una vigesimocuarta realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de la primera a vigesimosegunda realizaciones de ejemplo, en donde R⁵ es -G³-L²-Q²-L³-G⁴, en donde

L² se selecciona de grupo que consiste en: -CH₂-, -O-, -N(R²⁶)-, y -C(O)-,

- 15 en donde R²⁶ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo, -arilo y -alquilen-arilo;

L³ es un enlace directo;

Q² es un grupo alquileo de C₁₋₁₀;

G³ es un grupo fenileno,

- 20 en donde G³ es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸, en donde R⁸ se selecciona de R^b; y

G⁴ se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo, fenilo, piridinilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, G⁴ es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹, en donde R⁹ se selecciona de R^b.

- 25 En una vigesimoquinta realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a vigesimosegunda realizaciones de ejemplo, en donde R⁵ es -G³-L²-Q²-L³-G⁴, en donde

L² se selecciona del grupo que consiste en: -CH₂-, -O-, -N(R²⁶)- y -C(O)-,

en donde R²⁶ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo, -arilo y -alquilen-arilo;

L³ es un enlace directo;

Q² se selecciona del grupo que consiste en: un enlace directo y un grupo alquileo de C₁₋₁₀;

- 30 G³ es un grupo fenileno,

en donde G³ es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸, en donde R⁸ se selecciona de R^b; y

G⁴ es un grupo fenilo, en donde G⁴ es sustituido 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹, en donde R⁹ se selecciona de R^b, y en donde G⁴ se sustituye con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

- 35 a) -alquilo de C₁₋₆,

b) -haloalquilo,

c) -halógeno,

d) -alcoxi,

- 40 e) -haloalcoxi,

f) $-\text{CF}_3$ y

g) $-\text{O}-\text{CF}_3$.

En una vigesimosexta realización de ejemplo, la presente invención se refiere a compuestos de las primera a vigesimosegunda realizaciones de ejemplo, en donde R^5 es $-\text{G}^3-\text{L}^2-\text{Q}^2-\text{L}^3-\text{G}^4$, en donde

5 L^2 es $-\text{O}-$,

L^3 es un enlace directo;

Q^2 es un grupo alquileo de C_{1-10} ;

G^3 es un grupo fenileno, y

10 G^4 es un grupo fenilo, en donde G^4 es sustituido 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^9 , en donde R^9 se selecciona de R^b , y en donde G^4 es sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

h) $-\text{alquilo}$ de C_{1-6} ,

i) $-\text{haloalquilo}$,

j) $-\text{halógeno}$,

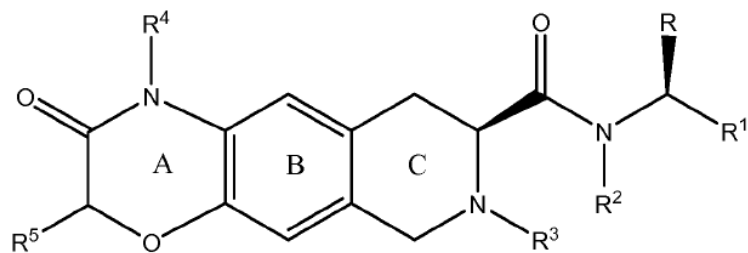
15 k) $-\text{alcoxi}$,

l) $-\text{haloalcoxi}$,

m) $-\text{CF}_3$, y

n) $-\text{O}-\text{CF}_3$.

20 En otra realización de la presente invención, la configuración del compuesto de la fórmula (I) de la primera realización de ejemplo se representa por la fórmula (I-A):

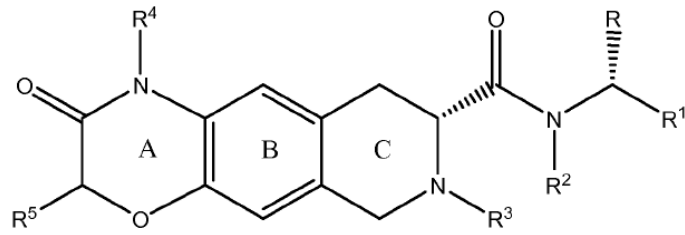


Fórmula (I-A)

en donde las variables son como se definió arriba,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) de la primera realización de ejemplo es representado por la fórmula (I-B):

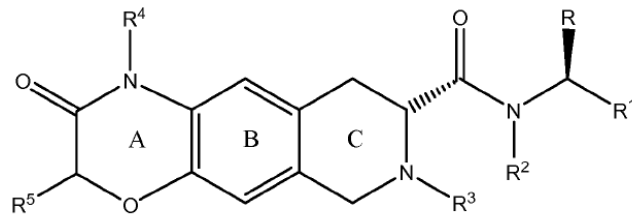


Fórmula (I-B)

en donde las variables son como se definió arriba,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra realización de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) de la primera realización de ejemplo es representado por la fórmula (I-C):

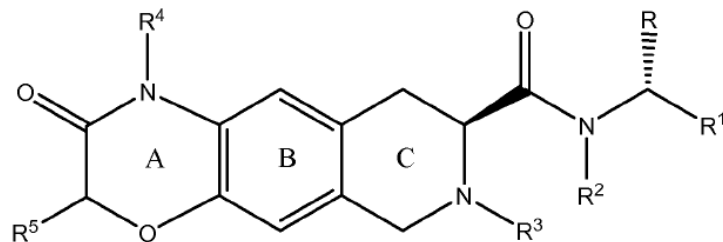


Fórmula (I-C)

en donde las variables son como se definió arriba,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otra realización de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) de la primera realización de ejemplo es representada por la fórmula (I-D).

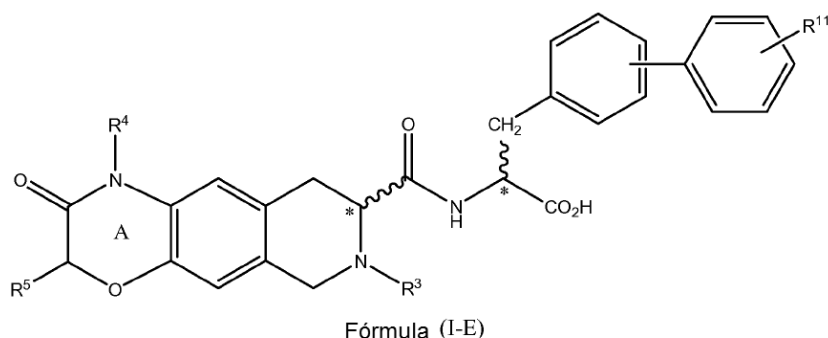


Fórmula (I-D)

en donde las variables son como se definió arriba,

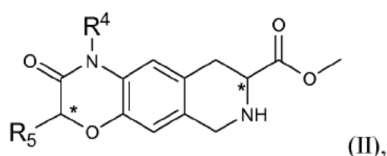
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otra realización de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) de la primera realización de ejemplo es representada por la fórmula (I-E):



en donde * indica la presencia de un centro quiral que puede estar en la configuración R- o S- y en donde las variables son como se definió arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización que no se reivindica, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II):



5

en donde:

R⁴ se selecciona de R^a; y

R⁵ es -G³-L²-Q²-L³-G⁴, en donde

10

L² y L³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: un enlace directo, -CH₂-, -O-, -N(R²⁶)-, -C(O)-, -CON(R²⁶)-, -N(R²⁶)C(O)-, -N(R²⁶)CON(R²⁷)-, -N(R²⁶)C(O)O-, -OC(O)N(R²⁶)-, -N(R²⁶)SO₂-, -SO₂N(R²⁶)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -N(R²⁶)SO₂N(R²⁷)-, en donde

15

R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo, -arilo y -alquilen-arilo, en donde R²⁶ y R²⁷ son sustituidos opcionalmente 1-4 veces con R^c, o R²⁶ y R²⁷ se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Q² se selecciona del grupo que consiste en: un enlace directo, alquileno de C₁₋₁₀, alquilenilo de C₂₋₁₀ y alquiniilo de C₂₋₁₀,

20

G³ se selecciona del grupo que consiste en: -arileno, -cicloalquileno, -heterociclileno, -heteroarileno, -arilcicloalquileno fusionado, -cicloalquilarileno fusionado, -cicloalquilheteroarileno fusionado, -heterociclilarileno fusionado, y -heterocicilheteroarileno fusionado, en donde

G³ es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸, en donde R⁸ se selecciona de R^b,

25

G⁴ se selecciona del grupo que consiste en: -arilo, -cicloalquilo, heterociclilo, -heteroarilo, -arilcicloalquilo fusionado, -cicloalquilarilo fusionado, -cicloalquilheteroarilo fusionado, -heterociclilarilo fusionado, y -heterocicilheteroarilo fusionado, en donde

G⁴ es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹, en donde R⁹ se selecciona de R^b,

en donde R^a se selecciona del grupo que consiste en:

a) -hidrógeno,

30

b) -S(O)_mR^d,

c) -S(O)₂OR^d,

- d) $-S(O)_mNR^dR^e$,
 e) $-C(O)R^d$,
 f) $-CO_2R^d$,
 g) $-C(O)NR^dR^e$,
- 5 h) -haloalquilo,
 i) -cicloalquilo,
 j) -heterociclilo,
 k) -alquilo de C_{1-10} ,
 l) -alquenilo de C_{2-10} ,
- 10 m) -alquinilo de C_{2-10} ,
 n) -arilo,
 o) -heteroarilo,
 p) -alquilenilo de C_{1-10} -arilo,
 q) -alquinilenilo de C_{2-10} -arilo,
- 15 r) -alquilenilo de C_{1-10} -heteroarilo,
 s) -alquinilenilo de C_{2-10} -heteroarilo y
 t) $-C(R^fR^g)_n$ -arilo,

en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y cicloalquilo son sustituidos opcionalmente 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c ;

- 20 R^b se selecciona del grupo que consiste en:
 a) -cicloalquilo,
 b) -ciano,
 c) $-OR^d$,
 d) $-NO_2$,
- 25 e) -halógeno,
 f) $-S(O)_mR^d$,
 g) $-SR^d$,
 h) $-S(O)_2OR^d$,
 i) $-S(O)_mNR^dR^e$,
- 30 j) $-NR^dR^e$,
 k) $-O(CR^fR^g)_nNR^dR^e$,
 l) $-C(O)R^d$,
 m) $-CO_2R^d$,
 n) $-CO_2(CR^fR^g)_nCONR^dR^e$,

- o) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$,
- p) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$,
- q) $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
- r) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$,
- 5 s) $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$,
- u) $-\text{CF}_3$,
- v) $-\text{OCF}_3$,
- w) -haloalquilo,
- x) -haloalcoxi,
- 10 y) -alquilo de C_{1-10} ,
- z) -alqueno de C_{2-10} ,
- aa) -alquino de C_{2-10} ,
- ab) -alqueno-arilo de C_{1-10} ,
- ac) -alqueno de C_{1-10} -heteroarilo y
- 15 ad) -heteroarilo,

en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y cicloalquilo se sustituyen opcionalmente 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c ;

R^c se selecciona del grupo que consiste en:

- a) -halógeno,
- 20 b) -amino,
- c) -carboxi,
- d) -ciano,
- e) -alquilo de C_{1-4} ,
- f) -O-alquilo de C_{1-4} ,
- 25 g) $-\text{O}-\text{CF}_3$,
- h) -cicloalquilo,
- i) -O-cicloalquilo,
- j) -arilo,
- k) -alqueno de C_{1-4} -arilo,
- 30 l) -hidroxi,
- m) $-\text{CF}_3$,
- n) -haloalquilo,
- o) -haloalcoxi,
- p) -O-arilo,

- q) –heteroarilo,
 r) –heteroarileno de C₁₋₁₀–alquilo,
 s) –heterociclilo,
 t) –CO₂–alquilo de C₁₋₁₀,
 5 u) –CO₂–alquilo de C₁₋₁₀–arilo,
 v) –arilcicloalquilo fusionado,
 w) –alquilen–heteroarilo,
 x) –alquilen–arilo,
 y) –alquilen–arilo,
 10 z) –nitro,
 aa) –N(H)–C(O)–alquilo de C₁₋₆, y
 bb) –S–alquilo de C₁₋₆,

15 R^d y R^e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, cicloalquilo, –alquilen–cicloalquilo de C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^c; o R^d y R^e junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contienen 0–2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y sustituidos opcionalmente 1–3 veces con R^c;

20 R^f y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo, –alquilen–cicloalquilo de C₁₋₁₀, –carboxi, y arilo, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^c; o R^f y R^g junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contienen 0–2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno sustituidos opcionalmente 1–3 veces con R^c;

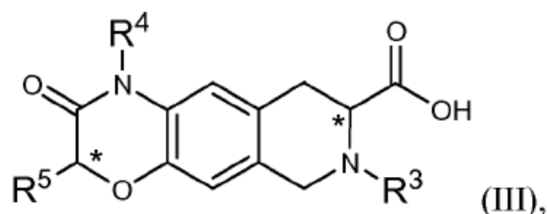
m es un entero de 1 a 2;

25 n es un entero de 1 a 10; y

p es un entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización que no se reivindica, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (III):



30 en donde

R³ se selecciona de R^a;

R⁴ se selecciona de R^a; y

R⁵ es –G³–L²–Q²–L³–G⁴, en donde

L^2 y L^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: un enlace directo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{26})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}^{26})-$, $-\text{N}(\text{R}^{26})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{26})\text{CON}(\text{R}^{27})-$, $-\text{N}(\text{R}^{26})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{26})-$, $-\text{N}(\text{R}^{26})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{26})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, y $-\text{N}(\text{R}^{26})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{27})-$, en donde

- 5 R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, $-\text{alquilo}$, $-\text{arilo}$ y $-\text{alquilen-arilo}$, en donde R^{26} y R^{27} son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con R^c o R^{26} y R^{27} se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 0–2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Q^2 se selecciona del grupo que consiste en: un enlace directo, alquileo de C_{1-10} , alquilenilo de C_{2-10} y alquinileno de C_{2-10} ,

- 10 G^3 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{arileno}$, $-\text{cicloalquileo}$, $-\text{heterociclileno}$, $-\text{heteroarileno}$, $-\text{arilcicloalquileo fusionado}$, $-\text{cicloalquilarileno fusionado}$, $-\text{cicloalquilheteroarileno fusionado}$, $-\text{heterociclilarileno fusionado}$, y $-\text{heterocicliheteroarileno fusionado}$, en donde

G^3 es sustituido opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 , en donde R^8 se selecciona de R^b ,

- 15 G^4 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{arilo}$, $-\text{cicloalquilo}$, $-\text{heterociclilo}$, $-\text{heteroarilo}$, $-\text{arilcicloalquilo fusionado}$, $-\text{cicloalquilarilo fusionado}$, $-\text{cicloalquilheteroarilo fusionado}$, $-\text{heterociclilarilo fusionado}$ y $-\text{heterocicliheteroarilo fusionado}$, en donde

G^4 es sustituido opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^9 , en donde R^9 se selecciona de R^b ,

- 20 en donde R^a se selecciona del grupo que consiste en:

- a) $-\text{hidrógeno}$,
- b) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$,
- c) $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^d$,
- d) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^d\text{R}^e$,

- 25 e) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$,
- f) $-\text{CO}_2\text{R}^d$,
 - g) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$,
 - h) $-\text{haloalquilo}$,
 - i) $-\text{cicloalquilo}$,

- 30 j) $-\text{heterociclilo}$,
- k) $-\text{alquilo de } \text{C}_{1-10}$,
 - l) $-\text{alquilenilo de } \text{C}_{2-10}$,
 - m) $-\text{alquinileno de } \text{C}_{2-10}$,
 - n) $-\text{arilo}$,

- 35 o) $-\text{heteroarilo}$,
- p) $-\text{alquilenilo de } \text{C}_{1-10}\text{-arilo}$,
 - q) $-\text{alquinileno de } \text{C}_{2-10}\text{-arilo}$,
 - r) $-\text{alquilenilo de } \text{C}_{1-10}\text{-heteroarilo}$,
 - s) $-\text{alquinileno de } \text{C}_{2-10}\text{-heteroarilo}$,

- 40 t) $-\text{C}(\text{R}^f\text{R}^g)_n\text{-arilo}$,

en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y cicloalquilo son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c;

R^b se selecciona del grupo que consiste en:

- a) –cicloalquilo,
- 5 b) –ciano,
- c) –OR^d,
- d) –NO₂,
- e) –halógeno,
- f) –S(O)_mR^d,
- 10 g) –SR^d,
- h) –S(O)₂OR^d,
- i) –S(O)_mNR^dR^e,
- j) –NR^dR^e,
- k) –O(CR^fR^g)_nNR^dR^e,
- 15 l) –C(O)R^d,
- m) –CO₂R^d,
- n) –CO₂(CR^fR^g)_nCONR^dR^e,
- o) –OC(O)R^d,
- p) –C(O)NR^dR^e,
- 20 q) –NR^dC(O)R^e,
- r) –OC(O)NR^dR^e,
- s) –NR^dC(O)OR^e,
- t) –NR^dC(O)NR^dR^e,
- u) –CF₃,
- 25 v) –OCF₃,
- w) –haloalquilo,
- x) –haloalcoxi,
- y) –alquilo de C_{1–10},
- z) –alquenilo de C_{2–10},
- 30 aa) –alquinilo de C_{2–10},
- ab) –alquilenilo de C_{1–10}–arilo,
- ac) –alquilenilo de C_{1–10}–heteroarilo, y
- ad) –heteroarilo,

35 en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c;

R^c se selecciona del grupo que consiste en:

- a) –halógeno,
- b) –amino,
- c) –carboxi,
- 5 d) –ciano,
- e) –alquilo de C₁₋₄,
- f) –O–alquilo de C₁₋₄,
- g) –O–CF₃,
- h) –cicloalquilo,
- 10 i) –O–cicloalquilo,
- j) –arilo,
- k) –alquileo de C₁₋₄–arilo,
- l) –hidroxi,
- m) –CF₃,
- 15 n) –haloalquilo,
- o) –haloalcoxi,
- p) –O–arilo,
- q) –heteroarilo,
- r) –heteroarilen–alquilo de C₁₋₁₀,
- 20 s) –heterociclilo,
- t) –CO₂–alquilo de C₁₋₁₀,
- u) –CO₂–alquilo de C₁₋₁₀–arilo,
- v) –arilcicloalquilo fusionado,
- w) –alquinilen–heteroarilo,
- 25 x) –alquilen–arilo,
- y) –alquinilen–arilo,
- z) –nitro,
- aa) –N(H)–C(O)–alquilo de C₁₋₆, y
- bb) –S–alquilo de C₁₋₆,
- 30 R^d y R^e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, alquileo de C₂₋₁₀, alquileo de C₂₋₁₀, –alquileo de C₁₋₁₀–cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquileo, alquileo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^c; o R^d y R^e junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 0–2 heteroátomos adicionales seleccionados
- 35 independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y sustituidos opcionalmente 1–3 veces con R^c,

R^f y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo, –alquileo de C₁₋₁₀–cicloalquilo, –carboxi y arilo, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo son sustituidos

opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^c; o R^f y R^g junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 0–2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno sustituidos opcionalmente 1–3 veces con R^c;

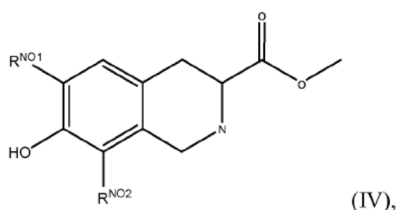
m es un entero de 1 a 2;

5 n es un entero de 1 a 10; y

p es un entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización que no se reivindica, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IV):



10 en donde R^{NO1} y R^{NO2} se seleccionan independientemente de NO₂ e hidrógeno, siempre y cuando uno de R^{NO1} y R^{NO2} sea hidrógeno y el otro sea NO₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención, en donde un grupo básico o ácido está presente en la estructura, también están incluidas dentro del alcance de la invención. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de los compuestos de esta invención que generalmente se preparan al hacer reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o al hacer reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las sales representativas incluyen las siguientes sales:

15 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, glicilarsanilato, hexitresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidronaftoato, yoduro, isotianato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, metilsulfato, monopotasio, maleato, mucato, napsilato, nitrato, N–metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, yoduro de trietilo, trimetilamonio y valerato. Cuando un

20 sustituyente ácido está presente, tal como –COOH, se puede formar la sal amonio, morfolinio, sodio, potasio, bario, calcio y similares, para usarse como la forma de dosificación. Las sales de adición con ácidos pueden obtenerse como los productos directos de síntesis de compuestos. Como alternativa, la base libre puede disolverse en un solvente adecuado que contenga el ácido adecuado, y la sal aislarse por evaporación del solvente o de otra manera separando la sal y el solvente. Cuando está presente un grupo básico, tal como un radical amino o heteroarilo

25 básico, tal como piridilo, una sal ácida, tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, tricloroacetato, tricloroacetato, acetato, oxalato, maleato, piruvato, malonato, succinato, citrato, tartrato, fumarato, mandelato, benzoato, cinamato, metansulfonato, etansulfonato, picrato y similares.

Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la invención y éstas forman un aspecto adicional de la invención.

35 Así, en una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, excipiente, diluyente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos.

Los compuestos mostrados en los siguientes ejemplos demostraron utilidad como moduladores de GLP–1R. Dentro del contexto de la presente invención, un modulador de GLP–1R puede ser un agonista, antagonista, agonista parcial, antagonista parcial, agonista inverso o antagonista inverso. En una realización, los compuestos de la invención son agonistas de GLP–1R. En otra realización, los compuestos de la invención son antagonistas de GLP–1R.

Dentro del contexto de la presente invención, un agonista de GLP–1R se entiende que se refiere a cualquier compuesto que active completa o parcialmente al receptor GLP–1 humano. Dentro del contexto de la presente invención, un agonista de GLP–1R parcial se entiende que se refiere a cualquier compuesto que incremente la

actividad del receptor GLP-1 humano pero que en comparación con el propio GLP-1R no sea capaz de llevar a cabo una respuesta completa ($E_{max} < 100\%$ en relación a GLP-1). Dentro del contexto de la presente invención, un antagonista de GLP-1 se entiende que se refiere a cualquier compuesto que reduzca la actividad del receptor GLP-1 humano visto después de la estimulación con GLP-1. Dentro del contexto de la presente invención, GLP-1 se entiende que se refiere ya sea a cualquiera o ambos de cualquiera de las formas nativas conocidas de GLP-1 (7-36) y GLP-1 (7-37).

En general, las realizaciones de la presente invención útiles para aplicaciones farmacéuticas pueden tener los EC50 como los determinados por el método para determinar la capacidad de estimular la formación de cAMP en una línea de células que exprese el GLP-1R clonado, tal como el descrito abajo, de menos de 100 μM . Las realizaciones de la presente invención útiles para aplicaciones farmacéuticas pueden tener los EC50 de menos de 10 μM . Para indicaciones médicas particulares, los EC50 de menos de 0.01 μM pueden ser útiles. Así, en otra realización, los compuestos de la presente invención pueden tener los EC50 en una escala de aproximadamente 0.001 μM a alrededor de 10 μM . En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden tener los EC50 de aproximadamente 0.01 μM a alrededor de 3 μM . Como se indicó arriba, la actividad agonista puede determinarse mediante el ensayo descrito en los ejemplos abajo.

Las realizaciones de la invención descritas en la presente están dirigidas además a composiciones farmacéuticas y al uso de las mismas en métodos para modular GLP-1R, métodos que comprenden administrar a un sujeto que requiera de modulación de GLP-1R, un compuesto de la fórmula (I) definido arriba.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones, cada una con líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente fármaco activo puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable y no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Generalmente, se preparan polvos al pulverizar el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un portador farmacéutico adecuado tal como un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Saborizantes, conservadores, agentes de dispersión y agentes colorantes también pueden estar presentes.

Las cápsulas se elaboran al preparar una mezcla en polvo, líquida o suspensión y encapsularla con gelatina o algún otro material de cubierta adecuado. Los deslizantes y lubricantes tales como sílica coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido pueden añadirse a la mezcla antes de la encapsulación. Un agente desintegrante o de solubilización tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio también se puede añadir para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula sea ingerida. Además, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados también se pueden incorporar en la mezcla. Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

Los lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

Las tabletas se formulan, por ejemplo, al preparar una mezcla en polvo, granular o espesar, añadir un lubricante y desintegrante y prensar en tabletas. Una mezcla en polvo puede prepararse al mezclar el compuesto, pulverizarse adecuadamente con un diluyente base como se describió arriba. Los ingredientes opcionales incluyen aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas o polivinilpirrolidona, retardadores de solución tales como parafina, aceleradores de resorción tales como una sal cuaternaria y/o agentes de absorción tales como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse en número con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y forzando a través de un tamiz. Como una alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede pasarse a través de la máquina para tabletas y el resultado son trozos imperfectamente formados que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para impedir que se adhieran a los troqueles formadores de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, tal como aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en tabletas. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un portador inerte de libre flujo y comprimirse en tabletas directamente sin pasar a través de las etapas de granulado o formación. Un recubrimiento protector transparente u opaco que consista en un recubrimiento sellador de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulidor de cera puede ser proporcionado. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones únicas.

Cuando sea adecuado, las formulaciones de dosificación única para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación tal como por ejemplo por recubrimiento o incrustando material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de dosificación única de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse, por ejemplo, al disolver el compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse generalmente al dispersar el compuesto en un vehículo no tóxico. Solubilizadores y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservadores; aditivos de sabor tales como aceite de menta, o edulcorantes naturales, sacarina u otros edulcorantes artificiales; y similares también pueden ser añadidos.

Dependiendo de la estabilidad del compuesto, fluidos orales pueden administrarse al mezclar dos fluidos orales separados, uno, por ejemplo, el cual puede contener compuesto concentrado en una solución estable (por ejemplo, a un pH estable), y un segundo, por ejemplo, el cual puede contener un diluyente, saborizante, reguladores de pH y similares. El segundo fluido oral puede no ser estable bajo las mismas condiciones de estabilidad para las cuales el primer fluido oral sea estable.

Cualquier solvente que sea farmacéuticamente aceptable y el cual sea capaz de disolver un compuesto de la presente invención puede ser usado. La solución también puede contener uno o más componentes adicionales tales como un agente co-solubilizador, el cual puede ser igual a un solvente, un agente de ajuste de tonicidad, un agente estabilizador, un conservador o mezclas de los mismos. Los solventes y agentes de co-solubilización adecuados pueden incluir, pero no están limitados a, agua; agua estéril para inyección (SWFI); solución salina fisiológica; alcoholes tales como etanol, alcohol bencílico y similares; glicoles y polialcoholes, tales como propilenglicol, glicerina y similares; ésteres de polialcoholes, tales como diacetina, triacetina y similares; poliglicoles y poliéteres, tales como polietilenglicol 400, éteres polietilenglicolmetílicos y similares; dioxolanos, tales como isopropilidenglicerina y similares; isosorburo de dimetilo; derivados de pirrolidona, tales como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, polivinilpirrolidona, como un agente de co-solubilización y similares; alcoholes grasos polioxietilenados; ésteres de alcoholes grasos polioxietilenados; polisorbatos, tales como Tween™, derivados de polioxietileno de polipropilenglicoles, tales como Pluronic™. Agentes de ajuste de tonicidad adecuados pueden incluir, pero no están limitados a, cloruros inorgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro de sodio; dextrosa; lactosa; manitol; sorbitol y similares. Los conservadores adecuados para administración fisiológica pueden ser, por ejemplo, ésteres de ácido hidroxibenzoico, por ejemplo, éteres metílicos, etílicos, propílicos y butílicos o mezclas de los mismos, clorocresol y similares. Los agentes de estabilización adecuados incluyen, pero no están limitados a, monosacáridos tales como galactosa y fructosa, disacáridos tales como lactosa, polisacáridos tales como dextrano, oligosacáridos cíclicos tales como alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina, polioles alifáticos tales como manitol, sorbitol y tioglicerol, polioles cíclicos tales como inositol y solventes orgánicos tales como alcohol etílico y glicerol. Los solventes y agentes de co-solubilización mencionados arriba, agentes de ajuste de tonicidad, agentes estabilizadores y conservadores se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más de ellos en una formulación en solución.

Por ejemplo, una formulación en solución farmacéutica puede comprender un compuesto de la presente invención, SWFI, y un agente seleccionado del grupo que consiste en solución de cloruro de sodio, en particular solución salina fisiológica, dextrosa, manitol o sorbitol, en donde el agente está presente en una cantidad efectiva. El pH de esta formulación también se puede ajustar para mejorar la estabilidad bajo almacenamiento usando el ácido o base farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden suministrarse como un sistema de dos componentes que incluye una primera botella de solución de compuesto concentrada (de aproximadamente 20 mg/g a aproximadamente 60 mg/g, típicamente aproximadamente de 40 mg/g) y una segunda botella de diluyente estéril a pH 12.

La solución de compuesto concentrado (la primera botella) puede reconstituirse con los contenidos completos de la solución diluyente (la segunda botella) para dar una solución en, por ejemplo, 10 mg/ml y que tenga un pH de 10.5–11.5.

En una realización, una formulación farmacéutica puede incluir componentes como los descritos en la siguiente tabla.

Solución de compuesto concentrada	Diluyente para solución de compuesto concentrada
Compuesto de la presente invención polietilenglicol 400, USP/NF Polisorbato 80 (Tween 80), USP/NF	Povidona, USP/NF Fosfato sódico dibásico.7H ₂ O, USP/NF Sucralosa, USP/NF Saborizante de plátano D&C amarillo #10 Agua purificada, USP/NF Hidróxido de sodio para ajustar pH

5 En esta realización, la solución de compuesto concentrada puede reconstituirse como se describió al calentar primero la solución de compuesto concentrada y la solución diluyente a temperatura ambiente poniéndolas a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas. Después, usando una jeringa, los contenidos completos de la botella diluyente (típicamente alrededor de 7.5 mL) pueden transferirse a la botella de solución de compuesto concentrada. Después de completar la adición, la botella puede ser revuelta y agitada suavemente para mezclar los contenidos mientras se evita la formación de espuma. La solución reconstituida (típicamente alrededor de 10 mg/ml) puede almacenarse a temperatura ambiente (15°–30°C, 59°–86°F) y se debe usar dentro de aproximadamente seis horas de su reconstitución. El volumen requerido de solución reconstituida a partir de varias botellas se puede transferir a una copa de suministro antes de la administración.

10 El envase adecuado para las formulaciones de solución farmacéutica pueden ser todos los recipientes aprobados diseñados para uso parenteral, tales como recipientes de plástico y vidrio, jeringas listas para usar y similares. En una realización, el recipiente es un recipiente de vidrio sellado, tal como un vial o una ampolleta. Un vial de vidrio sellado herméticamente es un ejemplo de un recipiente de vidrio sellado típico. De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona, en un recipiente de vidrio sellado, una solución inyectable estéril que comprende un compuesto de la presente invención y un solvente fisiológicamente aceptable, y la cual tiene un pH adecuado para estabilidad. Las sales ácidas de los compuestos de la presente invención pueden ser más solubles en soluciones acuosas que sus contrapartes de base libre, pero cuando las sales ácidas se añadan a soluciones acuosas el pH de la solución puede ser demasiado bajo como para ser adecuado para administración. De esta manera, las formulaciones en solución que tienen un pH de arriba de 4.5 pueden combinarse antes de su administración con una solución diluyente con un pH de más de 7 de tal manera que el pH de la formulación en combinación administrada sea un pH de 4.5 o más. En una realización, la solución diluyente comprende una base farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio y el pH de la formulación combinada administrada es de entre pH 5.0 y 7.0. Uno o más componentes adicionales tales como agentes de co-solubilización, agentes de ajustes de tonicidad, agentes de estabilizadores y conservadores, por ejemplo del tipo especificado previamente, se pueden añadir a la solución antes de pasar la solución a través del filtro de esterilización.

15 Los compuestos también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármaco seleccionables. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol o polietilenoóxidopolilisina sustituidos con residuos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco; por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxiбутírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfifáticos de hidrogeles.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches individuales destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse desde el parche mediante iontoforesis.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

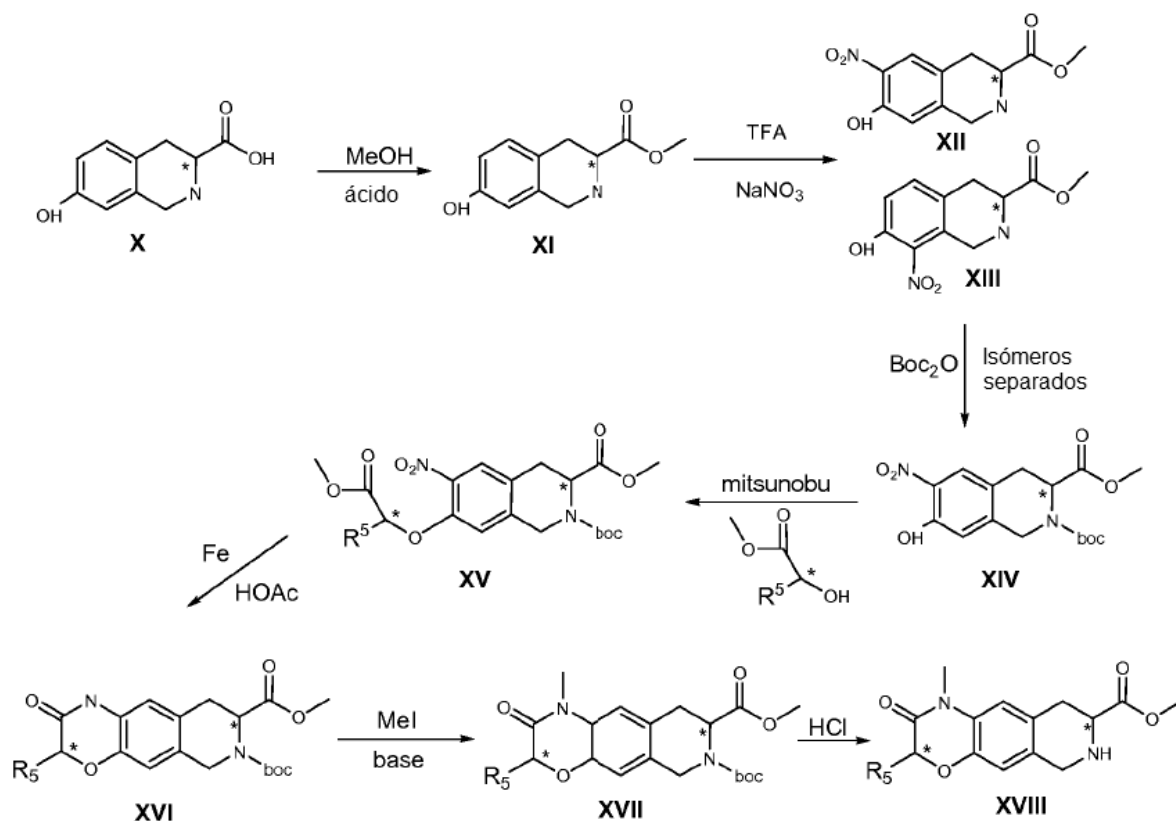
30 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones pueden aplicarse como una pomada tópica o crema. Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse ya sea con una base para pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base para crema de aceite en agua o una base de agua en aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen comprimidos para deshacer en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en donde el portador es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en la escala de 20 a 500 micrones. El polvo se administra de una manera en la cual se toma un respiro, es decir, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Formulaciones adecuadas en las que el portador es un líquido, para administración como un aerosol nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por inhalación incluyen polvos de partículas finas o nebulizaciones, las cuales pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores.

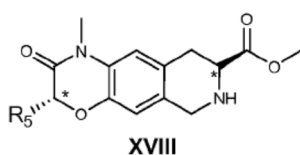
- Adicionalmente, las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado el cual sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y de esta manera se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles, por ejemplo. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.
- 5
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse por pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aspersión.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostatos y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de varias dosis, por ejemplo ampollitas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiera sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar.
- 10
- 15
- Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.
- Además de los ingredientes mencionados particularmente arriba, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica haciendo referencia al tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes o colorantes.
- 20
- Los compuestos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción (en los cuales las variables son como se define antes o se define más adelante) usando materiales y reactivos de partida disponibles fácilmente. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que a su vez son conocidas por aquellos de experiencia normal en la técnica, pero no se mencionan en mayor detalle.
- 25
- El siguiente esquema de reacción 1 describe un método para elaborar intermediarios clave útiles en la síntesis de compuestos de la presente invención. En la medida en que la presente invención también está dirigida a ciertos métodos y compuestos intermediarios, tales como los compuestos XVIII y XX descritos abajo.



Esquema 1

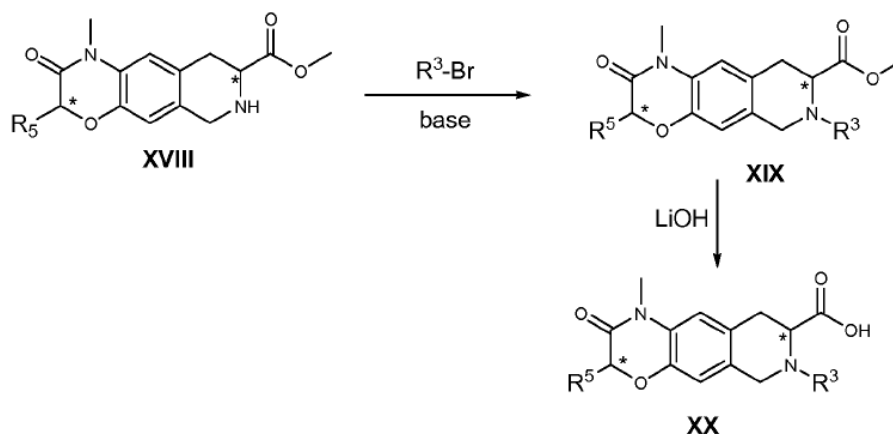
En el Esquema 1 anterior (así como abajo en el Esquema 2), * representa la presencia de un estereocentro. Cada estereocentro puede estar independientemente en la configuración R, en la configuración S o ser una mezcla de isómeros R y S.

- 5 El ácido X puede tratarse con, por ejemplo, MeOH en un ambiente ácido, tal como en presencia de HCl, para dar el éster metílico XI. El tratamiento del éster metílico XI con ácido trifluoroacético (TFA) y NaNO₃ da el compuesto éster nitrometílico XII y XIII como una mezcla de isómeros. El grupo amino se protege por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, con Boc₂O, y los isómeros se separan para dar el éster nitro–boc–metílico XIV. Este compuesto puede tratarse con éster metílico de ácido 1–hidroxi–1–R⁵–acético bajo condiciones de Mitsunobu para dar el producto acoplado XV. El cierre de anillo del producto acoplado XV en presencia de Fe y un ácido orgánico, tal como ácido acético (HOAc) da el compuesto tricíclico XVI, el cual se puede poner en contacto con yoduro de metilo (MeI) en presencia de base, tal como K₂CO₃, para dar el compuesto tricíclico metilado XVII. Finalmente, la desprotección de la amina, por ejemplo, tratamiento de la amina boc–protegida con HCl, da el compuesto intermediario A, el compuesto XVIII. En una realización de la presente invención, el compuesto XVIII tiene la siguiente estructura estereoespecífica:
- 10
- 15



El grupo R⁵ en el Esquema 1 anterior puede ser como el definido en la presente. En una realización de la presente invención, R⁵ es un grupo benciloxi–fenileno mono– o disustituido. En otra realización de la presente invención, R⁵ es un grupo dicloro–benciloxi–fenileno. En todavía otra realización R⁵ es un grupo dicloro–piridinilmetoxi–fenileno.

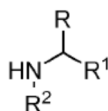
- 20 El siguiente Esquema 2 muestra las etapas para llevar el compuesto intermediario A, compuesto XVIII de arriba, al compuesto intermediario B, compuesto XX mostrado abajo.

**Esquema 2**

En el Esquema 2 anterior, el compuesto intermediario A, compuesto XVIII puede tratarse con $\text{R}^3\text{-Br}$ en presencia de una base, tal como NaHCO_3 para dar el compuesto tricíclico XIX sustituido con R^3 . Este compuesto tricíclico XIX sustituido con R^3 puede ser entonces tratado con base, tal como LiOH , para hidrolizar el éster metílico y dar el ácido como compuesto intermediario B, compuesto XX.

En el anterior Esquema 2, R^3 puede ser como se definió en la presente. En una realización de la presente invención, R^3 es 1-fenilpropano. En otra realización de la presente invención, R^3 puede ser un grupo carbonilo sustituido. En aún otra realización de la presente invención, R^3 puede ser un grupo sulfóxido sustituido. En otra realización más de la presente invención, R^3 puede contener un grupo arilo o heterilo unido al nitrógeno de anillo a través de un enlazador alquileo.

El compuesto ácido XX, compuesto intermediario B, puede acoplarse con una amina de la fórmula



en donde R , R^1 y R^2 son como se definió en la presente, mediante tratamiento con hexafluorofosfato de o-benzotriazol-1-il-tetrametiluronio (HBTU) para dar un compuesto de la presente invención que tenga la fórmula (I) descrita arriba.

Los anteriores Esquemas se describen además con referencia a los ejemplos específicos y procedimientos descritos en la siguiente sección de Ejemplos abajo.

Métodos de tratamiento médico

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para activar GLP-1R que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo requiera una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención suficiente para activar GLP-1R . Una cantidad activadora de GLP-1R puede ser una cantidad que estimule la formación de cAMP en una línea de células que exprese GLP-1R clonado, o incremente la liberación de insulina a partir de células de las isletas humanas aisladas, o incremente la liberación de insulina en un sujeto.

En un aspecto adicional, la presente invención puede proporcionar un método que comprende administrar a un sujeto un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención comprende un método para la activación de GLP-1R que comprende administrar a un sujeto un compuesto de la fórmula (I). En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto que lo requiera un compuesto de la fórmula (I). En realizaciones alternativas, la enfermedad, afección, trastorno o indicación tratado usando los métodos de la presente invención comprende:

1. trastornos en los que sea benéfica la activación del receptor GLP-1 .

2. trastornos metabólicos, en donde la activación del receptor GLP-1 sea benéfica.
3. intolerancia a la glucosa.
4. hiperglucemia,
5. dislipidemia,
- 5 6. diabetes tipo 1,
7. diabetes tipo 2,
8. hipertrigliceridemia,
9. síndrome X,
10. resistencia a insulina,
- 10 11. IGT,
12. obesidad,
13. diabetes como una consecuencia de obesidad,
14. dislipidemia diabética,
15. hiperlipidemia,
- 15 16. enfermedades cardiovasculares,
17. hipertensión, y
18. complicaciones que resulten de o estén asociadas con diabetes incluyendo pero no limitadas a neuropatía, retinopatía, nefropatía, sanación de heridas afectada y similares.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona un método para la inhibición de motilidad intestinal que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la presente invención.
- En otra realización, la presente invención proporciona un método para reducir glucosa en sangre en un humano, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la presente invención.
- 25 En otra realización, la presente invención proporciona un método para retrasar o prevenir la progresión de IGT a diabetes tipo 2, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención.
- En otra realización, la presente invención proporciona un método para retrasar o prevenir la progresión de diabetes tipo 2 no insulino dependiente a diabetes tipo 2 insulino dependiente, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la presente invención.
- 30 En otra realización, la presente invención proporciona un método para retrasar o prevenir diabetes tipo 1, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la presente invención.
- En otra realización, la presente invención proporciona un método para la regulación del apetito o el tratamiento de un trastorno de gasto de energía tal como trastornos de alimentación, por ejemplo bulimia, y otras afecciones en las que se requiere una reducción en peso, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la presente invención.
- 35 En una realización, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser administrada.
- En otra realización, al menos un compuesto de la fórmula (I) es usado, ya sea solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos conocidos. En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad humana mediada por GLP-1R, tratamiento que comprende a) alivio de uno o más síntomas que resulten de ese trastorno a b) una cura directa para ese trastorno particular, y prevención que comprende a) prevención del inicio del trastorno, el método comprende administrar a un humano
- 40

que lo requiera una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Los factores que pueden influenciar lo que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva incluyen, pero no están limitados a, el tamaño y peso del sujeto, la biodegradabilidad del agente terapéutico, la actividad del agente terapéutico, así como su biodisponibilidad. En consecuencia, en el contexto del método terapéutico de la invención, este método también comprende un método para tratar a un sujeto profilácticamente, o antes del inicio de diagnóstico de esta enfermedad o estado de enfermedad.

Combinaciones

- 10 La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I), solo o en combinación con un portador o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

- 15 A continuación se da una lista no exhaustiva de clases de agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención: antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihipertensivos, agentes anti-ateroescleróticos, un agente reductor de lípidos y agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones que resulten de o asociadas con diabetes incluyendo pero no limitadas a neuropatía, retinopatía, nefropatía, sanación de heridas afectada y similares.

- 20 Además, los compuestos de la presente invención se pueden combinar también con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos: agentes para infertilidad, agentes para tratar síndrome de ovarios poliquísticos, agentes para tratar trastornos de crecimiento, agentes para tratar debilidad, agentes para tratar artritis, agentes para prevenir el rechazo de aloinjertos en trasplantes, agentes para tratar enfermedades autoinmunitarias, agentes contra el SIDA, agentes antiosteoporosis, agentes para el tratamiento de enfermedades inmunomoduladoras, agentes antitrombóticos, agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, agentes antibióticos, agentes antipsicóticos, agentes para tratar enfermedad o síndrome inflamatorio intestinal crónico y/o agentes para tratar anorexia nerviosa.

Antidiabéticos

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen

- 30 1. biguanidas (por ejemplo, metformina o fenformina),
 2. inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa o miglitol),
 3. insulinas (incluyendo secretagogos de insulina y sensibilizadores de insulina),
 4. meglitinidas (por ejemplo, repaglinida y nateglinida),
 5. sulfonilureas (por ejemplo, glimepiridina, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida),
 35 6. combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance.RTM),
 7. tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona),
 8. agonistas de PPAR-alfa,
 9. agonistas de PPAR-gamma,
 10. agonistas duales de PPAR alfa/gamma,
 40 11. inhibidores de glucógeno fosforilasa,
 12. inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2),
 13. inhibidores de DPP-IV, y
 14. inhibidores de SGLT2.

- 45 Ejemplos de otros compuestos de péptido tipo glucagón 1 adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37).

Agentes reductores de lípidos/hipolipidémicos

Ejemplos de agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen uno o más de

1. inhibidores de MTP,
- 5 2. inhibidores de HMG CoA reductasa,
3. inhibidores de escualeno sintetasa,
4. derivados de ácido fíbrico,
5. inhibidores de lipooxigenasa,
6. inhibidores de absorción de colesterol,
- 10 7. inhibidores de cotransportador de Na⁺/ácido biliar ileal,
8. sobrerreguladores de la actividad del receptor LDL,
9. secuestrantes de ácidos biliares,
10. inhibidores de proteína de transferencia de éster colesterílico y/o
11. ácido nicotínico y derivados del mismo.
- 15 Los inhibidores de HMG CoA reductasa que pueden emplearse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen
mevastatina y compuestos relacionados,
lovastatina (mevinolin) y compuestos relacionados,
pravastatina y compuestos relacionados,
- 20 simvastatina y compuestos relacionados,
atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina y atavastatina.
Ejemplos de derivados de ácido fíbrico que pueden emplearse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, probucol y similares.
- 25 Agentes antihipertensivos
Ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen
1. bloqueadores beta adrenérgicos (por ejemplo, alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propanolol y metoprolol),
2. bloqueadores de canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, nicardipino, isradipino, mimodipino, diltiazem,
30 felodipino, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mibefradilo),
3. diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etracrínico, tricrinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona),
4. inhibidores de renina,
- 35 5. inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, benazepril),
6. antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan),
7. antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan y atrsentan),

8. antagonista de ET/All dual
9. inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP),
10. inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores de NEP–ACE dual) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y
11. nitratos.

5 Agentes antiobesidad

Ejemplos de agentes antiobesidad que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen

1. un antagonista del receptor NPY,
2. un antagonista de MHC,
- 10 3. un antagonista de GHSR,
4. un antagonista de CRH,
5. un agonista beta 3 adrenérgico,
6. un inhibidor de lipasa (orlistat),
7. un inhibidor de reabsorción de serotonina (y dopamina) (sibutramina, topiramato o axoquina),
- 15 8. un fármaco beta receptor tiroides y/o
9. un agente anoréctico (dexamfetamina, anfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol).

Agentes antipsicóticos

Ejemplos de agentes antipsicóticos que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen clozapina, haloperidol, olanzapina y aripiprazol.

- 20 Se debe entender que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más de los compuestos mencionados arriba y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Formulaciones farmacéuticas y dosificación

- 25 En otro aspecto, la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un portador, excipiente, diluyente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, pastillas, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o suaves o jarabes o elixires.

- 30 Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores para de esta manera proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por
- 35 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 ser no recubiertas o pueden ser recubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo,
- 40 un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo puede ser empleado. También se pueden recubrir mediante las técnicas para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcle con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o

caolín, o cápsulas de gelatina suave en las que el ingrediente activo se mezcle con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos mezclados con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Esos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes de dispersión o humectación pueden ser un fosfátido de origen natural tal 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–enoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales
10 derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitan. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sucrosa o sacarina.

15 Las suspensiones aceitosas pueden formularse al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesantes, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como aquellos mostrados arriba, y agentes saborizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden ser preservadas mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

20 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo mezclado con un agente de dispersión o humectación, agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican para aquellos ya mencionados arriba. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes también pueden estar presentes.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo una parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soya, lecitina y ésteres o éteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitan, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitan. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.
30

Jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sucrosa. Estas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservador y agentes saborizantes o colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa
35 inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con los métodos conocidos usando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión descritos arriba. 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 están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos y estériles se emplean convenientemente como medio de solvente o suspensión. Para este propósito, cualquier
40 aceite fijo blando puede emplearse usando mono– o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

45 Las composiciones también pueden estar en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado el cual sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y el cual se derrite entonces en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles, por ejemplo.

Se contemplan para uso tópico, cremas, pomadas, jaleas, soluciones de suspensiones, etc., que contengan los compuestos de la invención. Para el propósito de esta solicitud, las aplicaciones tópicas deberán incluir enjuagues bucales y gargarismos.

50 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

55 Hablando en general, un compuesto de la fórmula (I) se puede administrar a un nivel de dosificación de alrededor de 0.003 a 500 mg/kg del peso corporal del sujeto que se esté tratando. En una realización, un compuesto de la fórmula (I) se puede administrar a una escala de dosificación de entre alrededor de 0.003 y 200 mg/kg de peso corporal al día. En una realización, un compuesto de la fórmula (I) puede administrarse a una escala de dosificación

de entre alrededor de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal al día. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una dosificación individual puede variar dependiendo del anfitrión tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada para administración oral a humanos puede contener 1 mg a 2 gramos de un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad adecuada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria pueden contener generalmente entre aproximadamente de 5 mg a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. Esta dosificación puede individualizarse por el médico con base en la afección clínica específica del sujeto que esté siendo tratado. De esta manera, se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la severidad de la enfermedad particular que esté siendo sometida a terapia.

Aunque realizaciones específicas de la presente invención se ilustran en la presente y se describen en detalle, la invención no está limitada a las mismas. Las anteriores descripciones detalladas se proporcionan como de ejemplo de la presente invención y no se deben considerar como constituyendo ninguna limitación de la invención.

Ejemplos

Procedimiento general A. Preparación de amidas usando HBTU: A una solución en agitación de una mezcla de ácido carboxílico (1.0 eq) HBTU (1.1 eq) y DIEA (2.0 eq) en DMF a temperatura ambiente se le añade un éster metílico de aminoácido (1.0 eq), y la mezcla se agita durante 4–16 horas. Luego de concluir la reacción, se añade una cantidad de agua suficiente y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con HCl 1N, NaHCO₃ saturado y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar la amida, la cual se puede purificar mediante cromatografía de columna sobre sílica gel para dar la amida deseada.

Procedimiento general B Hidrólisis de éster metílico: A una solución del éster en THF, se le añade metanol (4:1 a 1:4), solución de hidróxido de litio 2N (2–10 eq), y la mezcla de acción resultante se agita a 0°C o a temperatura ambiente durante 10–120 minutos (si se inicia a 0°C) y luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agita hasta que se complete la reacción. Después de concluir la reacción, se usa HCl 1N 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 el producto en forma pura.

Procedimiento general C. Remoción del carbamato de *ter*-butilo: A una solución agitada del carbamato en DCM se le añade HCl 4N en dioxano (exceso). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se complete la reacción. Se eliminan los solventes bajo presión reducida. El residuo se tritura con éter etílico y el sólido precipitado se filtra y se seca bajo vacío para dar la amina deseada como sal ácido clorhídrico.

Procedimiento general D. Aminación reductiva: A una solución de una amina secundaria (1.0 eq) en dicloroetano o diclorometano se le añade un aldehído (1.0–3 eq), ácido acético (0.25 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio (2–5 eq) y la mezcla se agita durante la noche. Después de concluir la reacción, se añade DCM y la capa orgánica se lava con una solución al 10% de Na₂CO₃ y salmuera, y luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar la amina deseada, la cual se puede purificar mediante cromatografía instantánea.

Procedimiento general E. Preparación de sulfonamidas: A una solución de una amina (1.0 eq) en DCM se le añade cloruro de sulfonilo (1–3 eq), piridina (1–5 eq) o trietilamina (1–5 eq) y DMAP (cantidad catalítica si se requiere) y la mezcla se agita durante 1–16 horas. Después de concluir la reacción, se añade 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 puede purificar mediante cromatografía instantánea. Como alternativa, después de concluir la reacción, la mezcla de reacción se puede purificar directamente mediante cromatografía instantánea.

Procedimiento general F. Preparación de amidas: A una solución de una amina (1.0 eq) en DCM se le añade un cloruro de ácido (1–3 eq) y piridina (1–5 eq) o trietilamina (1–5 eq) y la mezcla se agita durante 1–16 h. Después de concluir la reacción, se añade 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 amida, la cual se puede purificar mediante cromatografía instantánea. Como alternativa, después de concluir la reacción, la mezcla de reacción se puede purificar directamente mediante cromatografía instantánea.

Procedimiento general G. Preparación de cloroformatos de alquilo: A una solución de un alcohol (1.0 eq) en DCM se le añade lentamente fosgeno (5–6 eq, solución al 20% en tolueno) a –5°C y se agita durante 2–4 horas. Después de concluir la reacción, los solventes y el exceso de fosgeno se remueven bajo presión reducida para dar el

cloroformiato de alquilo, el cual se puede someter a formación de carbamato (procedimiento general H) sin purificación adicional.

5 Procedimiento general H. Preparación de carbamatos: A una solución de una amina (1.0 eq) en DCM se le añade un cloroformiato (1–3 eq) y trietilamina (1–5 eq) y la mezcla se agita durante 1–16 horas. Después de concluir la reacción, se añade 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 el carbamato, el cual puede purificarse mediante cromatografía instantánea. Como alternativa, después de concluir la reacción, la mezcla de reacción se puede purificar directamente mediante cromatografía instantánea.

10 Procedimiento general I Preparación de ureas: A una solución de una amina (1.0 eq) en DCM se le añade un cloruro de carbamoilo (1–5 eq) y trietilamina (1–5 eq), y la mezcla se agita durante 1–16 horas. Después de concluir la reacción, se añade acetato de etilo y la capa orgánica se lava con HCl 1N, solución saturada de bicarbonato de sodio, la cual se puede purificar mediante cromatografía instantánea. Como alternativa, después de concluir la reacción, la mezcla de reacción se puede purificar directamente mediante cromatografía instantánea.

15 Procedimiento general J. Preparación de ureas: A una solución agitada de una amina (1.0 eq) en THF o DCM se le añade DIEA (0–2 eq) seguido por isocianato de alquilo/arilo (2 eq). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vierte en solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra bajo presión reducida, y luego se puede purificar mediante cromatografía de instantáneas en sílica gel para dar la urea deseada.

20 Procedimiento general K. Alquilación de aminas secundarias: A una solución de una amina secundaria (1.0 eq) en DMF se le añade un haluro de alquilo (1–10 eq), y carbonato de potasio o bicarbonato de sodio (1–10 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2–72 h. Después de concluir la reacción, se añaden acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar la amina terciaria deseada, la cual se puede purificar mediante cromatografía instantánea.

30 Procedimiento general L. Formación de éter bajo condiciones de reacción de Mitsunobu: A una solución de un fenol (1 eq), un alcohol (1–4 eq) y trifetilfosfina soportada en polímero (1–4 eq) en DCM anhidro y/o THF se le añade DIAD (1–4 eq) a temperatura ambiente a -5°C y la mezcla de reacción se permite calentar lentamente a la temperatura ambiente y se agita durante 1–24 horas. Después de concluir la reacción la trifetilfosfina soportada en polímero se retira de la mezcla de reacción y se concentra bajo presión reducida para dar producto deseado después de la cromatografía instantánea en sílica gel.

35 Procedimiento general M. *N*-alquilación de anilidas usando condiciones de reacción de Mitsunobu: A una solución de una anilida (1.0 eq) y alcohol (1–5 eq) en DCM o THF se le añade trifetilfosfina soportada en polímero o trifetilfosfina (1–5 eq). La mezcla se enfría a (-20°C – 0°C) y se añade DIAD (1–5 eq). La mezcla se agita a -20°C – 0°C durante 10 minutos–1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1–24 h. Después de concluir la reacción, la mezcla de reacción se filtra y los orgánicos se concentran bajo presión reducida. El material resultante puede purificarse mediante cromatografía instantánea para dar producto deseado.

40 Procedimiento general N. Hidrólisis de éster metílico catalizada con ácido: A una solución de éster (1 mmol) en dioxano (30 mL), se le añade ácido clorhídrico 6N (20 mL), y la mezcla de reacción resultante se agita a 70°C durante 100 horas. Después de concluir, la mezcla de reacción se concentra, se neutraliza con bicarbonato de sodio, 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 el producto.

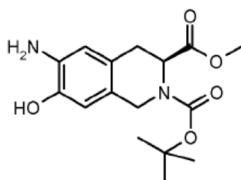
45 Procedimiento general O. Preparación de amidas usando acoplamiento a EDCI: A una solución de ácido (1 eq) en diclorometano a temperatura ambiente se le añaden HOBt (1–2 eq) seguido por EDCI (1–2 eq), amina (0.9–2 eq) y NMM (2–4 eq). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y luego la muestra se toma y analiza mediante LC–MS. Después de una conversión completa, la mezcla de reacción se diluye con DCM. La mezcla se lava con agua, con solución acuosa 1N de HCl, con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y luego con salmuera. La solución de DCM se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra por evaporación. El residuo se puede purificar mediante cromatografía en columna. Como alternativa, la mezcla cruda se concentra y se purifica mediante cromatografía instantánea.

50 Procedimiento general P. Desprotección de acetamida: A una solución de acetamina (1.0 eq) en metanol se le añade HCl 4N en dioxano (10.0 eq). La mezcla se calienta a 62°C durante 2–4 horas. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en DCM y la capa orgánica se lava con solución al 10% de Na_2CO_3 y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se remueve bajo presión reducida para dar la amina deseada, la cual se puede purificar mediante cromatografía instantánea (9:1 a 7:3 de hexanos/EtOAc).

Procedimiento general Q. Preparación de bromuro de alquilo: Alcohol (1 eq) y trifetilfosfina poliestireno o trifetilfosfina (1–2 eq) se toman en diclorometano anhidro y se enfrían hasta 0°C, tetrabromuro de carbono (1–2 eq) y se agitan durante 1 hora. La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La resina se filtra y se lava con diclorometano, el filtrado se concentra y se seca bajo vacío para dar el bromuro correspondiente.

Síntesis de intermediarios

Éster 3–metílico de éster 2–*ter*–butílico de ácido 6–amino–7–hidroxi–3,4–dihidro–1H–isoquinolin–2,3–dicarboxílico



10 *Etapa 1. Esterificación:* A una suspensión de ácido (S)–7–hidroxi–1,2,3,4–tetrahidro–isoquinolin–3–carboxílico deshidratado (109 mmoles) en metanol (150 mL) se le añade ácido clorhídrico (27 mL de solución 4M en dioxano) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentra, se vuelve a suspender en 150 ml de MeOH y se añade ácido clorhídrico (27 mL de solución 4M en dioxano). La mezcla se lleva a reflujo durante 4 horas y se concentra bajo presión reducida. El residuo se tritura con éter, se filtra y se lava con éter para dar sal clorhidrato de éster metílico de ácido (S)–7–hidroxi–1,2,3,4–tetrahidro–isoquinolin–3–carboxílico (25.1 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆): 10.1 (m, 2H), 9.62 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.17–2.96 (m, 2H).

20 *Etapa 2. Nitración:* A una solución de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)–7–hidroxi–1,2,3,4–tetrahidro–isoquinolin–3–carboxílico (102 mmoles) en TFA (300 mL) se le añade lentamente nitrito de sodio (102 mmoles) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 3 horas. Después de la conclusión, se retira el exceso de TFA in vacuo. El residuo se recoge en DCM (200 mL) y se neutraliza con trietilamina (300 mL). La mezcla se concentra, se disuelve en DCM (200 mL) y se enfría hasta 0°C. Se añaden trietilamina (306 mmoles) y dicarbonato de di–*ter*–butilo (204 mmoles). Después de que se completa la formación de carbamato, la mezcla de reacción se trata con hidrazina hidratada (30 ml de una solución al 33% en agua) para escindir el carbonato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se vierte sobre HCl 1N y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para dar ambos regioisómeros nitrados (análogos sustituidos con 6– y 8–nitro). El residuo se purifica mediante cromatografía en sílica gel usando hexanos:acetato de etilo (de 95:5 a 9:1) como un eluyente para proporcionar éster 3–metílico de éster 2–*ter*–butílico de ácido (S)–7–hidroxi–6–nitro–3,4–dihidro–1H–isoquinolin–2,3–dicarboxílico (9.8 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.45 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19–4.83 (m, 1H), 4.79–4.49 (m, 2H), 3.64 (d, 3H), 3.30–3.14 (m, 2H), 1.50 (d, 9H).

Etapa 3. Éster 3–metílico de éster 2–*ter*–butílico de ácido (S)–6–amino–7–hidroxi–3,4–dihidro–1H–isoquinolin–2,3–dicarboxílico

35 A una solución agitada del derivado nitro (3.42 g, 10.0 mmoles) en metanol (50 mL) se le añadió Pd–C (342 mg, 10% en carbón activado) y la mezcla de reacción resultante se sometió a hidrogenación (presión de balón). La mezcla de reacción se agita bajo balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se filtra a través de una almohadilla de celita y la almohadilla de celita se lava con una mezcla de acetato de etilo–metanol (1:1, 25 mL). El filtrado combinado se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante, éster 3–metílico de éster 2–*ter*–butílico de ácido (S)–6–amino–7–hidroxi–3,4–dihidro–1H–isoquinolin–2,3–dicarboxílico se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

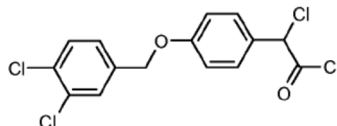
40 Preparación de ésteres de ácido mandélico sustituidos:

45 A una solución de monohidrato de ácido hidroxi–(4–hidroxi–fenil)–acético (10 g) en DMF (50 mL) se le añade K₂CO₃ (29.7 g), seguido por bromuro de 3,4–diclorobencilo (16.1 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vierte en agua (250 mL) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, HCl 1N, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El sólido resultante se tritura con éter dietílico y se filtra para proporcionar éster 3,4–diclorobencilo de ácido [4–(3,4–dicloro–benciloxi)–fenil]–hidroxi–acético como un sólido blanco (9.4 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆): 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.06 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.1 (m, 4H).

Se usó un procedimiento similar para preparar los siguientes derivados de ácido mandélico: éster metílico de ácido [4–(5,6–dicloro–piridin–3–ilmetoxi)–fenil]–hidroxi–acético, éster metílico de ácido [hidroxi–(4–hidroxi–fenil)–acético se

usó en lugar de ácido hidroxi-(4-hidroxi-fenil)-acético monohidratado], éster 2,5-dicloro-bencílico de ácido [4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético, éster 2,6-dicloro-bencílico de ácido [4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético, éster 3-cloro-bencílico de ácido [4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético y éster 4-cloro-bencílico de ácido [4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético.

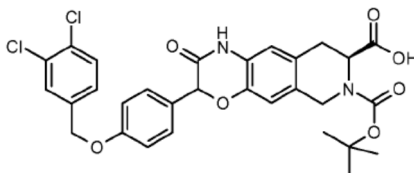
5 Cloruro de 2-cloro-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-acetilo



10 *Etapa 1. Hidrólisis de éster:* Éster 3,4-dicloro-bencílico de ácido 2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-hidroxi-acético (9.4 g), se disolvió en 120mL de THF-metanol (4:1) y se añadió una solución de hidróxido de litio 2N (39 mL). La mezcla de acción resultante se agitó a temperatura ambiente 16 horas. La mezcla se vertió en HCl 1N y EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite residual se recogió en DCM mínimo y se añadieron hexanos para dar un sólido. El sólido se filtró y se lavó con hexanos para dar el producto deseado [ácido 4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético en forma pura (6.1 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO d6): 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.94 (s, 1H).

15 *Etapa 2. Preparación de cloruro de ácido:* Al ácido [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético (2.13 g) se le añadió SOCl₂ concentrado (20 mL) y la solución se llevó a reflujo a 70°C durante 3 horas y luego se enfrió lentamente a la temperatura ambiente. Se retiró el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (3 x 50 mL) y se concentró bajo presión reducida y se secó bajo vacío para dar el producto, cloruro de 2-cloro-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-acetilo (2.4 g) el cual se usó sin purificación adicional.

20 Éster 6-ter-butílico de ácido (7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico



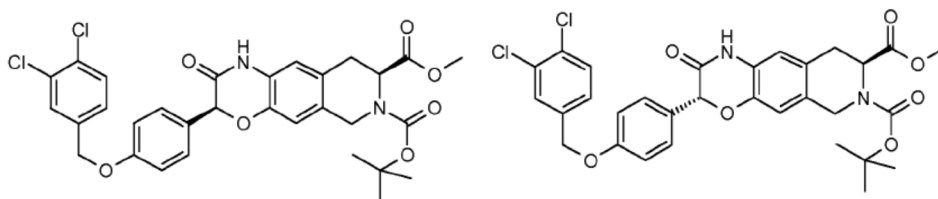
25 Una solución de éster 3-metilico de éster 2-ter-butílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (3.0 g, 8.5 mmoles), trifenilfosfina unida a resina (17 mmoles), éster 3,4-dicloro-bencílico de ácido [4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético (13.0 mmoles) en DCM-THF (1-1, 80 mL) se enfrió hasta 0°C. A esta solución se le añadió DIAD (13.0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C y la mezcla se dejó lentamente calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el residuo se pasó sobre un tapón de sílica gel-hexanos-acetato de etilo (9:1). El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (65 mL) y se añadió hierro en polvo (170 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La solución se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel usando hexanos-acetato de etilo (7:3) para dar éster 7-metilico de éster 6-ter-butílico de ácido (7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (1.6 g), LC-MS (m/z) 614.

35 Éster 7-metilico de éster 6-ter-butílico de ácido (7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (1.6 g) se disolvió en THF-metanol (4:1, 20 mL), se añadió solución de hidróxido de litio 2N (2.5 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 3 horas cuando se añadió un equivalente adicional de LiOH (2N). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y 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 éster 6-ter-butílico de ácido 3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (1.5 g). LC-MS (m/z) 601.

45 Procedimientos similares fueron usados para preparar los siguientes derivados éster 7-metilico de éster 6-ter-butílico de ácido (7S)-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico, éster 7-metilico de éster 6-ter-butílico de ácido (7S)-3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-

fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico, éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (7S)-3-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico, éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (7S)-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico y éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (7S)-3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico.

Preparación de éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico y éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico

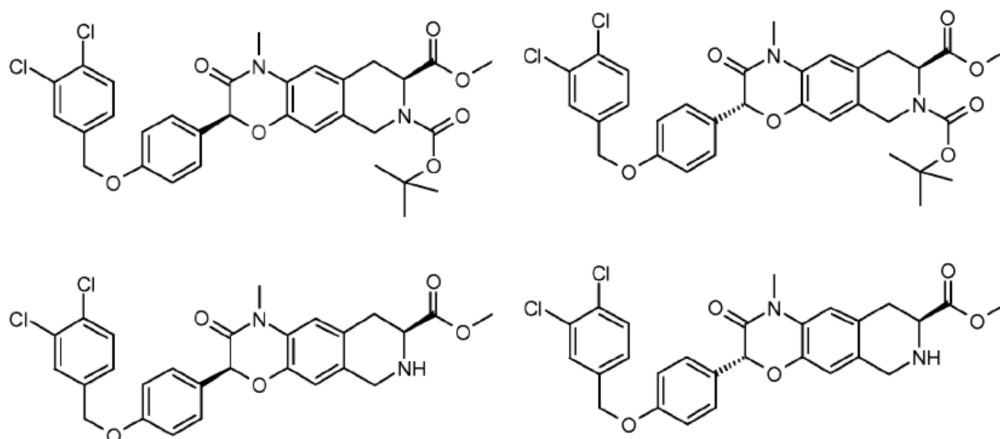


Etapa 1: Formación de éter mediante reacción de Mitsunobu: Una solución de éster 3-metílico de éster 2-*ter*-butílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (1 mmoles), trifenilfosfina (1.2 mmoles) y éster metílico de ácido (R)-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético (1.1 mmoles) en DCM se enfrió hasta -5°C . A esta solución se le añadió DIAD (1.3 mmoles) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a -5°C y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después de concluir la reacción, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel usando hexanos-acetato de etilo (9:1) para dar el éter deseado.

Etapa 2: Reacción de ciclización: A la solución del éter anterior (~1 mmol) en ácido acético glacial (5 mL) se le añadió hierro en polvo (5 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 30 minutos. La TLC indicó la conversión completa del material de partida. Después del enfriamiento, la solución se diluyó con EtOAc (30 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita para remover los sólidos insolubles. La capa orgánica se lavó con agua (2x50 mL), solución saturada de carbonato de sodio (1 x 30 mL), salmuera (1 x 30 mL), y se secó sobre sulfato de sodio. La solución se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado como aceite de color café. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel usando hexanos-acetato de etilo (6:4) para dar éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (70%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9.45 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.62 (t, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.05 (m, 1H) y 1.46 (d, 9H). LC-MS (m/z) 614.

De manera similar, éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico fue sintetizado a partir de derivado de ácido (S) mandélico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9.45 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.62 (t, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.05 (m, 1H) y 1.46 (d, 9H). LC-MS (m/z) 614.

Éster 7-metílico de 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico, éster 7-metílico de ácido 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico, éster metílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico y éster metílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico



5 Éster metílico de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-propiónico (16.8 mmoles) y éster metílico de ácido (R)-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-hidroxi-acético (20.1 mmoles) se disolvieron en 80 mL de DCM, se añadió trifenilfosfina unida a resina (33.6 mmoles) y la mezcla se enfrió hasta -20°C . A esta solución se le añadió DIAD (25.2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -20°C . La mezcla se dejó calentar lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (60 mL) y se calentó hasta 100°C . Se añadió hierro en polvo (336 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre agua y EtOAc. La mezcla se llevó a $\sim\text{pH}$ 7 con carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trató con éter dietílico y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar éster metílico de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propiónico (5.7 g). LC-MS (m/z) 502 (M-Boc).

15 Éster metílico de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propiónico (9.5 mmoles) se disolvió en 60 mL THF-DCM (1:1) y metanol (14.2 mmoles) y trifenilfosfina unida a resina (14.2 mmoles) fue añadida. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió DIAD (14.2 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C y luego se dejó calentar lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el residuo se purificó sobre sílica gel hexanos-acetato de etilo (8-2) para dar éster metílico de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propiónico (4.9 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 3H), 6.74 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

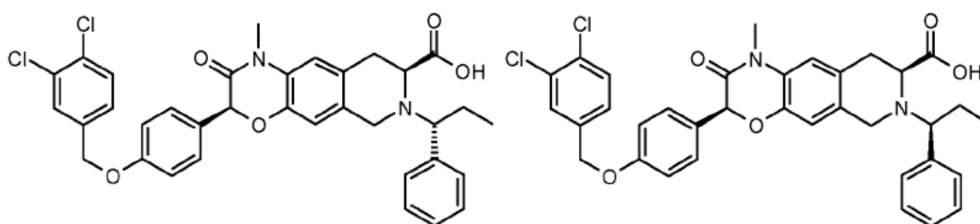
25 Éster metílico de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propiónico (4.9g) se desprotegió de acuerdo con el procedimiento general C para proporcionar clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propiónico (4.2 g). LC-MS (m/z) 516.

30 Clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-((S)-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propiónico (7.25 mmoles) se suspendió en 120 mL de dicloroetano y se añadieron paraformaldehído (9.4 mmoles) y TFA (20 mL). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 5 horas. La mezcla se concentró y se disolvió en DCM. Se añadieron trietilamina (21.8 mmoles) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (10.9 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó sobre sílica gel (hexanos-EtOAc) para proporcionar éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butilico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (4.2 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.82-6.71 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.16-4.78 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.68-4.34 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.22-3.11 (m, 2H), 1.48 (d, 9H).

40 Éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butilico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (4.2 g) se desprotegió siguiendo el procedimiento general C. La sal clorhidrato se trató con 10% de carbonato de sodio y EtOAc. La capa acuosa se lavó con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar éster metílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (3.4 g). LC-MS (m/z) 528. RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.09-2.90 (m, 2H).

De manera similar, éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico [RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.48 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.80-6.69 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.18-4.83 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.65-4.36 (m, 2H), 3.64 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.23-3.03 (m, 2H), 1.48 (d, 9H)] y éster metílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico [RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.49 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.94 (m, 2H)] fueron sintetizados a partir de derivados de ácido (S) mandélico.

Ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1S-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico y ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1R-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico

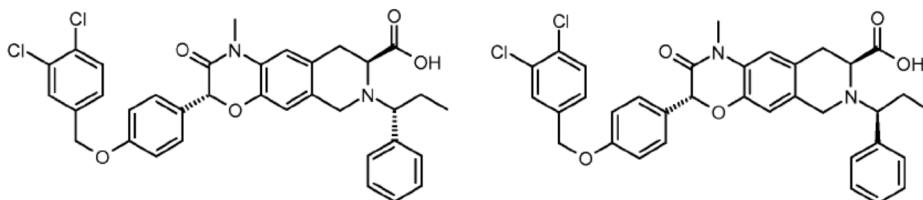


(1-Bromo-propil)-benceno se preparó a partir de 1-fenil-propan-1-ol siguiendo el procedimiento general Q y se usó para preparar el compuesto del título. Éster metílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (6.0 g, 11.3 mmoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-1-fenilpropano (60 mmoles) y NaHCO₃ (60 mmoles) como se describió en el procedimiento general K para obtener una mezcla 60:40 de ésteres metílicos de ácidos del título. Estos compuestos se separaron mediante cromatografía en columna en sílica gel usando hexanos-acetato de etilo (3:1) para dar éster metílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1S-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (2 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.51 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35-7.24 (m, 8H), 6.88 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.1-2.81 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 0.53 (t, 3H); y éster metílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1R-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico, LC MS (*m/z*): 646.

La hidrólisis de éster metílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico usando el procedimiento general N proporcionó ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico. LC-MS (*m/z*): 632.

Procedimientos similares pueden adoptarse para proporcionar ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1R-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico.

Ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1S-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico y ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1R-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico



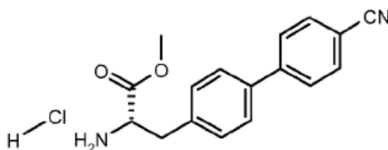
(1-Bromo-propil)-benceno se preparó a partir de 1-fenil-propan-1-ol siguiendo el procedimiento general Q y se usó para preparar el compuesto del título. Éster metílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (6.2 g, 12 mmoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-1-fenilpropano (60 mmoles) y NaHCO₃ (60 mmoles) como se describió en el procedimiento general K para obtener una mezcla 60:40 de ésteres metílicos de ácidos del título. Estos compuestos fueron separados mediante cromatografía en columna en sílica gel usando hexanos-acetato de etilo (3:1) para dar éster metílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1S-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (2.3 g) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.51 (d, 1H), 7.45 (d,

1H), 7.35–7.24 (m, 8H), 6.88 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.1–2.85 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.65 (t, 3H); y éster metílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((1R-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico, LC-MS (*m/z*): 646.

- 5 La hidrólisis de éster metílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico usando el procedimiento general N proporcionó ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico. LC-MS (*m/z*): 632.

10 Un procedimiento similar puede adoptarse para proporcionar ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((1R-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico.

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



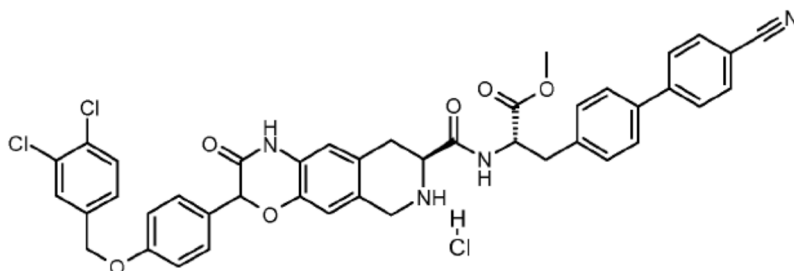
- 15 Etapa 1. Esterificación: A una solución de ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (72.6 mmoles) en DMF (50 mL) se le añadió DIEA (145 mmoles) y yoduro de metilo (363 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y se vertió sobre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1N y 10% de carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se usó éster metílico de ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (25.1 g) sin purificación adicional. LC-MS (*m/z*) 359.

- 20 Etapa 2. Acoplamiento de Suzuki: A una solución de éster metílico de ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (70.1 mmoles) en tolueno (250 mL) se le añadió ácido 4-cianobencenborónico (105 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (3.5 mmoles) y solución de Na₂CO₃ 1N (105 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de la conclusión de la reacción, la capa acuosa se drenó. La capa orgánica se lavó con 10% de Na₂CO₃ y HCl 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos-EtOAc) para proporcionar éster metílico de ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (18.2 g). LC-MS (*m/z*) 382.

- 25 Etapa 3. Remoción de carbamato de t-butilo: Éster metílico de ácido (S)-2-butoxicarbonilamino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (18.1 g) fue desprotegido siguiendo el procedimiento general C para proporcionar clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (16.2 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆): 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).

- 30 Procedimientos similares se usaron para preparar los siguientes derivados de bifenilalanina: éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato, éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato, éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4-piridin-4-il-fenil)-propiónico; bis-clorhidrato. Éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato, éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato y éster metílico de ácido (R)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato.

- 35 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico; clorhidrato ("intermediario A")



Éster 3-metilico de éster 2-*ter*-butílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (5.1 mmoles) fue hidrolizado y acoplado con éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (5.85 mmoles) de acuerdo con los procedimientos generales B y A para proporcionar éster *ter*-butílico de ácido (S)-3-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (2.4 g). Éster *ter*-butílico de ácido (S)-3-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (1.1 g) se disolvió en MeOH, se añadió Pd/C y la mezcla se agitó bajo presión de balón de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celita, se lavó con MeOH y EtOAc y se concentró para proporcionar éster *ter*-butílico de ácido (S)-6-amino-3-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-7-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (1.06 g) el cual se usó sin purificación adicional.

Éster *ter*-butílico de ácido (S)-6-amino-3-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-7-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (1.75 mmoles) se disolvió en 5 mL de EtOAc, 10 mL de agua y 15 g de bicarbonato de sodio. Cloruro de 2-cloro-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-acetilo (1.93 mmoles) en 5 mL de EtOAc fue añadido a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se disolvió en 5 mL de DMF y carbonato de potasio (8.75 mmoles) fue añadido. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica gel (-hexanos-acetato de etilo) para proporcionar éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (931 mg). LC-MS (*m/z*) 862.

Clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-propiónico (740 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (900 mg) siguiendo el procedimiento general C. LC-MS (*m/z*) 762.

Procedimiento alternativo para preparar el intermediario A

Etape 1: Acoplamiento de amida:

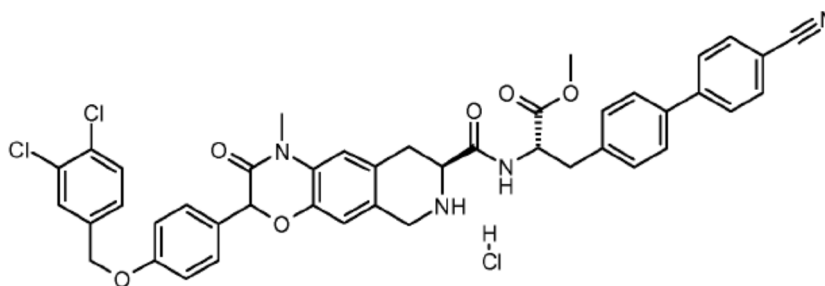
A una solución de éster 6-*ter*-butílico de ácido 3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7(S)-dicarboxílico (2.5 mmoles) en DMF se le añadió clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (2.8 mmoles), HBTU (2.8 mmoles) y DIEA (5.0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de concluir la reacción, cantidad suficiente de HCl 1N fue añadida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con carbonato de sodio al 10% y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida para dar la amida, la cual se amplificó con cromatografía en sílica gel usando DCM-acetato de etilo y DCM-acetona para dar el producto deseado, éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (807 mg). LC-MS (*m/z*) 862.

Etape 2. Desprotección con Boc:

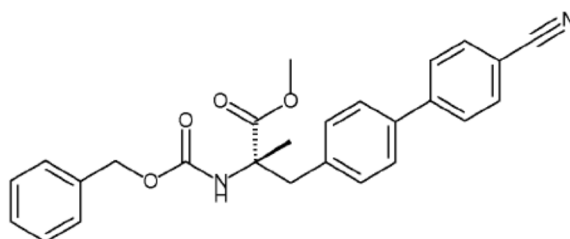
A una solución agitada de este carbamato anterior (800 mg) en DCM (5 mL) se le añadió HCl 4N en dioxano (15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-propiónico (.758 g) como sal ácido clorhídrico. Este producto se usó entonces como tal para manipulaciones adicionales. LC-MS (*m/z*) 762.

Procedimientos similares pueden usarse para preparar los siguientes intermediarios: éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[(S)-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-propiónico; clorhidrato, éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[(S)-3-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-propiónico; clorhidrato, éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[(S)-3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-propiónico; clorhidrato, éster metílico de ácido (S)-2-[(S)-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato, y éster metílico de ácido (S)-2-[(S)-3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico; clorhidrato.

Preparación de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-propiónico ("intermediario B")

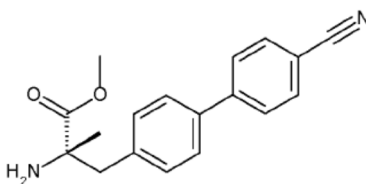


- 5 Éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.0 g, 4.9 mmoles) y metanol (9.8 mmoles) fueron disueltos en 60 ml de DCM. Trifenilfosfina unida a resina (9.8 mmoles) se añadió y la mezcla se enfrió hasta 0°C. A esta solución se le añadió DIAD (9.8 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el residuo se purificó sobre sílica gel hexanos-acetato de etilo (7-3) para dar éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.0 g). LC-MS (*m/z*) 628.
- 10 Éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.0 g) se disolvió en THF-metanol (4:1, 10 mL), se añadió solución de hidróxido de litio 2N (4.8 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y 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 éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (2.9 g). LC-MS (*m/z*) 614. El grupo Boc de éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico puede ser removido para proporcionar el compuesto intermediario C ("intermediario C").
- 15 Éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (2.9 g) se acopló a clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (1.5 g) siguiendo el procedimiento general A para proporcionar éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (3.0 g). LC-MS (*m/z*) 878.
- 20 El intermediario B (2.2 g) se preparó a partir de éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (3.0 g) siguiendo el procedimiento general C. LC-MS (*m/z*) 776.
- 25 Éster metílico 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, 5 mmoles) en metanol (50 mL) se le añadió HCl 4N en dioxano (1.88 mL, 7.5 mmoles) y la mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas. Después de concluir la esterificación, el metanol se evaporó y el residuo se usó como tal para la siguiente etapa.
- 30 A una suspensión de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico (25 mL) se le añadió solución de NaHCO₃ 1N (12.5 ml) y la mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente para la adición de cloroformiato de bencilo concentrado (0.859 g, 1.01 eq., 5.05 mmoles). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora más; el análisis TLC y LC-MS mostraron que la reacción estaba completa. La mezcla se sometió a partición y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se usó directamente en la reacción subsecuente sin purificación.
- 35 Éster metílico de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-2-metil-3-(4-trifluoro-metansulfonilo-fenil)-propiónico
- A una solución a 0°C del éster metílico de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico (440 mg, 1.28 mmoles) en DCM seco (13 mL) se le añadió piridina seca (155 µL) seguida por anhídrido trifílico (259 µL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora adicional punto en el cual el material de partida ya no era visible mediante TLC o LC-MS. La mezcla se detuvo rápidamente con solución de NaHCO₃ saturada. La mezcla se sometió a partición y la fase acuosa se descartó. El producto crudo en DCM se lavó con agua (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite color café. El triflato crudo se usó como tal sin purificación adicional.
- 40 Éster metílico de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico
- 45



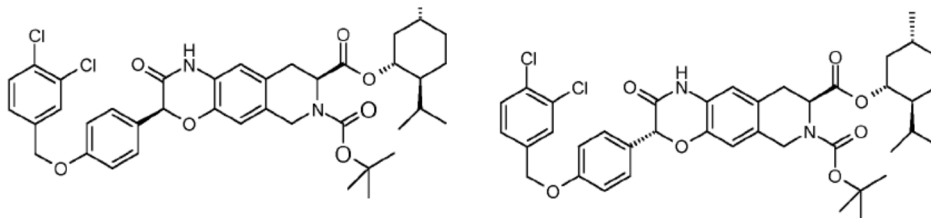
5 En un matraz de tres cuellos equipado con condensador de reflujo, se llevó el triflato crudo (609 mg, 1.28 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (226 mg, 1.54 mmoles), Na₂CO₃ (350 mg, 2.82 mmoles), agua (1.41 mL) y tolueno (5 mL). La mezcla se agitó y se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 45 minutos antes de añadir Pd (PPh₃)₄ (0.01 eq, 30 mg). La solución se desgasificó durante 20 minutos más. La mezcla se calentó, bajo nitrógeno, hasta 85°C durante 6 horas. La reacción continuó hasta que el triflato ya no se detectara más mediante TLC (50% de EtOAc/hexano, PMA char) o mediante LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió a partición. El producto crudo en tolueno se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea (7:3 hexano-EtOAc) para obtener un sólido (488 mg). LC-MS (*m/z*): 429. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 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, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.23 (d, 2H), 1.68 (s, 3H).

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



15 El éster de aminoácido protegido con cbz purificado (475 mg, 1.11 mmoles) se disolvió en ciclohexeno (fw = 82.15, ρ = 0.811, 0.23 mL, 2.23 mmoles) y etanol (10 mL). A esta solución se le añadió 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 material de partida ya no se detectó más. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna por vaporización (elución de gradiente con 5–50% de acetato de etilo en hexanos) dio el producto purificado como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.72 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 2.86 (d, 1H), 1.7 (bs, 2H), 1.42 (s, 3H).

25 Éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico, éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) y éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico

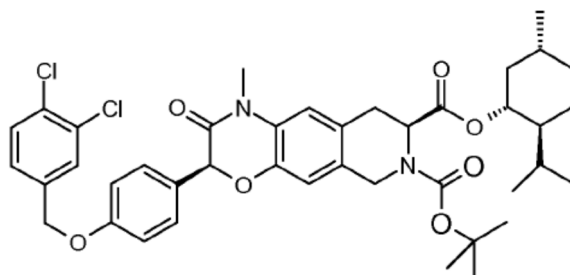


30 Éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (6.9 g, 11.5 mmoles) se suspendió en 30 mL de DCM y se añadió 1R-2S-5R (-)-mentol (23.0 mmoles), EDC (23.0 mmoles) y DMAP (cat.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y la mezcla se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica con gradiente de hexanos-EtOAc (25% de EtOAc a 30%) para dar éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.0 g), LC-MS (*m/z*) 738; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.87 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.8–5.1 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.3–4.6 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.5 (d, 9H), 1.28 (m, 2H), 0.7–1.0 (m, 9H), 0.4 (m, 3H) y éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico)

de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.1 g) LC-MS (m/z) 738; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.50 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.8-5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.6-4.35 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.5 (d, 9H), 1.26 (m, 2H), 0.7-1.0 (m, 9H), 0.4 (m, 3H).

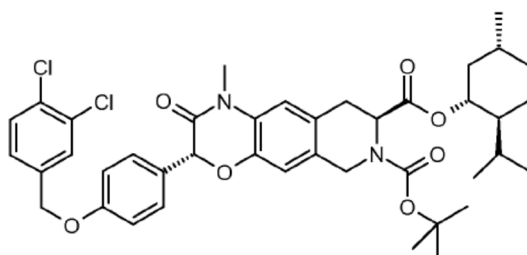
5

Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico



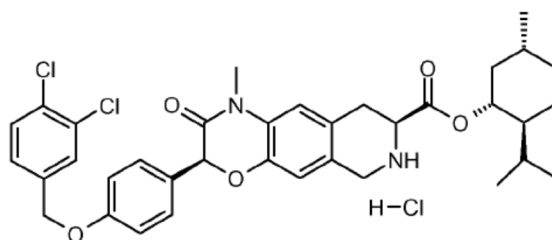
10 Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.0 g) fue N-metilado de acuerdo con el procedimiento general M para proporcionar éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.7 g) LC-MS (m/z) 752.

15 Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico



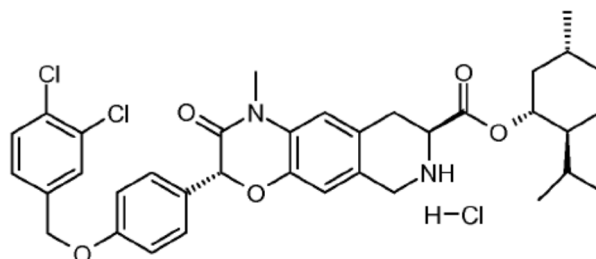
20 Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (3.0 g) fue N-metilado de acuerdo con el procedimiento general M para proporcionar éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.7 g) LC-MS (m/z) 752.

Clorhidrato de éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico

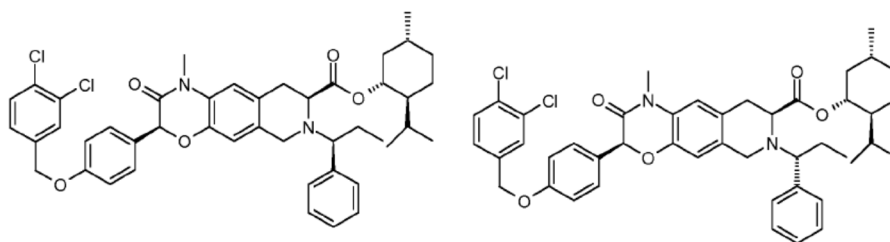


25 Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.7 g) se desprotegió usando el procedimiento general C para proporcionar clorhidrato de éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (3.1 g, LC/MS: m/z 652).

Clorhidrato de éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico

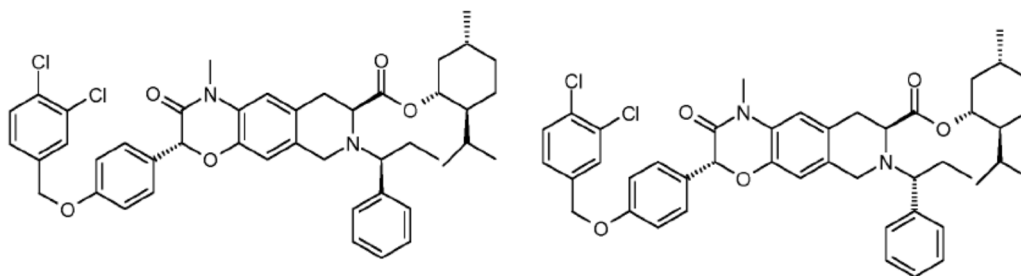


- 5 Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (3.9 g) fue desprotegido usando el procedimiento general C para proporcionar clorhidrato de éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (3.2 g, LC/MS: *m/z* 652).
- 10 Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico y éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico



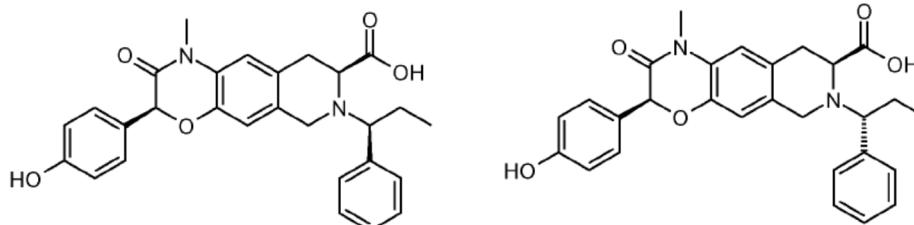
- 15 Ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (2.6 g, 4 mmoles) en DMF se trató con (1-bromo-propil)-benceno (15 mmoles) y NaHCO_3 (16 mmoles). La mezcla se agitó a 40°C durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (EtOAc-hexanos-DCM-TEA, 0.5/5/4.5/0.02) para proporcionar éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (401 mg). ^1H RMN (400 MHz, d_6 acetona): 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (m, 7H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.15 (m, 1H), 0.95 (m, 1H), 0.9 (m, 2H), 0.8 (m, 4H), 0.7 (d, 3H), 0.65 (m, 6H) y éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (230 mg).

- 30 Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico y éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico



Ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (2.6 g, 4 mmoles) en DMF se trató con (1-bromo-propil)-benzeno (15 mmoles) y NaHCO₃ (16 mmoles). La mezcla se agitó a 40°C durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano-EtOAc, 4:1) para dar éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, d₆ acetona): 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.33 (m, 7H), 6.98 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.9 (3H), 2.2 (m, 1H), 1.6 (m, 6H), 1.15 (m, 1H), 1.0 (m, 2H), 0.83 (m, 4H), 0.78 (d, 3H), 0.64 (m, 6H) y éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (¹H RMN (400 MHz, d₆ acetona): 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33-7.35 (m, 7H), 6.91 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.86-3.74 (m, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21-3.0 (m, 3H), 1.6 (m, 6H), 1.4-1.1 (m, 2H), 0.95 (m, 1H) 0.9 (m, 2H), 0.8 (m, 4H), 0.79 (d, 3H), 0.62 (m, 6H).

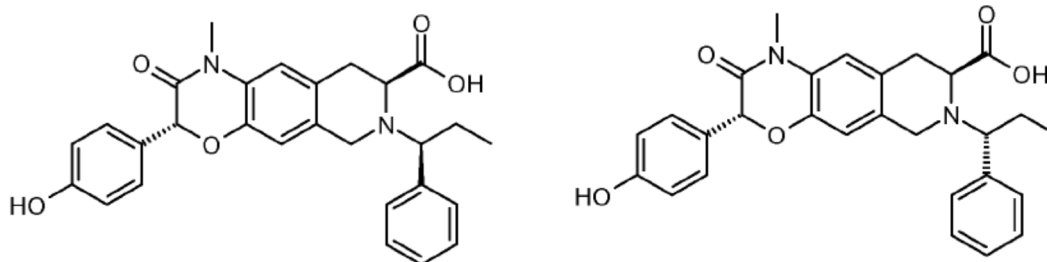
Ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico y ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico



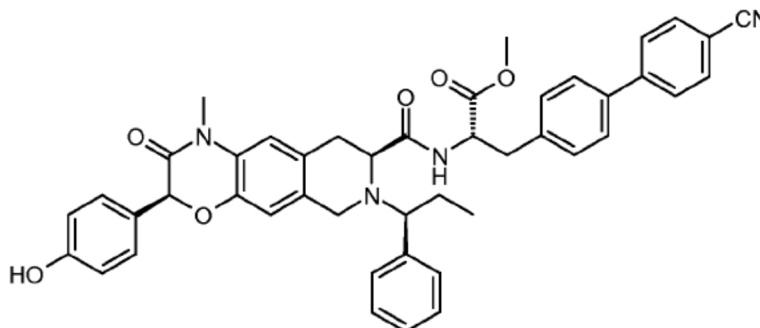
Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (300 mg) se disolvió en 10 mL de DCM seco y se enfrió a 0°C. Se añadió tricloruro de boro (3 mL, solución 1M en hexanos) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se trató con agua/bicarbonato de sodio saturado hasta pH 7. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo-THF (9-1) y la capa orgánica se combinó. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (183 mg, LC/MS: *m/z* 474).

Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (230 mg) se disolvió en 10 mL de DCM seco y se enfrió hasta 0°C. Se añadió tricloruro de boro (3 mL, solución 1M en hexanos) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se trató con agua/bicarbonato de sodio saturado hasta pH 7. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo-THF (9-1) y la capa orgánica se combinó. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (153 mg, LC/MS: *m/z* 474).

Ácido (3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico y ácido (3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico

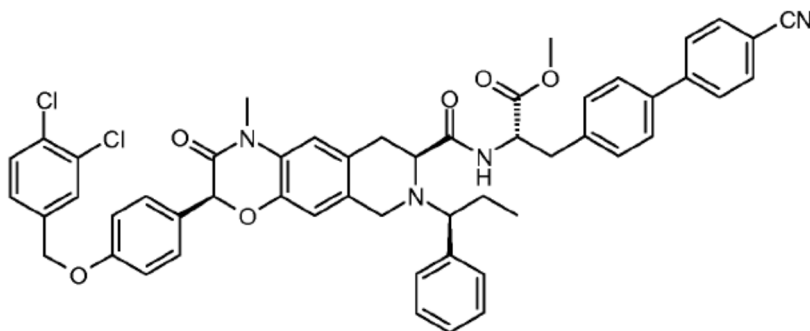


- 5 A una solución de éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracene-7-carboxílico (0.2 mmoles) en DMC (3 mL) se le añadió solución de BCl₃ 1N en hexano (0.5 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y el residuo se enfrió rápidamente con agua. La mezcla se hizo básica usando una solución de bicarbonato de sodio a pH 7. El residuo se extrajo con EtOAc y 10% de THF. La capa orgánica se lavó y se secó para obtener ácido (3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracene-7-carboxílico como un sólido amarillo (122 mg). Este sólido se usó como tal para la siguiente etapa.
- 10 Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracene-7-carboxílico se convirtió en ácido (3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracene-7-carboxílico (118 mg) usando un procedimiento similar al descrito arriba y se usó como tal para la siguiente etapa.
- 15 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracene-7-carbonil]-amino]-propiónico



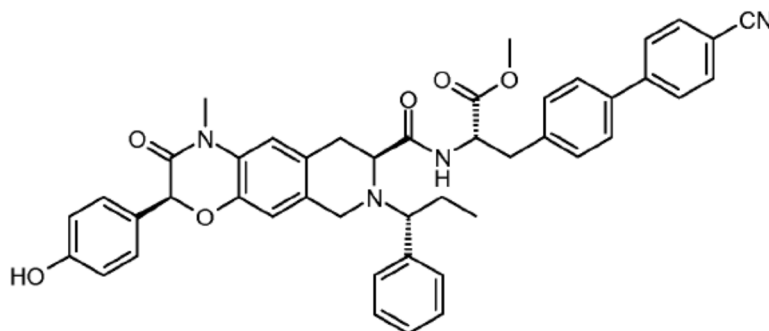
- 20 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracene-7-carbonil]-amino]-propiónico (190 mg) se preparó a partir de ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracene-7-carboxílico (183 mg) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico siguiendo el procedimiento general A. LC-MS (*m/z*) 736.

- 25 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracene-7-carbonil]-amino]-propiónico



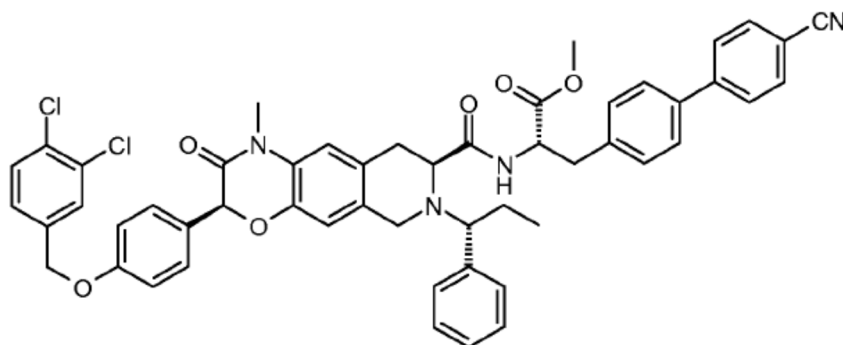
5 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (0.259 mmoles) se disolvió en 2 mL de DMF y se añadieron bromuro de 3,4-diclorobencilo (1.30 mmoles) y carbonato de potasio (1.30 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se vertió sobre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (hexanos-acetato de etilo-MeOH, 7-3-0.1) para proporcionar éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (96 mg, LC/MS: *m/z* 895). ¹H RMN (400 MHz, d₆ acetona): 7.89-7.77 (m, 5H), 7.56 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 1.90-1.66 (m, 2H), 0.54 (t, 3H).

15 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



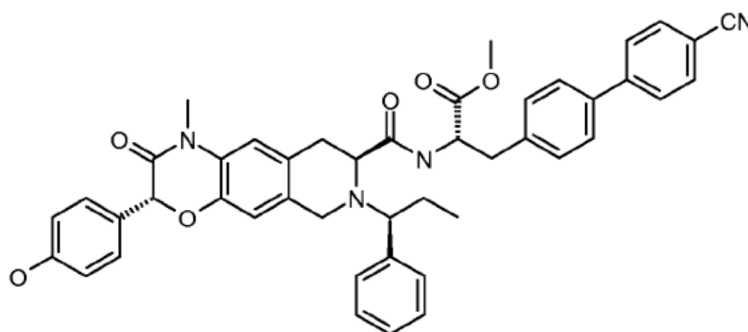
20 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (130 mg) se preparó a partir de ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (153 mg) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico siguiendo el procedimiento general A. LC-MS (*m/z*) 736.

Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



5 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico (0.177 mmoles) se disolvió en 2 mL de DMF y se añadieron bromuro de 3,4-diclorobencilo (0.885 mmoles) y carbonato de potasio (0.885 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se vertió en acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (hexanos-acetato de etilo-MeOH, 7-3-0.1) para proporcionar éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, d₆ acetona): 7.77-7.86 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 7.32-7.18 (m, 7H), 6.97 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.78 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 1.96-1.7 (m, 2H), 0.54 (t, 3H).

Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico

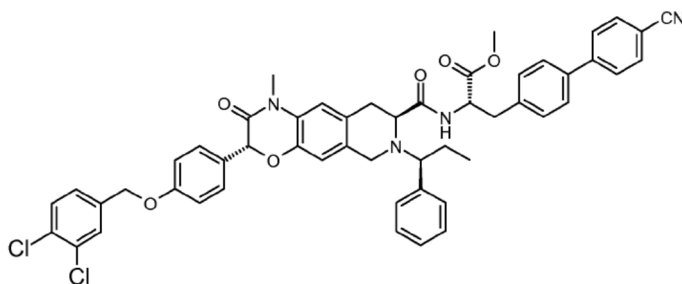


15 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico (84 mg) se preparó a partir de ácido (3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (100 mg) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico siguiendo el procedimiento general A.

20 Se usó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos: Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-clorobifenil-4-il)-2-(((3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico, éster metílico de ácido (S)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-2-(((3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico, y éster metílico de ácido (S)-2-(((3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico.

25 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico

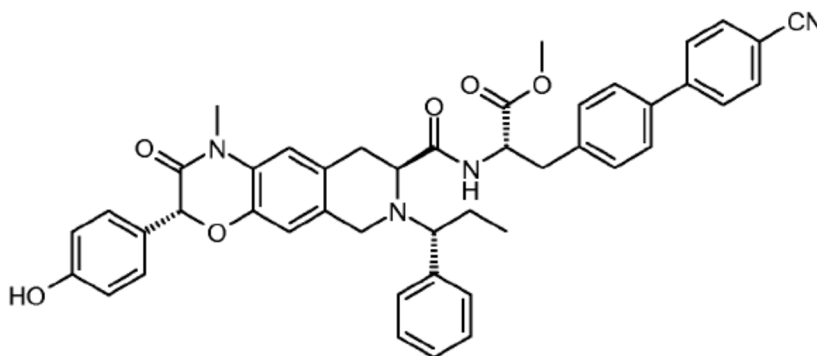
30



5
10
15
20

Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propionico (15 mg) se disolvió en 1 mL de DMF y se añadieron 3,4-diclorobencilo (46 mg) y carbonato de potasio (26 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se vertió sobre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (hexanos-acetato de etilo-MeOH, 6-4-0.1) para proporcionar éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propionico (18 mg, LC/MS: *m/z* 894). ¹H RMN (400 MHz, *d*₆ acetona): 7.92-7.81 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (m, 3 H), 7.43 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 7H), 7.01-6.94 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.90-1.66 (m, 2H), 0.60 (t, 3H).

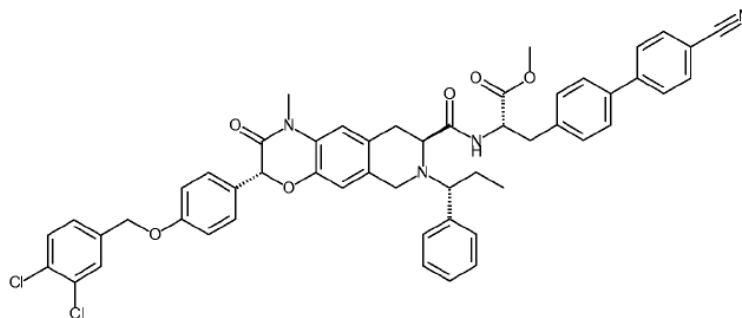
Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propionico



15
20

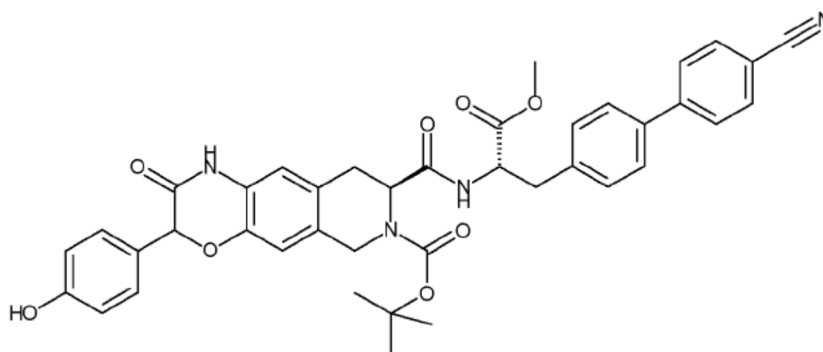
Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propionico (68 mg) se preparó a partir de ácido (3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (100 mg) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propionico siguiendo el procedimiento general A.

Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propionico



5 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[3R,7S]-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico (52 mg) se disolvió en 1 mL de DMF. A esta solución se le añadió bromuro de 3,4-diclorobencilo (33 mg) y carbonato de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se vertió sobre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (hexanos-acetato de etilo-MeOH, 6-4-0.1) para proporcionar éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[3r,7S]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico (16 mg). LC/MS: m/z 894). ^1H RMN (400 MHz, d_6 acetona): 7.92-7.81 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (m, 3 H), 7.43 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 7H), 7.01-6.94 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.90-1.66 (m, 2H), 0.60 (t, 3H).

10 Éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico

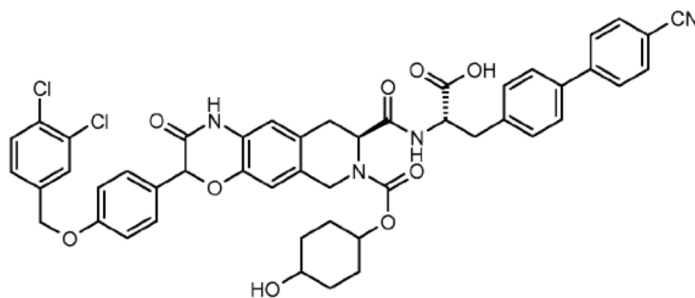


15 A una solución de éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (1 mmoles) en metanol se le añadió Pd/C (0.2 mmoles). La mezcla se hidrogenó usando un balón durante 2-4 horas. La mezcla se pasó a través de una almohadilla de celita y el filtrado se evaporó para dar éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico. Este éster se convirtió en éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico usando el procedimiento general A. LC-MS (m/z): 704.

Los compuestos ejemplificados específicamente abajo fueron nombrados con base en su estructura química usando Autonom 2000 (versión 4.1, SP1, Elsevier MDL) para ISIS Draw y MDL Crossfire Commander AutoNom.

25 Ejemplo 1

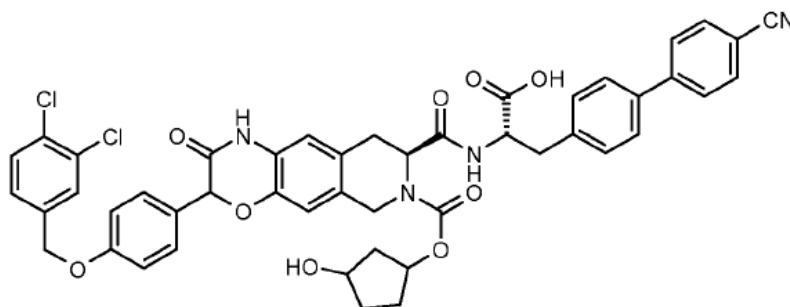
Éster 4-hidroxi-ciclohexílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico



El compuesto del título (66 mg) se preparó a partir del intermediario A (76 mg, 0.1 mmoles) siguiendo los procedimientos generales H y B. LC-MS (m/z): 890.

Ejemplo 2

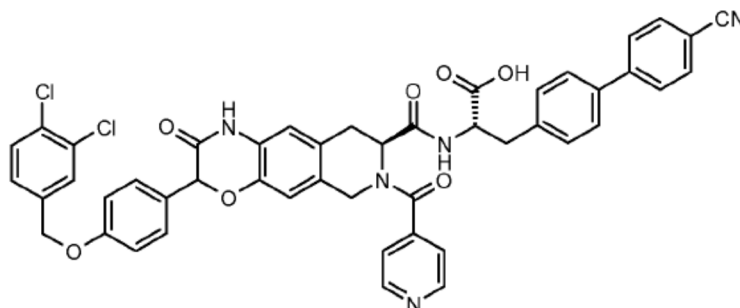
- 5 Éster 3-hidroxi-ciclopentílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico



El compuesto del título (61 mg) se preparó a partir del intermediario A (76 mg, 0.1 mmoles) siguiendo los procedimientos generales H y B. LC-MS (m/z): 876.

10 Ejemplo 3

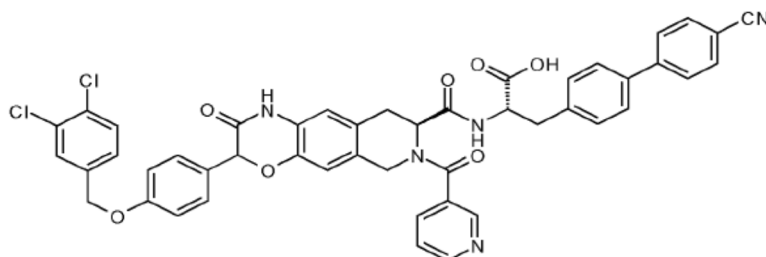
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(piridin-4-carboxnil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 15 El compuesto del título (73 mg) se preparó a partir del intermediario A (76 mg, 0.1 mmoles) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (m/z): 853.

Ejemplo 4

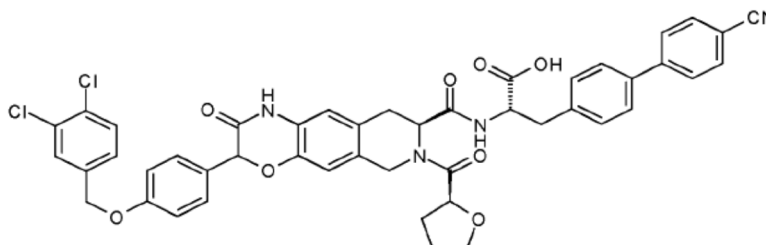
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(piridin-3-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título (69 mg) se preparó a partir del intermediario A (76 mg, 0.1 mmoles) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 852.

Ejemplo 5

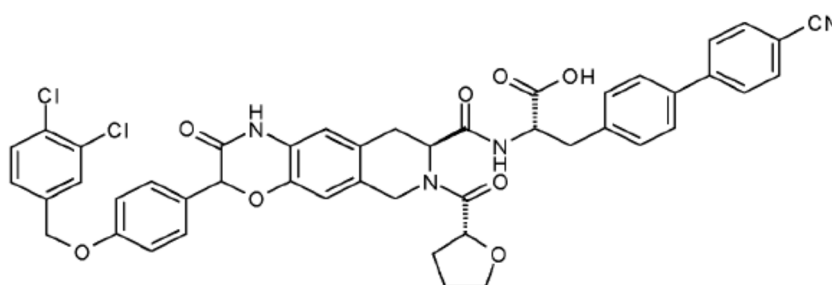
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-((S)-tetrahidro-furan-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título (57 mg) se preparó a partir del intermediario A (76 mg, 0.1 mmoles) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 845.

10 Ejemplo 6

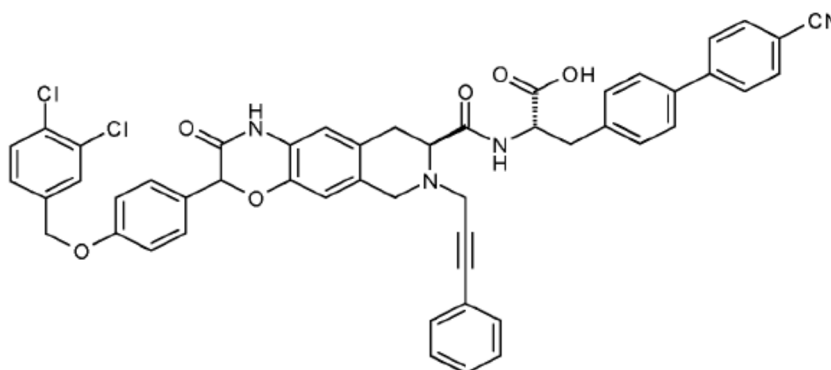
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-((R)-tetrahidro-furan-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 15 El compuesto del título (62 mg) se preparó a partir del intermediario A (76 mg, 0.1 mmoles) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 845.

Ejemplo 7

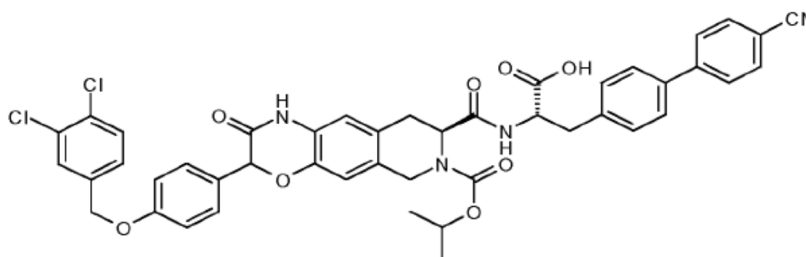
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(3-fenil-prop-2-inil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título (44 mg) se preparó a partir del intermediario A (76 mg, 0.1 mmoles) siguiendo los procedimientos generales K y B. LC-MS (m/z): 862.

Ejemplo 8

- 5 Éster isopropílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico



- 10 *Éster 3-metílico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico.* A una solución de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (3.0 g, 12.3 mmoles) en TFA (40 mL) se le añadió lentamente nitrato de sodio (12.3 mmoles) a 0°C, luego se agitó y se calentó lentamente a la temperatura ambiente. Después de concluir se removió el exceso de TFA. El residuo se recogió en DCM (100 mL), se neutralizó con trietilamina (10 mL) y se pasó sobre un tapón de sílica con amoniaco-MeOH/DCM como el eluyente. La mezcla se concentró, se volvió a disolver en DCM y se añadieron trietilamina (36.9 mmoles) y cloroformiato de isopropilo (29.6 mmoles). Después de que se completó la formación de carbamato, la mezcla de reacción se trató con hidrazina hidratada (5 mL de una solución al 33% en agua) para cortar el carbonato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl 1N y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar ambos regioisómeros nitrados (análogos sustituidos con 6- y 8-nitro). Los regioisómeros éster 3-metílico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico y éster 3-metílico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-7-hidroxi-8-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico fueron separados con cromatografía en sílica gel usando hexanos:acetato de etilo (de 90:10 a 70:30) como un eluyente. LC/MS: m/z 339. ^1H RMN (400 MHz, d_6 DMSO): 10.8 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.0(d, 1H), 4.7-5.0 (m, 1H), 4.5-4.7 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.5 (d, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.2 (m, 6H).

- 30 Éster isopropílico de ácido (S)-3-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico. Éster 3-metílico de 2-isopropílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (0.704 g). Éster 2-isopropílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (2.16 mmoles) se acopló con clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (2.38 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general A para proporcionar la amida (1.01 g) LC/MS: m/z 588.

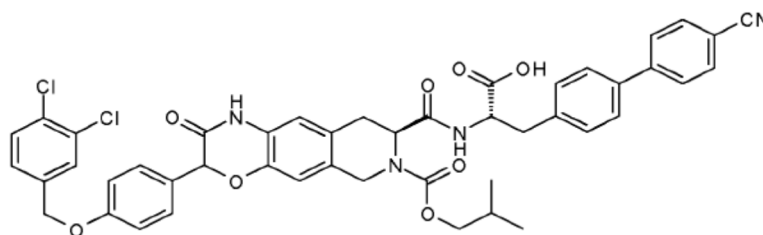
Éster isopropílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico. Éster isopropílico de ácido (S)-3-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-

isoquinolin-2-carboxílico se redujo y se alquiló/ciclizó siguiendo un procedimiento similar al descrito en la síntesis del intermediario A para proporcionar éster isopropílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (0.037 mg) LC/MS: m/z 848, 850.

- 5 Éster isopropílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (35 mg) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento general B para proporcionar el compuesto del título (28 mg). LC/MS: m/z 834.

Ejemplo 9

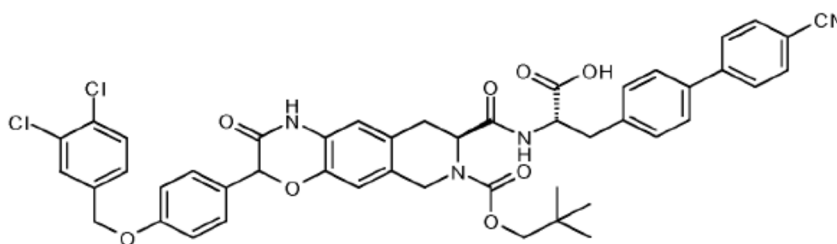
- 10 Éster isobutílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico



- 15 El compuesto del título (37 mg) se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-propiónico (100 mg) siguiendo los procedimientos generales H y B. LC-MS (m/z): 850.

Ejemplo 10

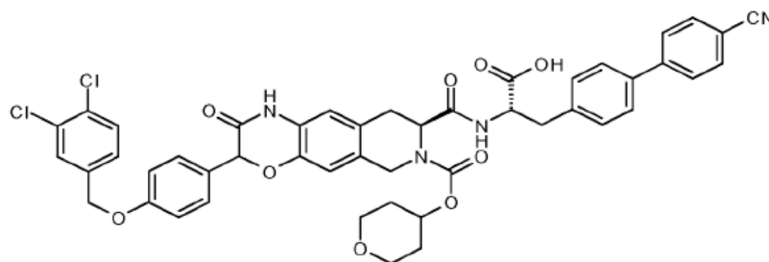
Éster 2,2-dimetil-propílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico



- 20 El compuesto del título (34 mg) se preparó a partir del intermediario A (100 mg, 0.1 mmoles) siguiendo los procedimientos generales H y B. LC-MS (m/z): 862.

Ejemplo 11

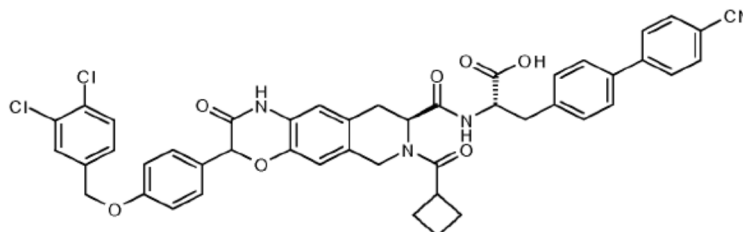
Éster tetrahidro-piran-4-ílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico



El compuesto del título (42 mg) se preparó a partir del intermediario A (100 mg, 0.13 mmoles) siguiendo los procedimientos generales H y B. LC-MS (*m/z*): 877.

Ejemplo 12

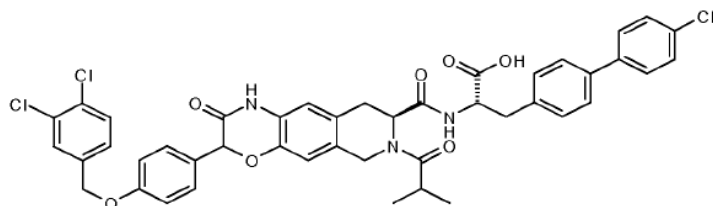
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-6-ciclobutanocarbonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título (46 mg) se preparó a partir del intermediario A (100 mg, 0.13 mmoles) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 832.

Ejemplo 13

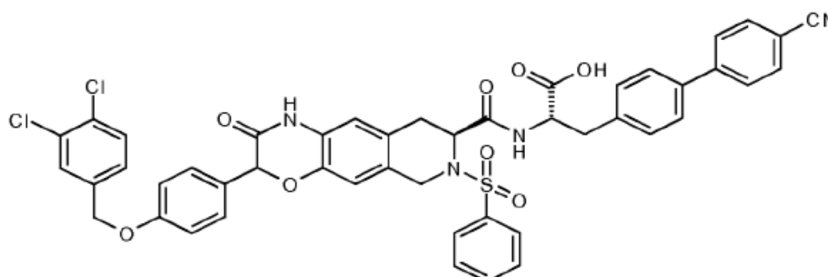
- 10 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-isobutiril-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (40 mg,) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 819.

15 Ejemplo 14

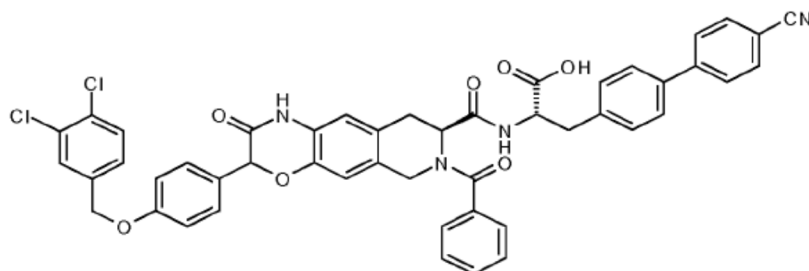
- Ácido (S)-2-((S)-6-bencenosulfonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



- 20 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (30 mg) siguiendo los procedimientos generales E y B. LC-MS (*m/z*): 888.

Ejemplo 15

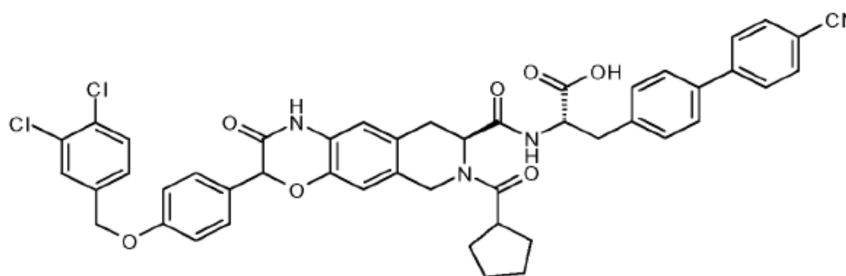
- Ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (30 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B.
LC-MS (m/z): 852.

5 Ejemplo 16

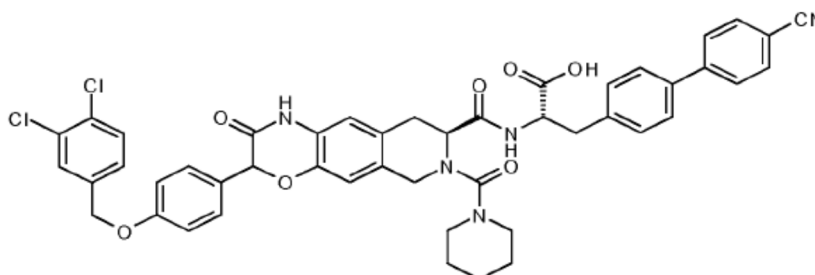
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-6-ciclopentancarbolil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



10 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (30 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B.
LC-MS (m/z): 845.

Ejemplo 17

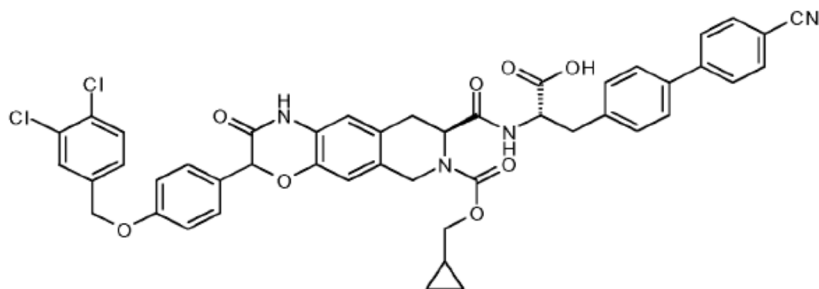
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(piperidin-1-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico



15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (30 mg) siguiendo los procedimientos generales I y B.
LC-MS (m/z): 859.

Ejemplo 18

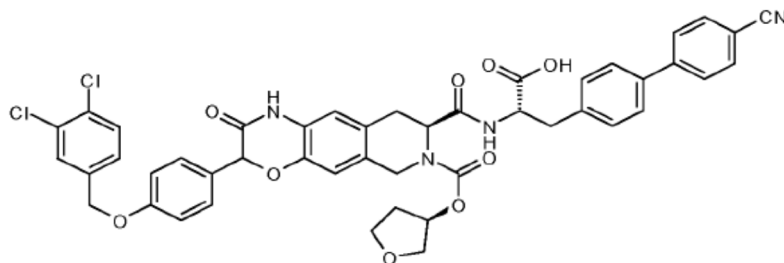
Éster ciclopropilmetílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales H y B. LC-MS (m/z): 845.

Ejemplo 19

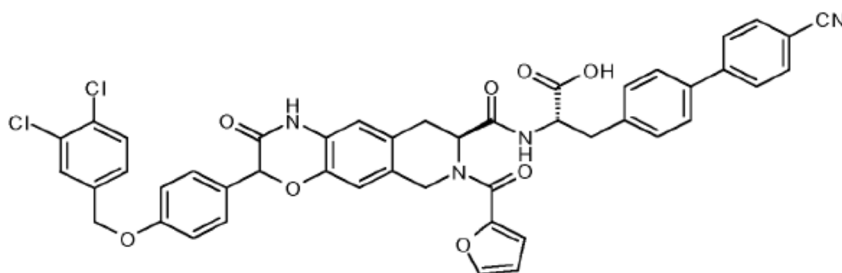
- 5 Éster (R)-(tetrahidro-furan-3-ílico) de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales H y B. LC-MS (m/z): 862.

10 Ejemplo 20

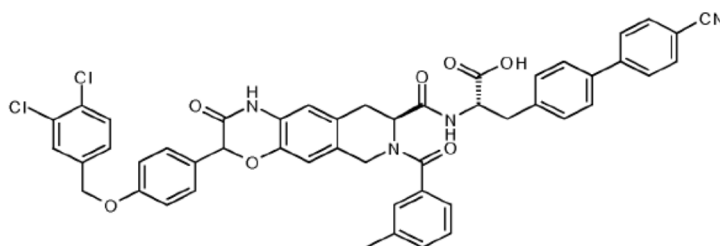
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(furan-2-carbonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (25 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (m/z): 842.

Ejemplo 21

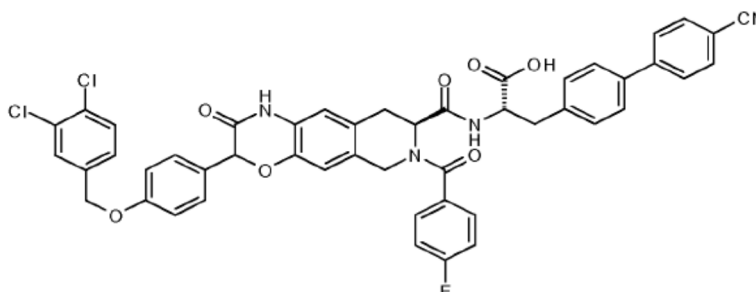
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(3-metil-benzoil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (25 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 865.

Ejemplo 22

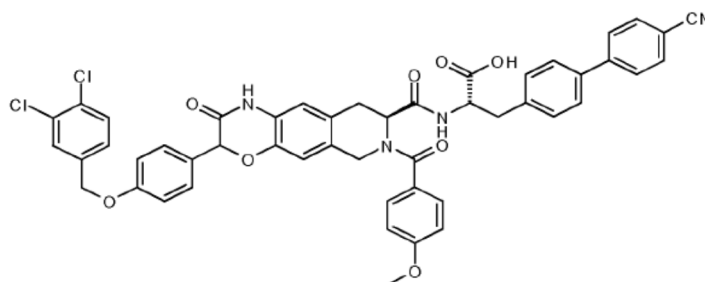
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(4-fluoro-benzoil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (25 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 870.

10 Ejemplo 23

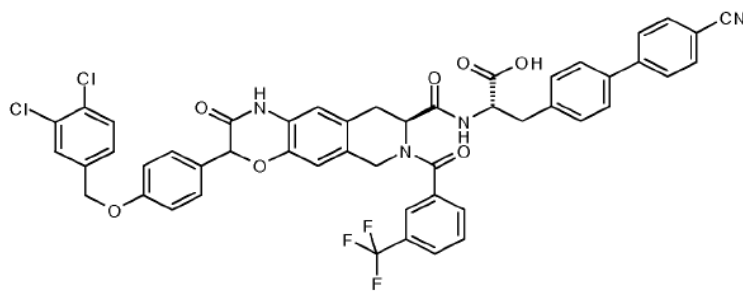
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(4-metoxi-benzoil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (25 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 882.

Ejemplo 24

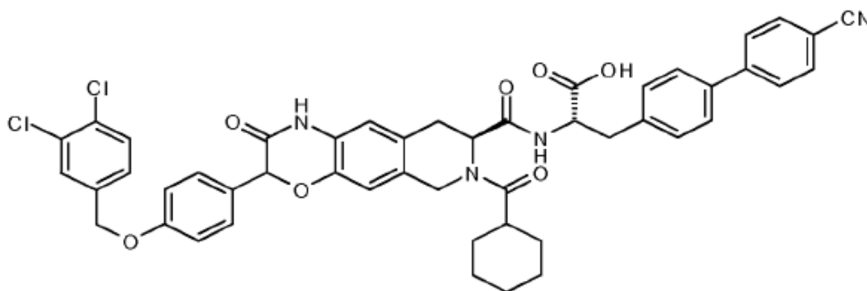
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(3-trifluorometil-benzoil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amio]-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (25 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (m/z): 922.

Ejemplo 25

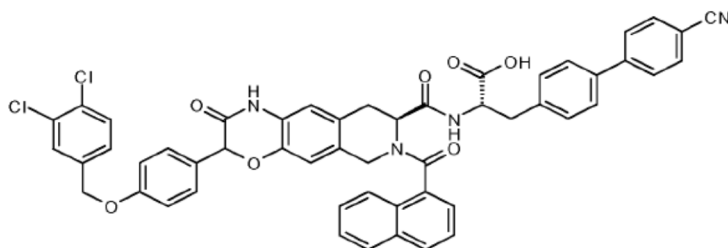
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-6-ciclohexancarbolil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbolil)-amino)-propiónico



El compuesto del título (31 mg) se preparó a partir del intermediario A (50 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (m/z): 860.

10 Ejemplo 26

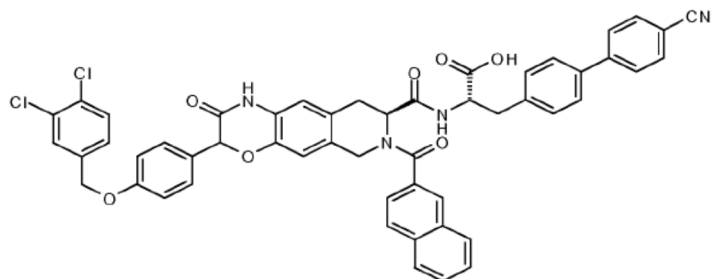
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(naftalen-1-carbolil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbolil)-amino)-propiónico



- 15 El compuesto del título (28 mg) se preparó a partir del intermediario A (50 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (m/z): 902.

Ejemplo 27

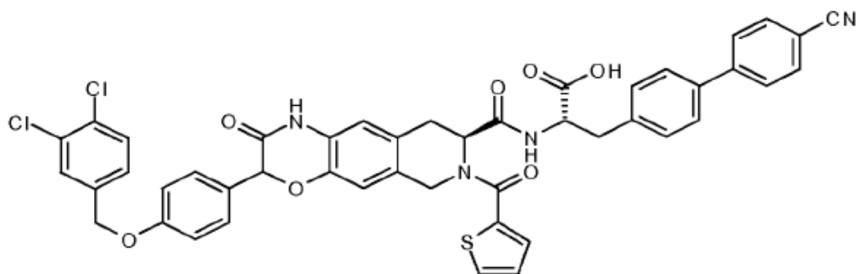
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(naftalen-2-carbolil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbolil)-amino)-propiónico



El compuesto del título (28 mg) se preparó a partir del intermediario A (50 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (m/z): 904.

Ejemplo 28

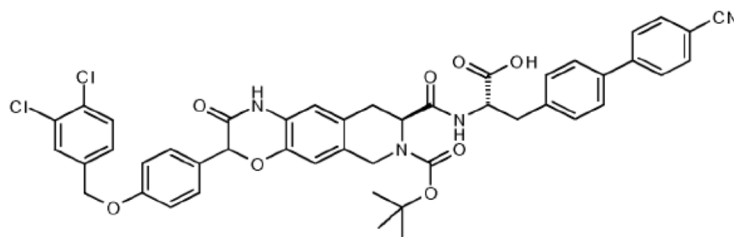
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(tiofen-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título (25 mg) se preparó a partir del intermediario A (30 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (m/z): 858.

10 Ejemplo 29

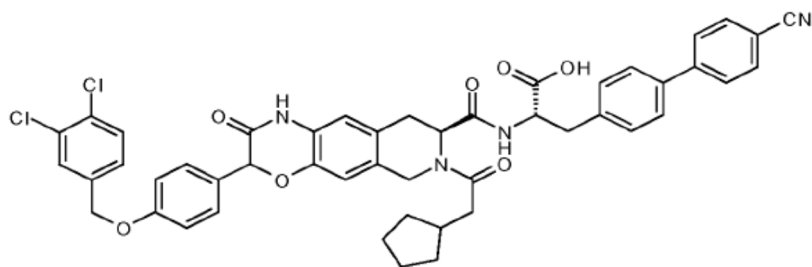
- Éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-12,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico (200 mg) siguiendo el procedimiento general B. LC-MS (m/z): 850.

Ejemplo 30

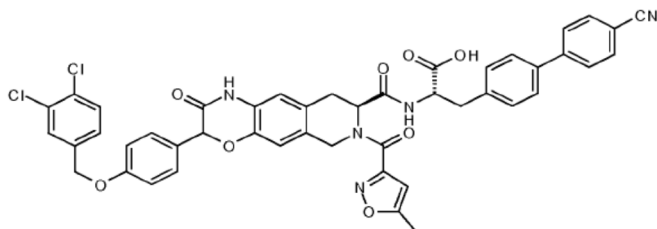
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-6-(2-ciclopentil-acetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título (20 mg) se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 860.

Ejemplo 31

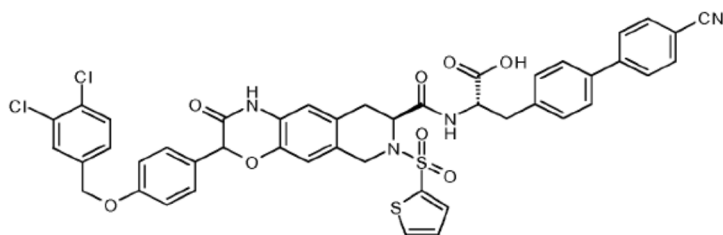
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[{(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 10 El compuesto del título (20 mg) se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 858.

Ejemplo 32

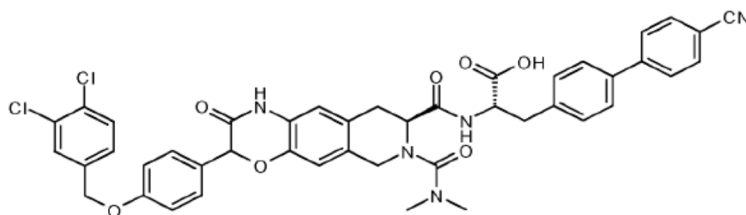
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[{(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(tiofen-2-sulfonyl)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 15 El compuesto del título (20 mg) se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales E y B. LC-MS (*m/z*): 896.

Ejemplo 33

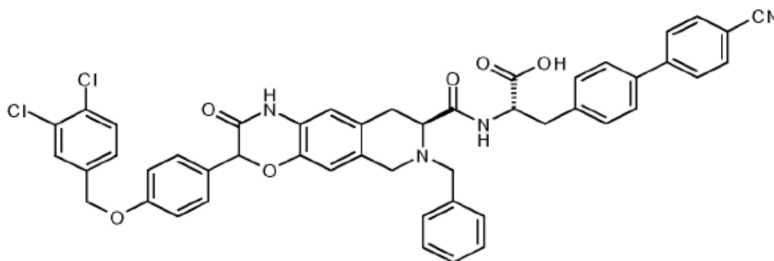
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[{(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-dimetilcarbamoil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título (20 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico; clorhidrato (40 mg) siguiendo los procedimientos generales I y B. LC-MS (m/z): 819.

5 Ejemplo 34

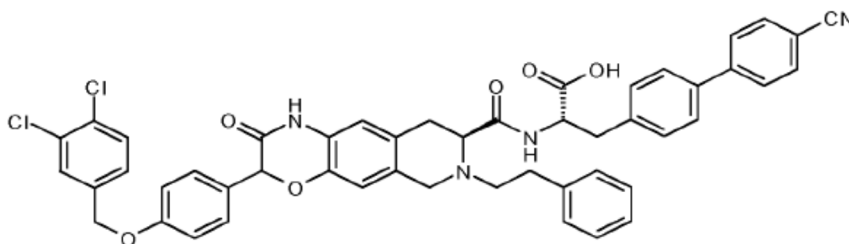
Ácido (S)-2-((S)-6-bencil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



10 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 838.

Ejemplo 35

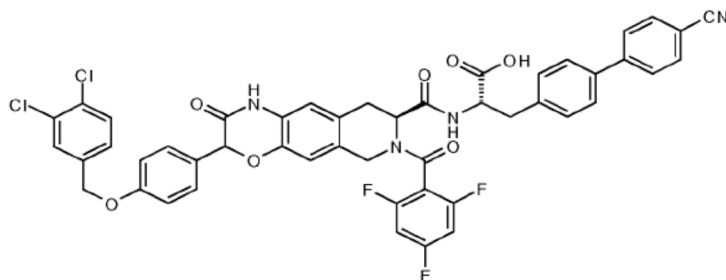
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 852.

Ejemplo 36

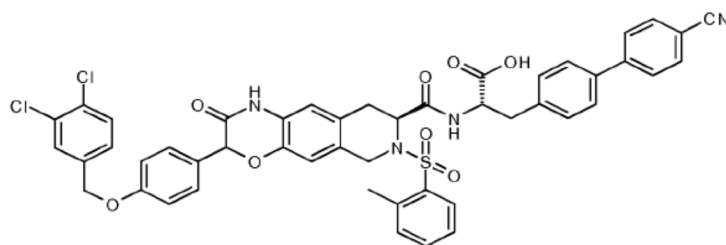
20 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(2,4,6-trifluoro-benzoil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (20 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 908.

Ejemplo 37

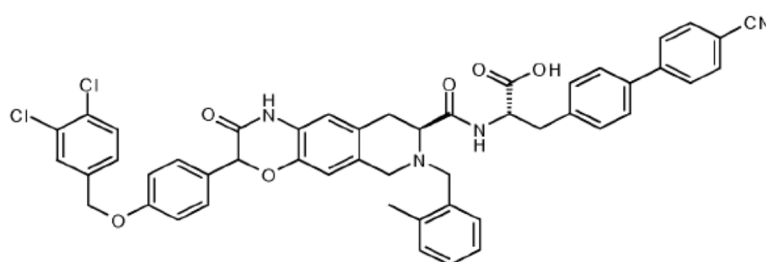
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(toluen-2-sulfonyl)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (20 mg) siguiendo los procedimientos generales E y B. LC-MS (*m/z*): 903.

10 Ejemplo 38

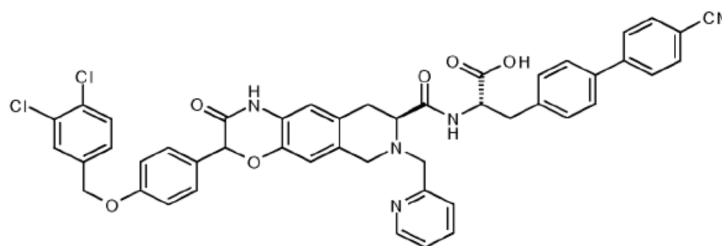
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-metil-bencil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (20 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (*m/z*): 852.

Ejemplo 39

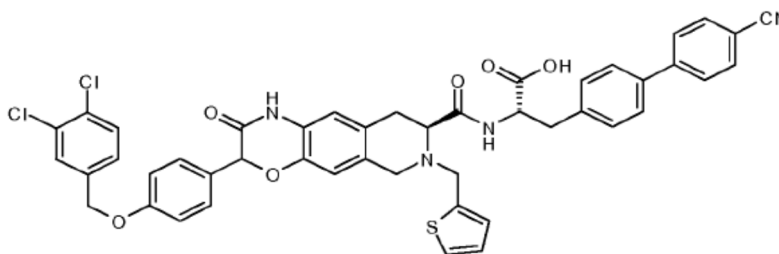
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-piridin-2-ilmetil]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (20 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (*m/z*): 839.

Ejemplo 40

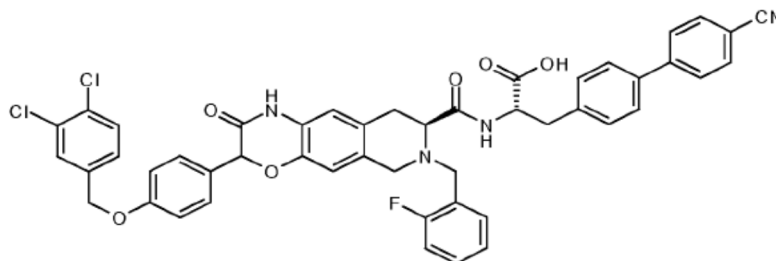
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-tiofen-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (20 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (*m/z*): 844.

10 Ejemplo 41

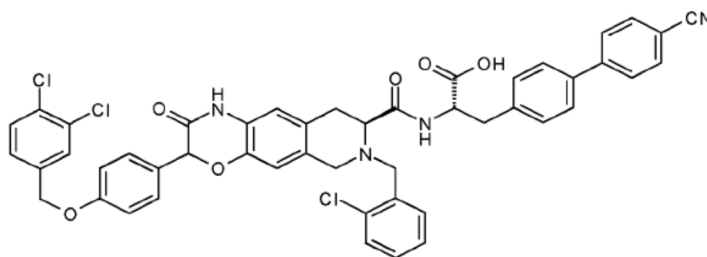
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-fluoro-bencil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



- 15 El compuesto del título (7 mg) se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (*m/z*): 856.

Ejemplo 42

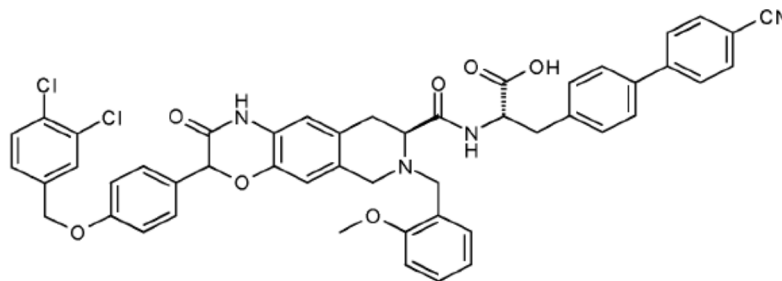
- Ácido (S)-2-((S)-6-(2-cloro-bencil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



El compuesto del título (7 mg) se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 873.

Ejemplo 43

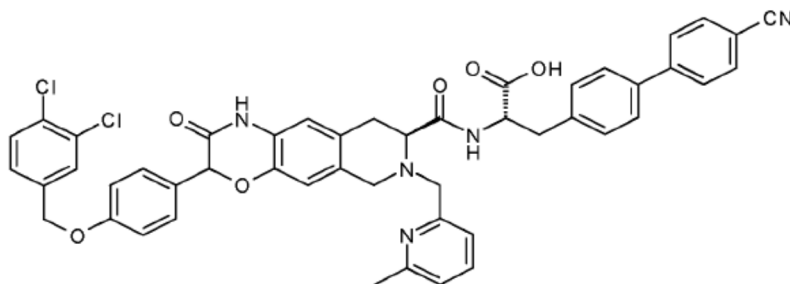
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título (11 mg) se preparó a partir del intermediario A (40 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 868.

10 Ejemplo 44

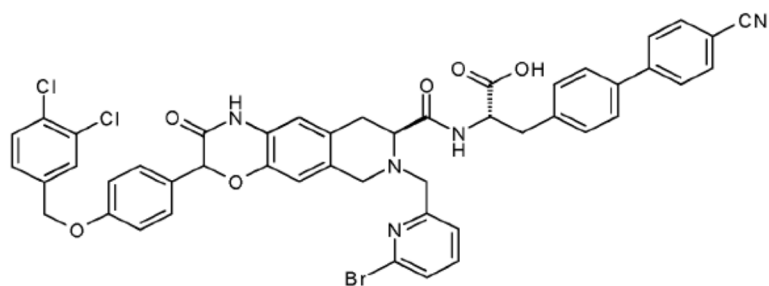
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (39.9 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 853.

Ejemplo 45

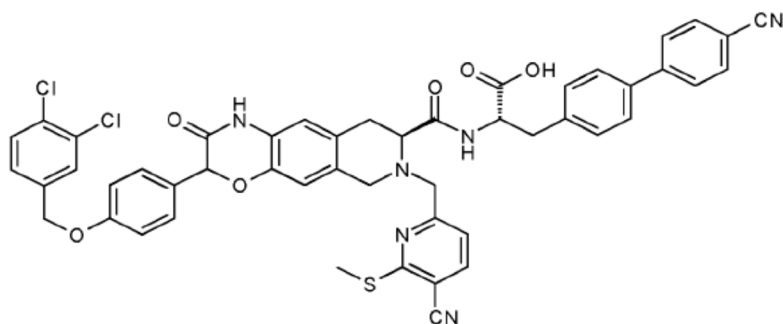
- Ácido (S)-2-(((S)-6-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (39.9 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 921.

Ejemplo 46

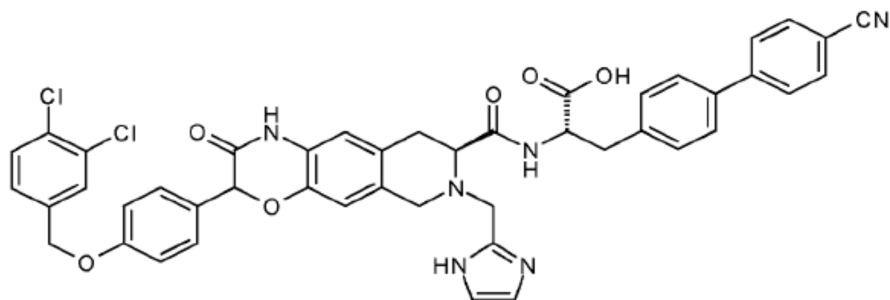
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-6-(5-ciano-6-metilsulfanil-piridin-2-ilmetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (39.9 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 909.

10 Ejemplo 47

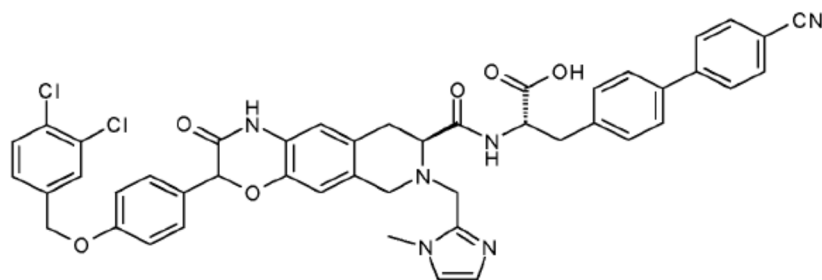
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (39.9 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 828.

Ejemplo 48

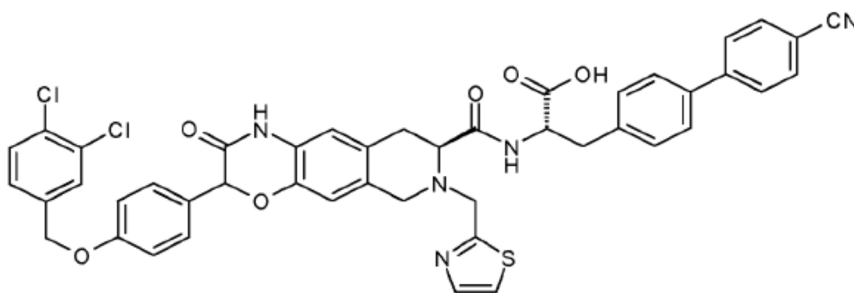
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (20 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 842.

Ejemplo 49

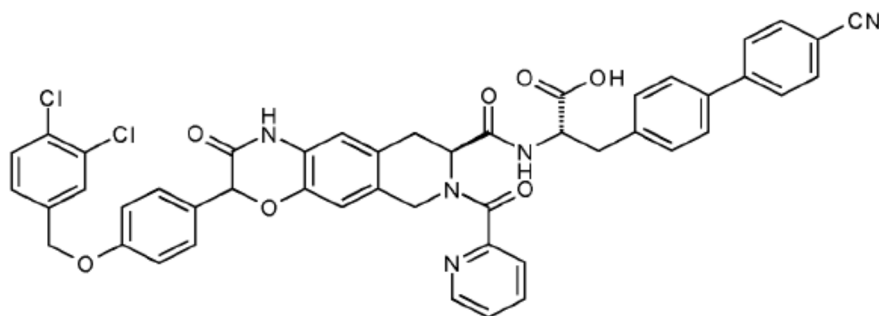
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-tiazol-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (25 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 846.

10 Ejemplo 50

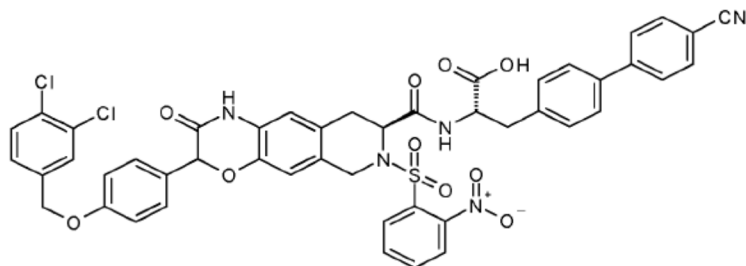
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(piridin-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (20 mg) siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (m/z): 853.

Ejemplo 51

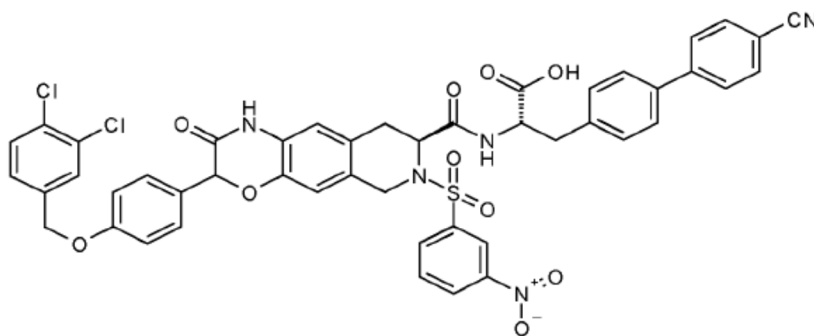
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-nitro-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (30 mg) siguiendo los procedimientos generales E y B. LC-MS (m/z): 932.

Ejemplo 52

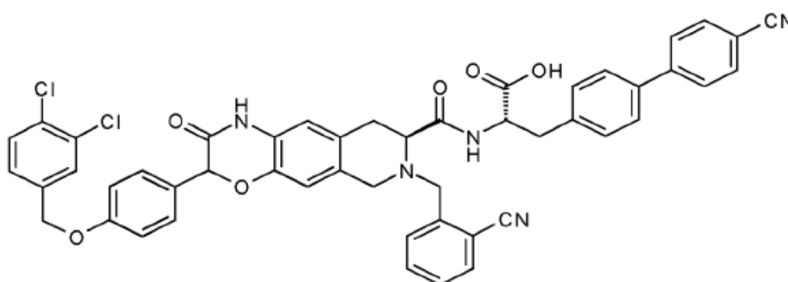
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(3-nitro-bencenosulfonyl)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (30 mg) siguiendo los procedimientos generales E y B. LC-MS (m/z): 933.

10 Ejemplo 53

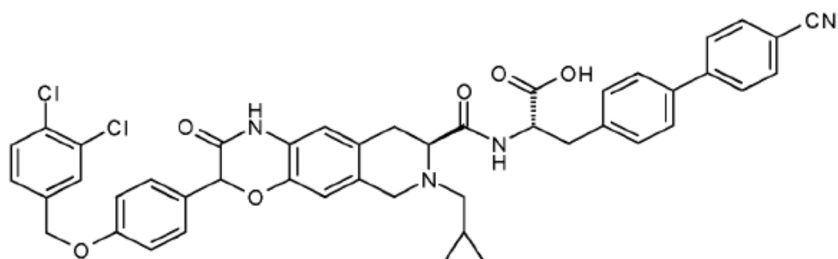
- Ácido (S)-2-[[[(S)-6-(2-ciano-bencil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (20 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 863.

Ejemplo 54

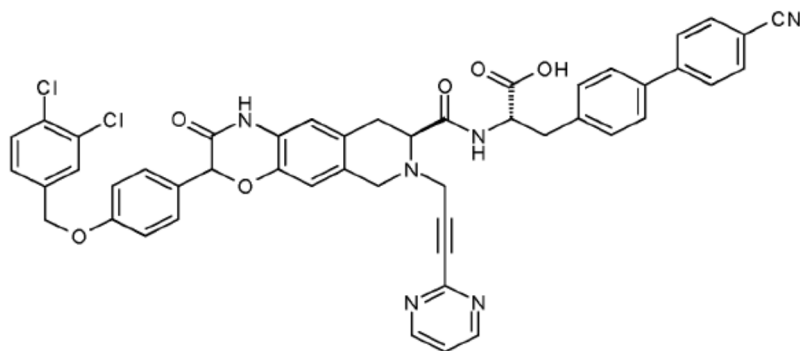
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-6-ciclopropilmetil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (25 mg) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 802.

Ejemplo 55

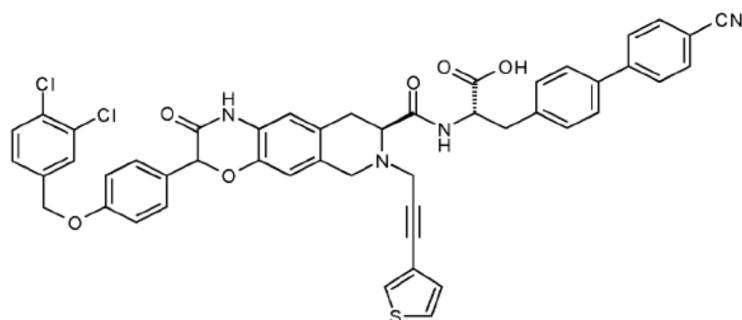
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(3-pirimidin-2-il-prop-2-inil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 10 2-(3-Bromo-prop-1-inil)-pirimidina se preparó a partir de 3-pirimidin-2-il-prop-2-in-1-ol siguiendo el procedimiento general Q y se usó para preparar el compuesto del título. El compuesto del título (24 mg) se preparó a partir del intermediario A (38 mg, 0.05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales K y B. LC-MS (m/z): 866.

Ejemplo 56

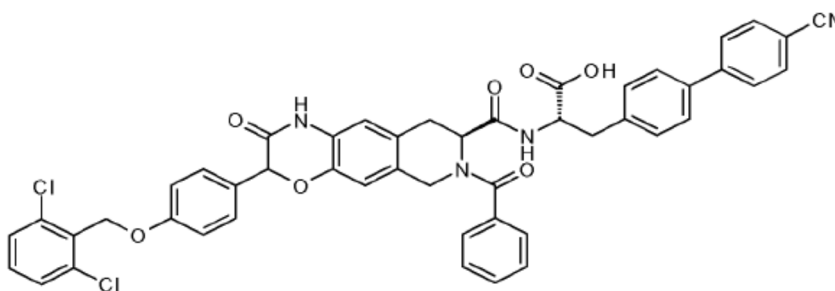
Ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(3-tiofen-3-il-prop-2-inil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario A (200 mg) siguiendo procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 869.

Ejemplo 57

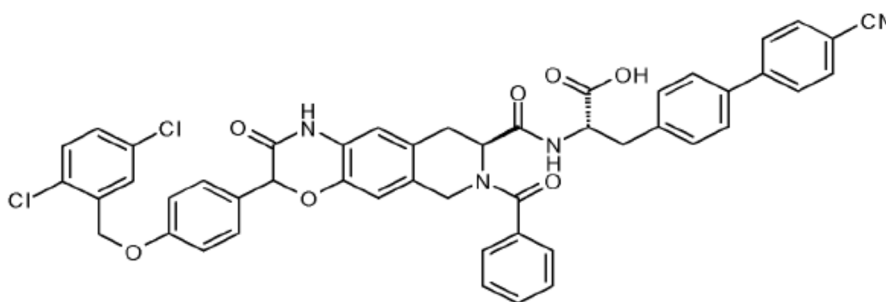
Ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



El compuesto del título (16 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butilico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-atracen-6-carboxílico (50 mg, 0.05 mmoles) siguiendo el procedimiento C, F y B. LC-MS (*m/z*): 853.

5 Ejemplo 58

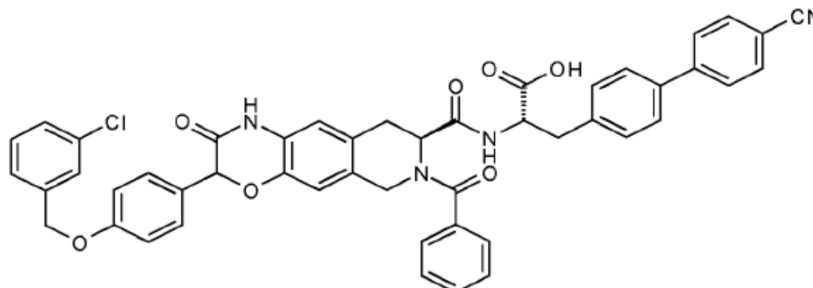
Ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



10 El compuesto del título (20 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butilico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-12,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico (40 mg, 0.05 mmoles) siguiendo el procedimiento general C y F y B. LC-MS (*m/z*): 853.

Ejemplo 59

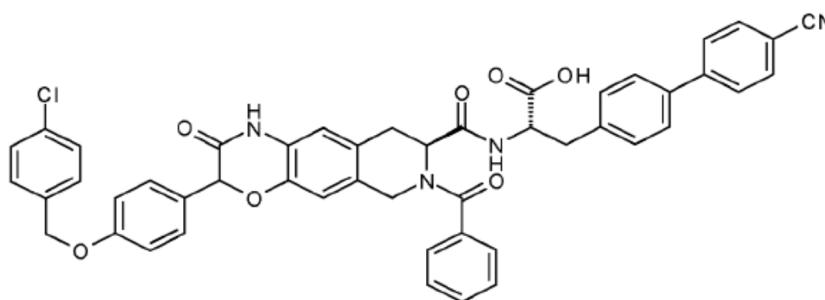
15 Ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



El compuesto del título (17 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butilico de ácido (S)-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico (40 mg, 0.05 mmoles) siguiendo el procedimiento general C, F y B. LC-MS (*m/z*): 822.

20 Ejemplo 60

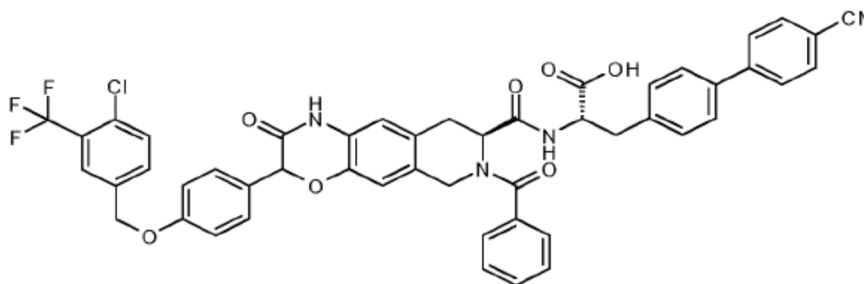
Ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



El compuesto del título (16 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butilico de ácido (S)-3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (40 mg, 0.05 mmoles) siguiendo el procedimiento general C, F y B. LC-MS (*m/z*): 823.

5 Ejemplo 61

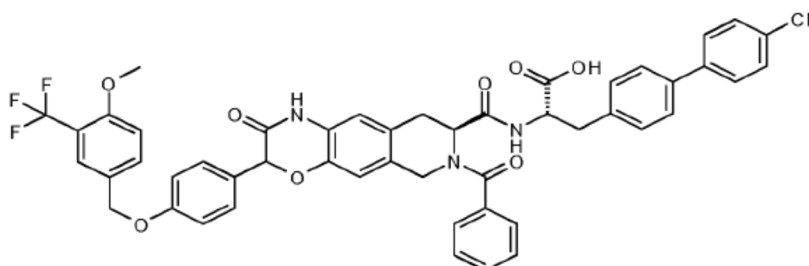
Ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



- 10 Éster *ter*-butilico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico se convirtió en clorhidrato de éter metílico de ácido (S)-2-((S)-3-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico siguiendo el procedimiento general L y C. El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-((S)-3-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (0.05 mmoles) siguiendo el procedimiento general F y B. LC-MS (*m/z*): 886.

Ejemplo 62

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

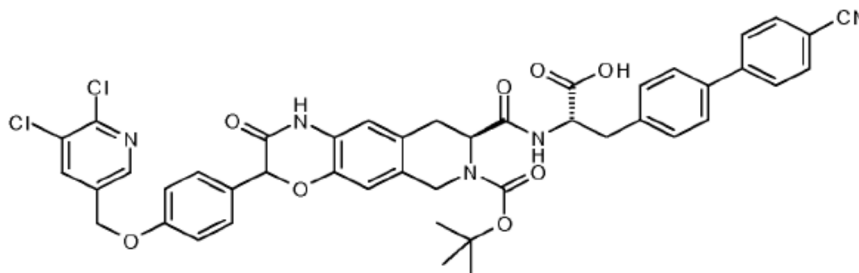


- 20 Éster *ter*-butilico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico se convirtió en clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-3-[4-(4-metoxi-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil)-amino)-propiónico siguiendo el procedimiento general L y C. El compuesto del título (9 mg) se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-

il)-2-(((S)-3-[4-(4-metoxi-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico siguiendo los procedimientos generales F y B. LC-MS (*m/z*): 882.

Ejemplo 63

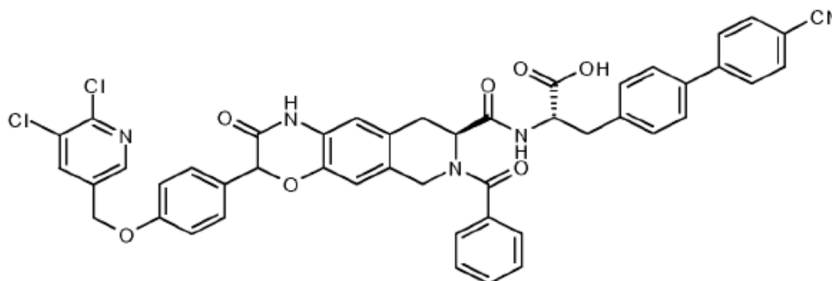
5 Éster *ter*-butilico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico



10 El compuesto del título (6 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butilico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-12,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico (10 mg) siguiendo el procedimiento general B. LC-MS (*m/z*): 851.

Ejemplo 64

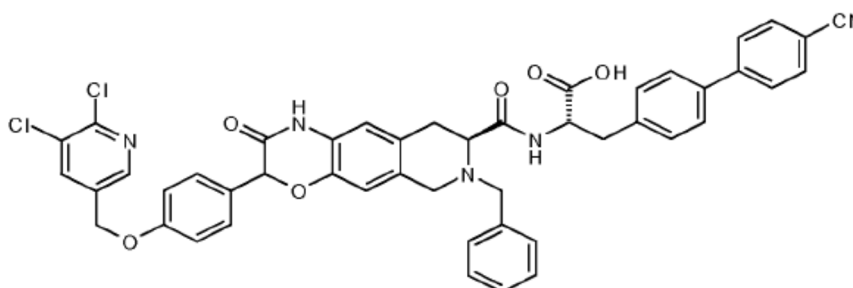
Ácido (S)-2-(((S)-6-bencil-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



15 El compuesto del título (12 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butilico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico (30 mg) siguiendo el procedimiento general C, F y B. LC-MS (*m/z*): 855.

Ejemplo 65

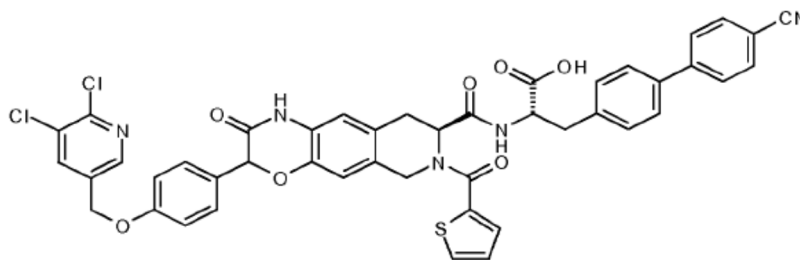
20 Ácido (S)-2-(((S)-6-bencil-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



El compuesto del título (7 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butilico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico (15 mg) siguiendo los procedimientos generales C, D y B. LC-MS (*m/z*): 839.

Ejemplo 66

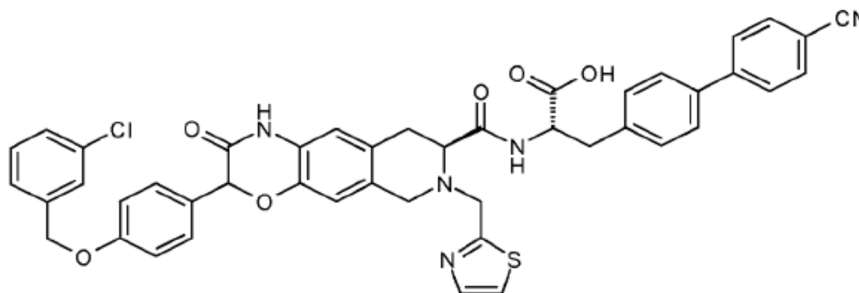
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-6-(tiofen-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 10 El compuesto del título (16 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butilico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico (42 mg, .05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales C, F y B. LC-MS (*m/z*): 859.

Ejemplo 67

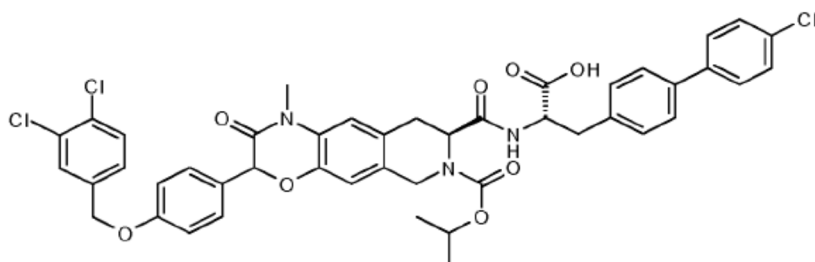
Ácido (S)-2-(((S)-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-tiazol-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



- 15 El compuesto del título (16 mg) se preparó a partir de éster *ter*-butilico de ácido (S)-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico (40 mg, 0.05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales C, D y B. LC-MS (*m/z*): 811.

Ejemplo 68

- 20 Éster isopropílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico



Éster 3-metilico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (2.0 g, LC-MS (*m/z*) 340) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (2.0 g) siguiendo el procedimiento general H.

5 Éster 3-metilico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (2.0 g) se disolvió en MeOH y se añadió 200 mg de Pd/C. El matraz fue evacuado y puesto bajo presión de balón de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se filtró sobre un tapón de celita. El tapón de celita se lavó con EtOAc y DCM. Los filtrados se combinaron y se evaporaron para proporcionar éster 3-metilico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (1.8 g). LC-MS (*m/z*) 310.

10 Éster 3-metilico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (1.8 g) se disolvió en 10 mL de EtOAc, se añadieron 20 mL de agua y 5.0 g de bicarbonato de sodio. Se añadió cloruro de 2-cloro-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-acetilo en 10 mL de EtOAc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en 15 mL de DMF y se añadió carbonato de potasio (4.1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
15 durante 3 horas y se vertió sobre agua y EtOAc. El material orgánico se lavó con HCl 1N, se secó y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílica (hexanos-EtOAc-amoniaco 2M en MeOH) para proporcionar éster 7-metilico de éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (2.0 g). LC-MS (*m/z*) 600.

20 Éster 7-metilico de éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (2.0 g) se hidrolizó siguiendo el procedimiento general B para proporcionar éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (1.7 g). LC-MS (*m/z*) 586.

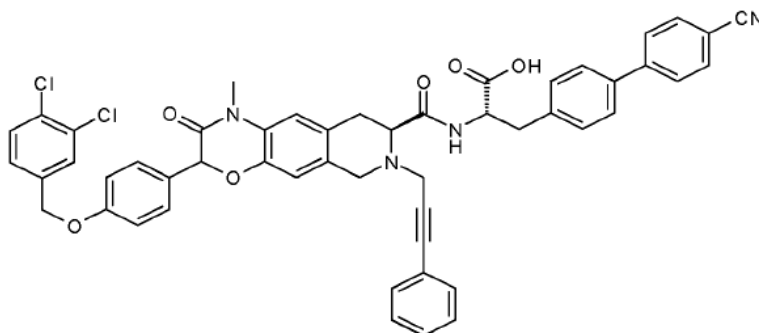
25 Éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (0.342 mmoles) e disolvió en DMF (2 mL) y se añadieron carbonato de potasio (1.71 mmoles) y yoduro de metilo (3.42 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó a 40°C durante 4 horas. La mezcla se vertió sobre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, se secó y se concentró para proporcionar éster 7-metilico de éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (204 mg, LC/MS: *m/z* 616).

30 Éster 7-metilico de éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (204 mg) se hidrolizó y se acopló a clorhidrato de éster metílico de ácido 2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con los procedimientos generales A y B para proporcionar éster isopropílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico
35 (161 mg, LC/MS: *m/z* 862).

El compuesto del título (96 mg) se preparó a partir de éster isopropílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (140 mg) de acuerdo con el procedimiento general B. LC/MS: *m/z* 848.

Ejemplo 69

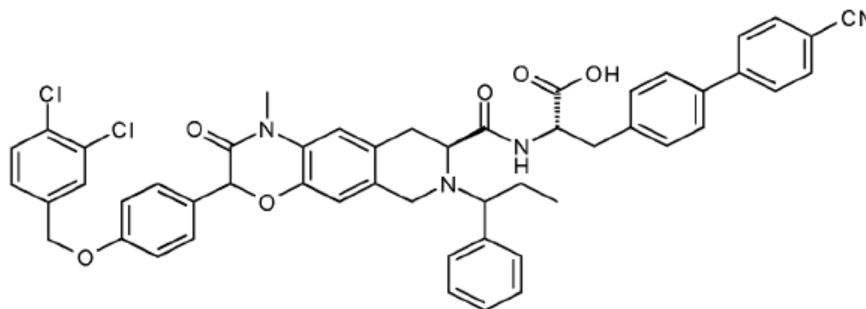
40 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(3-fenil-prop-2-inil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico



(3-Bromo-prop-1-ynil)-benceno se preparó a partir de 3-fenil-prop-2-in-1-ol siguiendo el procedimiento general Q y se usó para preparar el compuesto del título. El compuesto del título (140 mg) se preparó a partir del intermediario B (150 mg) y 3-bromo-prop-1-ynilbenceno siguiendo procedimientos generales K y B. LC-MS (*m/z*): 876.

Ejemplo 70

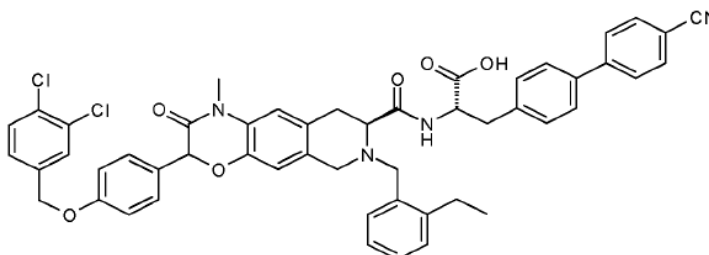
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico



El compuesto del título (42 mg) se preparó a partir del intermediario B (242 mg), siguiendo procedimiento general D (se usó cianoborohidruro de sodio en lugar de triacetoxiborohidruro de sodio) y B. LC-MS (*m/z*): 882.

10 Ejemplo 71

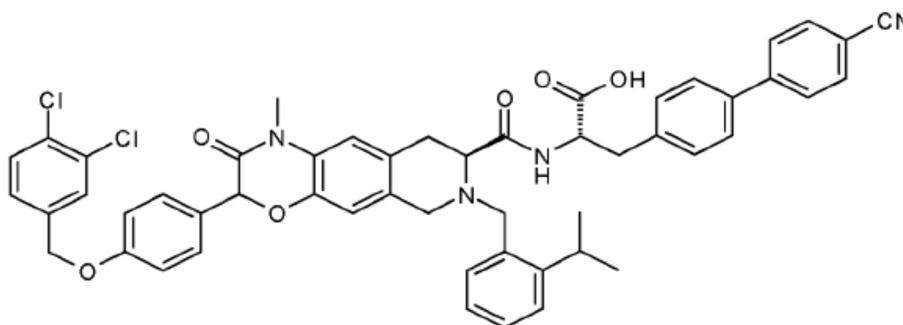
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-etil-bencil)-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 15 El compuesto del título (33 mg) se preparó a partir del intermediario B (38 mg, 0.05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (*m/z*): 880.

Ejemplo 72

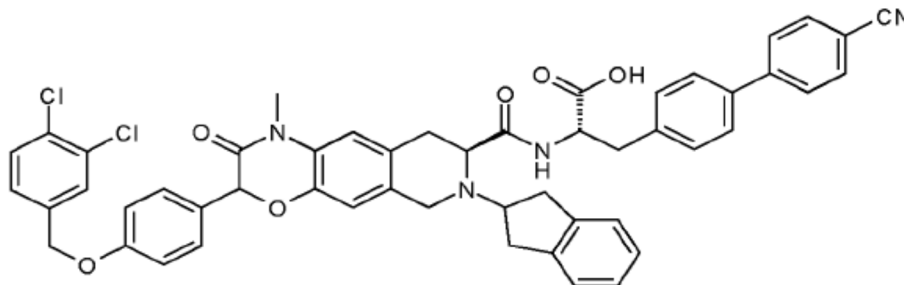
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-isopropil-bencil)-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 20 El compuesto del título (28 mg) se preparó a partir del intermediario B (38 mg, 0.05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (*m/z*): 894.

Ejemplo 73

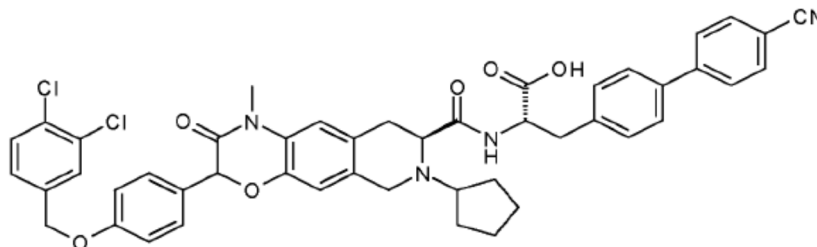
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-indan-2-il-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



- 5 El intermediario indanilo, ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-indan-2-il-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (158 mg), se preparó a partir del intermediario C (175 mg, 0.3 mmoles) y 2-indanona (0.6 mmoles) siguiendo los procedimientos generales D y B. Este intermediario indanilo se usó sin purificación adicional.
- 10 El compuesto del título (32 mg) se preparó a partir del intermediario indanilo (63 mg, 0.1 mmoles) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (36 mg, 0.12 mmoles) siguiendo los procedimientos generales A y B. LC-MS (*m/z*): 879.

Ejemplo 74

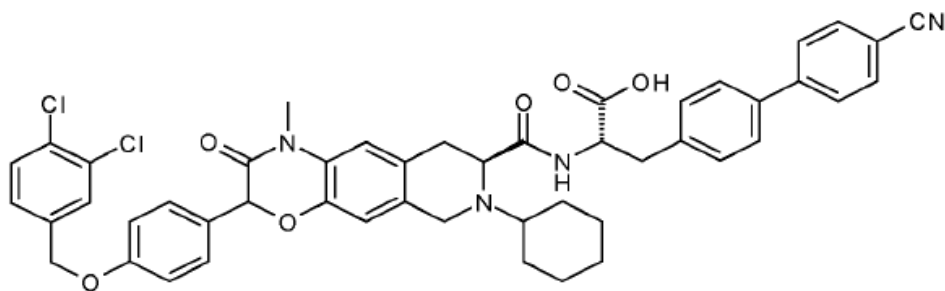
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-6-ciclopentil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



- 15 El intermediario ciclopentilo, ácido (S)-6-ciclopentil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (95 mg) se preparó a partir del intermediario C (130 mg, 0.25 mmoles) y ciclopentanona (0.5 mmoles) siguiendo procedimientos generales D y B. Este intermediario ciclopentilo se usó sin purificación adicional.
- 20 El compuesto del título (13 mg) se preparó a partir del intermediario ciclopentilo (15 mg, 0.025 mmoles) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (8 mg, 0.025 mmoles) siguiendo los procedimientos generales A y B. LC-MS (*m/z*): 830.

Ejemplo 75

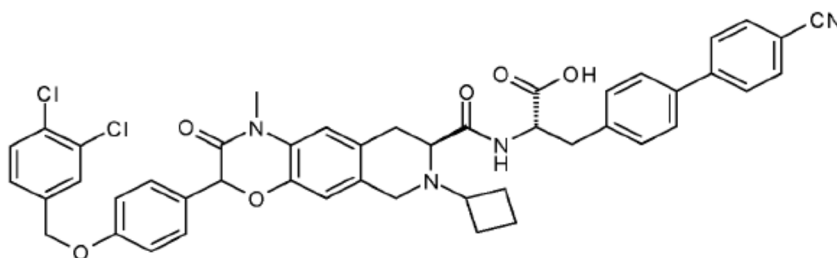
- 25 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-6-ciclohexil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título (24 mg) se preparó a partir del intermediario B (38 mg, 0.05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (*m/z*): 844.

Ejemplo 76

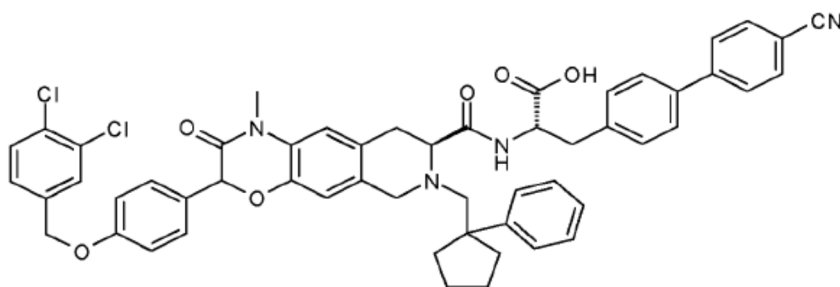
- 5 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((S)-6-ciclobutil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título (22 mg) se preparó a partir del intermediario B (38 mg, 0.05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (*m/z*): 816.

10 Ejemplo 77

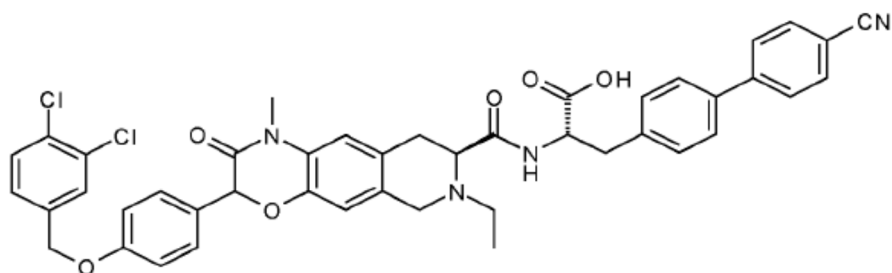
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1-fenil-ciclopentilmetil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



- 15 A una solución de (1-fenil-ciclopentil)-metanol (1.0 g, 5.7 mmoles) en DCM (20 mL) se le añadió peróxido de Dess-Martin (6.8 mmoles, 1.2 eq) y bicarbonato de sodio (6.8 mmoles, 1.2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas y se dejó calentar lentamente a la temperatura ambiente. Después de concluir la reacción, la mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL). La mezcla orgánica se secó después sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar 1-fenil-ciclopentanocarbaldéido (812 mg) el cual se usó inmediatamente para sintetizar el compuesto del título (14 mg) a partir del intermediario B (20 mg, 0.025 mmoles) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (*m/z*): 923.
- 20

Ejemplo 78

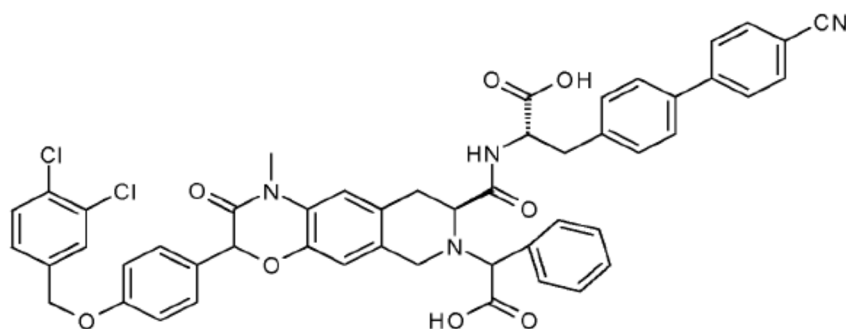
- Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-etil-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



El compuesto del título (18 mg) se preparó a partir del intermediario B (38 mg, 0.05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales D y B. LC-MS (m/z): 792.

Ejemplo 79

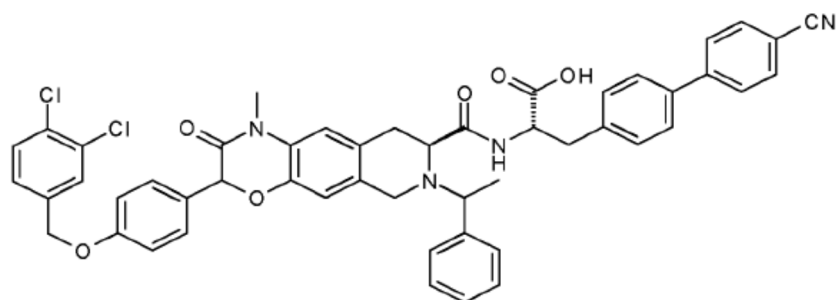
- 5 Ácido (S)-2-((S)-6-(Carboxil-fenil-metil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico



El compuesto del título (32 mg) se preparó a partir del intermediario B (38 mg, 0.05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales K y B. LC-MS (m/z): 895.

10 Ejemplo 80

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

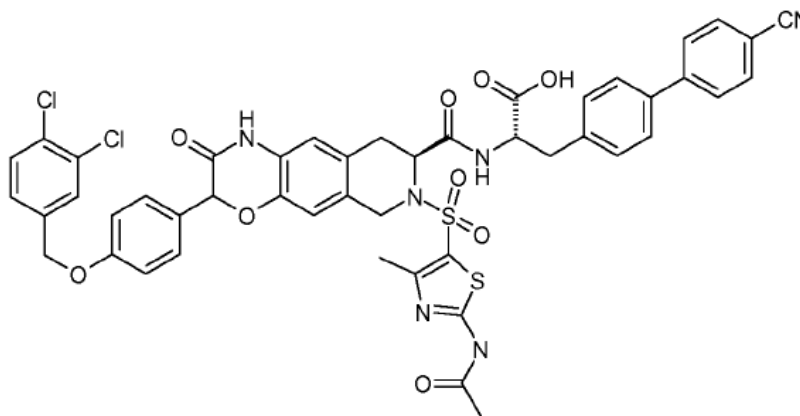


- 15 El intermediario 1-fen-etilo, ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1-fenil-etil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (44 mg) se preparó a partir del intermediario C (53 mg, 0.1 mmoles) y (1-bromo-etil)-benceno (38 mg, 0.2 mmoles) siguiendo los procedimientos generales K y B. Este intermediario 1-fen-etilo se usó sin purificación adicional.

- 20 El compuesto del título (27 mg) se preparó a partir del intermediario 1-fen-etilo (31 mg, 0.05 mmoles) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (16 mg, 0.05 mmoles) siguiendo los procedimientos generales A y B. LC-MS (m/z): 865.

Ejemplo 81

Ácido (S)-2-(((S)-6-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (diastereómero más polar)



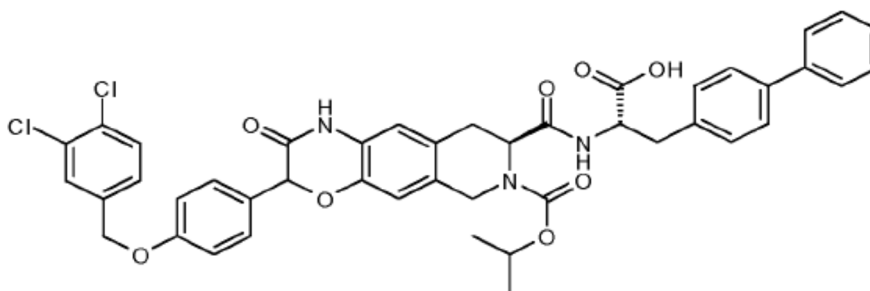
5

Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico (760 mg) se hizo reaccionar con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (381 mg) siguiendo el procedimiento general E para dar éster metílico de ácido (S)-2-(((S)-6-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (800 mg) como una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía instantánea sobre sílica (DCM:EtOAc 9:1-6:4). El diastereómero más polar (LC-MS m/z 982, 12 mg) se hidrolizó usando el procedimiento general B para dar el compuesto del título (8 mg, diastereómero más polar). LC-MS (m/z): 967.

10

15 Ejemplo 82

Éster isopropílico de ácido (S)-7-(((S)-2-bifenil-4-il-1-Carboxil-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico



20

Éster 3-metílico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (2.0 g, LC-MS (m/z) 340) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (2.0 g) siguiendo el procedimiento general H.

25

Éster 3-metílico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-7-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (2.0 g) se disolvió en MeOH y se añadieron 200 mg de Pd/C. El matraz fue evacuado y puesto bajo presión de balón de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se filtró sobre un tapón de celita. El tapón de celita se lavó con EtOAc y DCM. Los filtrados se combinaron y se evaporaron para proporcionar éster 3-metílico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (1.8 g). LC-MS (m/z) 310.

30

Éster 3-metílico de éster 2-isopropílico de ácido (S)-6-amino-7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (1.8 g) se disolvió en 10 mL de EtOAc, 20 mL de agua y 5.0 g de bicarbonato de sodio fueron añadidos. Se añadió cloruro de 2-cloro-2-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-acetilo en 10 mL de EtOAc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo

5 se disolvió en 15 mL de DMF y se añadió carbonato de potasio (4.1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió sobre agua y EtOAc. El material orgánico se lavó con HCl 1N, se secó y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílica (hexanos-EtOAc-amoniaco 2M en MeOH) para proporcionar éster 7-metilico de éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (2.0 g). LC-MS (*m/z*) 600.

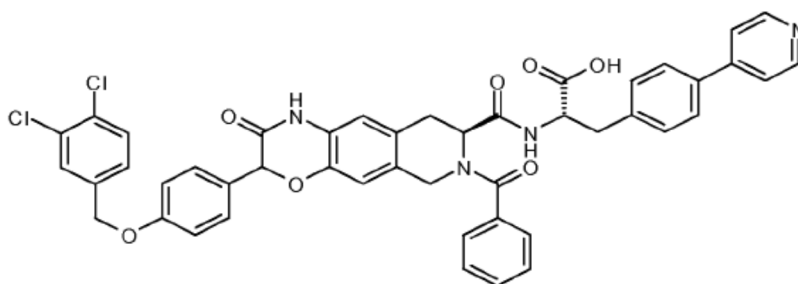
Éster 7-metilico de éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (2.0 g) se hidrolizó siguiendo el procedimiento general B para proporcionar éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (1.7 g). LC-MS (*m/z*) 586.

10 Éster 6-isopropílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (120 mg) se acopló con clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-bifenil-4-il-propiónico de acuerdo con el procedimiento general A para proporcionar éster isopropílico de ácido (S)-7-((S)-2-bifenil-4-il-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (151 mg, LC/MS: *m/z* 825).

15 El compuesto del título (71 mg) se preparó a partir de éster isopropílico de ácido (S)-7-((S)-2-bifenil-4-il-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico (101 mg) de acuerdo con el procedimiento general B. LC/MS: *m/z* 809.

Ejemplo 83

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



25 Clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (1.8 g, LC/MS: *m/z* 514) se preparó a partir de éster 7-metilico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (2.2 g) de acuerdo con el procedimiento general C.

30 Éster metílico de ácido (S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (1.6 g, LC/MS: *m/z* 618) se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (1.8 g) de acuerdo con el procedimiento general F excepto que no se llevó a cabo tratamiento. La mezcla se evaporó y se puso directamente en sílice.

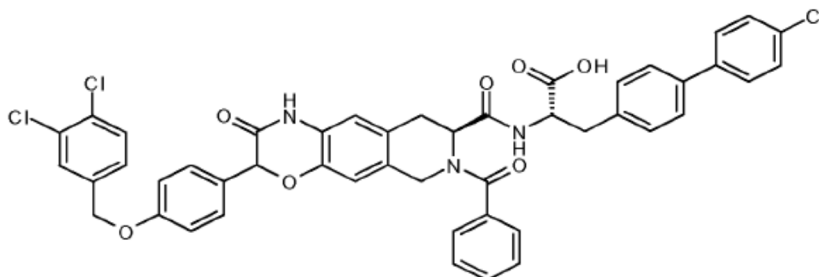
Ácido (S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico ("intermediario D") (1.4 g, LC/MS: *m/z* 604) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (1.6 g) de acuerdo con el procedimiento general B.

35 Éster metílico de ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil)-amino)-3-(4-piridin-4-il-fenil)-propiónico (61 mg, LC/MS: *m/z* 842) se preparó a partir del intermediario D (100 mg) y bis clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4-piridin-4-il-fenil)-propiónico de acuerdo con el procedimiento general A.

40 El compuesto del título (41 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil)-amino)-3-(4-piridin-4-il-fenil)-propiónico (50 mg) de acuerdo con el procedimiento general B. LC/MS: *m/z* 828.

Ejemplo 84

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

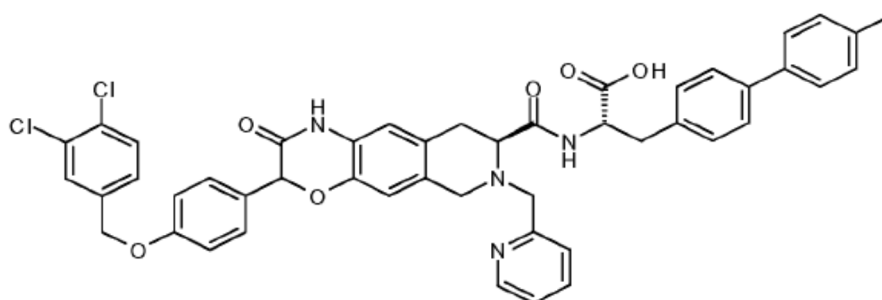


5 Éster metílico de ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (71 mg, LC/MS: m/z 878) se preparó a partir del intermediario D (100 mg) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con el procedimiento general A.

10 El compuesto del título (50 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (61 mg) de acuerdo con el procedimiento general B. LC/MS: m/z 862.

Ejemplo 85

Ácido (S)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-piridin-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico



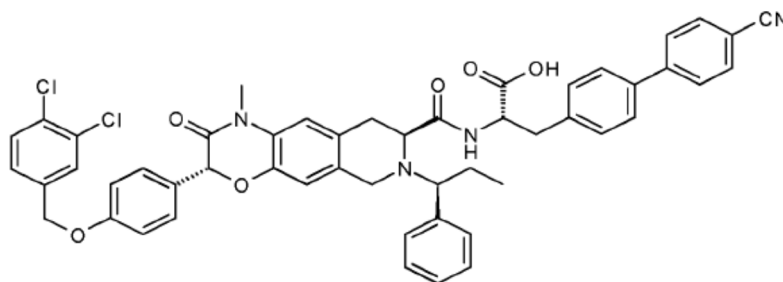
15 Clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico (74 mg, LC/MS: m/z 751) se preparó a partir de éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (150mg) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico de acuerdo con los procedimientos generales A y C.

20 Éster metílico de ácido (S)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-piridin-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico (16 mg, LC/MS: m/z 842) se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico (54 mg) de acuerdo con el procedimiento general D.

25 El compuesto del título (9 mg) se preparó a partir del compuesto del título, éster metílico (16 mg) de acuerdo con el procedimiento general B. LC-MS: m/z 828.

Ejemplo 86

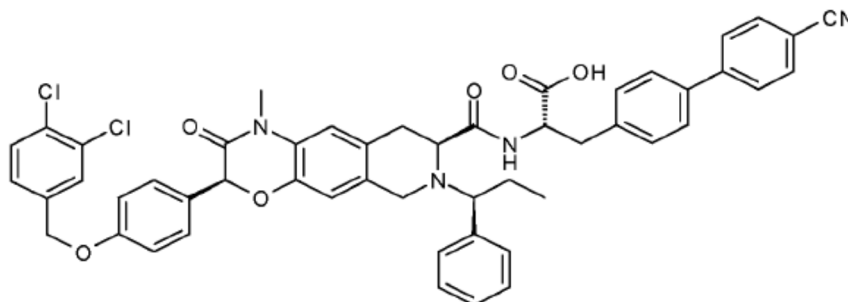
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico



- 5 El compuesto del título (28 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]amino]-propiónico (46 mg) usando los procedimientos generales B. LC-MS (*m/z*): 881.

Ejemplo 87

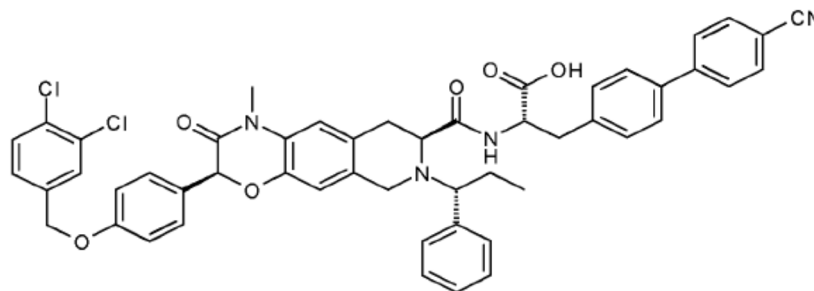
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 10 El compuesto del título (28 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (32 mg) usando el procedimiento general B. LC-MS (*m/z*): 881.

Ejemplo 88

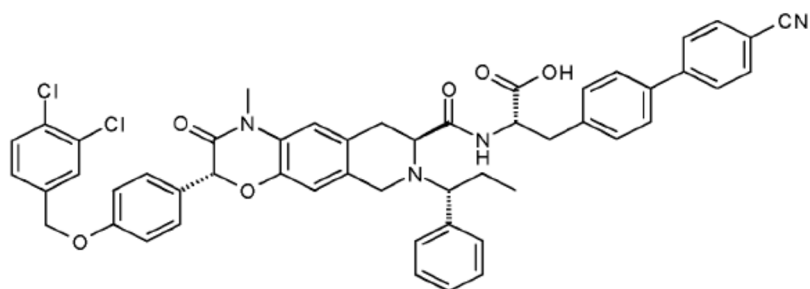
- 15 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 20 El compuesto del título (22 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amio]-propiónico (25 mg) usando el procedimiento general B. LC-MS (*m/z*): 879.

Ejemplo 89

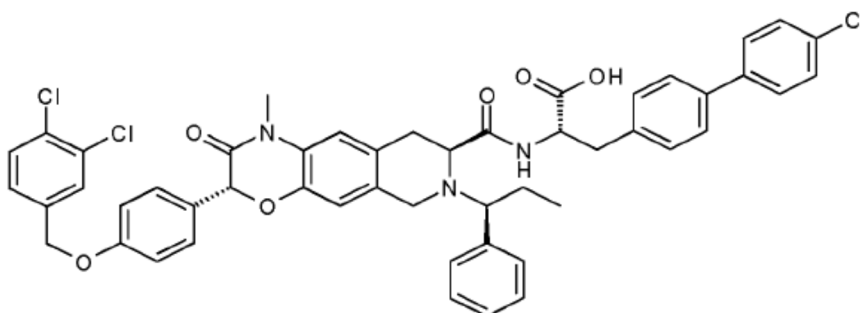
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 5 El compuesto del título (54 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((R)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (60 mg) usando el procedimiento general B. LC-MS (*m/z*): 879.

Ejemplo 90

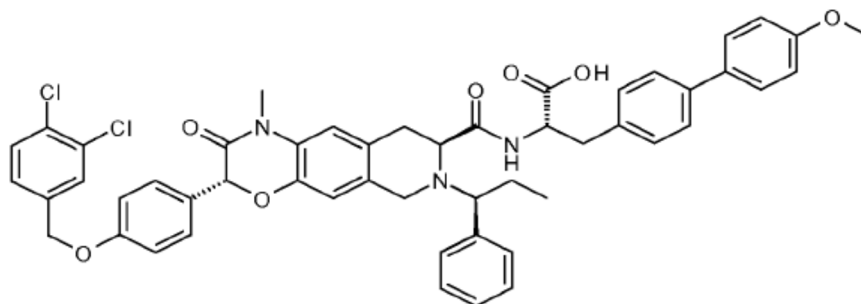
- 10 Ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



- 15 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (74 mg) se convirtió en éster metílico de ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (60 mg) usando el procedimiento general K. Este éster después de la hidrólisis dio el compuesto del título (52 mg) usando el procedimiento general B. LC-MS (*m/z*): 888.

Ejemplo 91

- 20 Ácido (S)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico

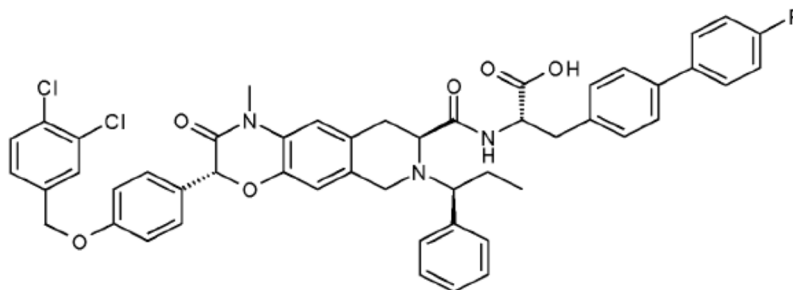


Éster metílico de ácido (S)-2-[[[(3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico se convirtió en

éster metílico de ácido (S)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico (64 mg) usando el procedimiento general K. Este éster después de la hidrólisis dio el compuesto del título (58 mg). LCMS (*m/z*): 884.

5 Ejemplo 92

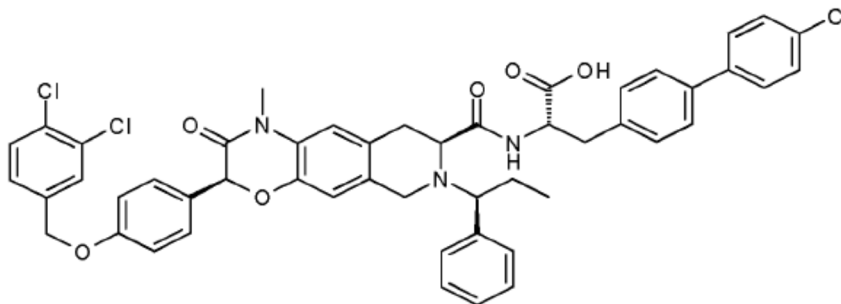
Ácido (S)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico



10 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico se convirtió en éster metílico de ácido (S)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico (70 mg) usando el procedimiento general K. Este éster después de la hidrólisis dio el compuesto del título (64 mg). LCMS (*m/z*): 872.

15 Ejemplo 93

Ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



20 Éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (8.0 g, 13.3 mmoles) se suspendió en 30 mL de DCM y se añadió 1R-2S-5R (-)-mentol (26.6 mmoles), EDC (26.6 mmoles) y DMAP (cat.) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica con gradiente de hexanos-EtOAc (0% de EtOAc a 30%) para proporcionar éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (2.4 g, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.8-5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.3-4.6 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.5 (d, 9H), 1.3 (m, 2H), 0.7-1.0 (m, 9H), 0.4 (m, 3H).

30 Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico fue N-metilado (3.9 g) de acuerdo con el procedimiento general M para proporcionar éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (4.9 g, no aislado como material puro).

Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (3.9 g) fue desprotegido usando el procedimiento general C para proporcionar clorhidrato de éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (3.5 g, LC/MS: *m/z* 652).

Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (3.5 g, 5.37 mmoles) se disolvió en 10 mL de DMF y se añadieron bicarbonato de sodio (21.5 mmoles) y (1-bromo-propil)-benceno (10.7 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 20 horas y temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió sobre éter dietílico y 10% de carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con éter y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (EtOAc-hexanos-DCM-TEA, 0.5/5/4.5/0.02) para proporcionar éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (803 mg, ¹H RMN (400 MHz, *d*₆ acetona): 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (m, 7H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.15 (m, 1H), 0.95 (m, 1H) 0.9 (m, 2H), 0.8 (m, 4H), 0.7 (d, 3H), 0.65 (m, 6H).

Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (0.80 g) se disolvió en 20 mL de DCM seco y se enfrió hasta 0°C. Se añadió tricloruro de boro (8 mL, solución 1M en hexanos) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3.5 horas. La mezcla se concentró y se trató con agua/bicarbonato de sodio saturado hasta pH 7. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo-THF (9-1) y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (601 mg, LC/MS: *m/z* 474).

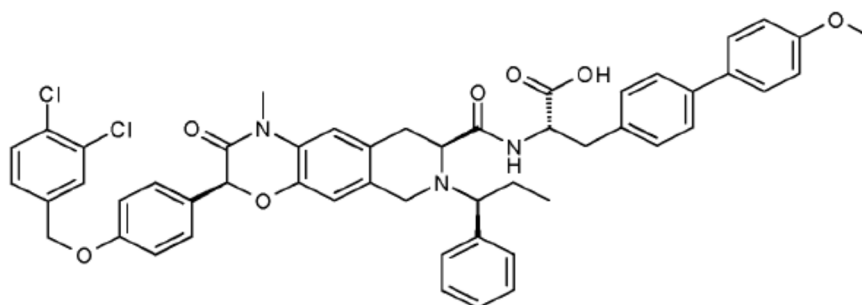
Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-(((3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico (68 mg, LC/MS: *m/z* 745) se preparó a partir de ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (70 mg) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico usando el procedimiento general A.

Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-(((3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico (68 mg, 0.091 mmoles) se disolvió en 2 mL de DMF y se añadieron bromuro de 3,4-diclorobencilo (0.46 mmoles) y carbonato de potasio (0.46 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y se vertió sobre acetato de etilo y 10% de carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (hexanos-acetato de etilo-MeOH, 7-3-0.1) para proporcionar éster metílico de ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-(((3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico (17 mg, LC/MS: *m/z* 903).

El compuesto del título (8 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-(((3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico (17 mg) de acuerdo con el procedimiento general B. LC/MS: *m/z* 889.

Ejemplo 94

Ácido (S)-2-(((3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico



Éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (8.0 g, 13.3 mmoles) se suspendió en 30 mL de DCM y se añadieron 1R-2S-5R(-)-mentol (26.6 mmoles), EDC (26.6 mmoles) y DMAP (cat.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante y6 horas y la mezcla se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica con gradiente de hexanos-EtOAc (0% de EtOAc a 30%) para proporcionar éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (2.4 g, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.8-5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.3-4.6 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.5 (d, 9H), 1.3 (m, 2H), 0.7-1.0 (m, 9H), 0.4 (m, 3H).

Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico fue N-metilado (3.9 g) de acuerdo con el procedimiento general M para proporcionar éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (4.9 g, no aislado como material puro).

Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (3.9 g) fue desprotegido usando el procedimiento general C para proporcionar clorhidrato de éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico (3.5 g, LC/MS: *m/z* 652).

Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (3.5 g, 5.37 mmoles) se disolvió en 10 mL de DMF y se añadieron bicarbonato de sodio (21.5 mmoles) y (1-bromo-propil)-benceno (10.7 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 20 horas y a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió en éter dietílico y 10% de carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo se extrajo con éter y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (EtOAc-hexanos-DCM-TEA, 0.5/5/4.5/0.02) para proporcionar éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (803 mg, ¹H RMN (400 MHz, *d*6 acetona): 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (m, 7H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.15 (m, 1H), 0.95 (m, 1H) 0.9 (m, 2H), 0.8 (m, 4H), 0.7 (d, 3H), 0.65 (m, 6H).

Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (0.80 g) se disolvió en 20 mL de DCM seco y se enfrió hasta 0°C. Se añadió tricloruro de boro (8 mL, solución 1M en hexanos) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3.5 h. La mezcla se concentró y se trató con agua/bicarbonato de sodio saturado hasta pH 7. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo-THF (9-1) y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (601 mg, LC/MS: *m/z* 474).

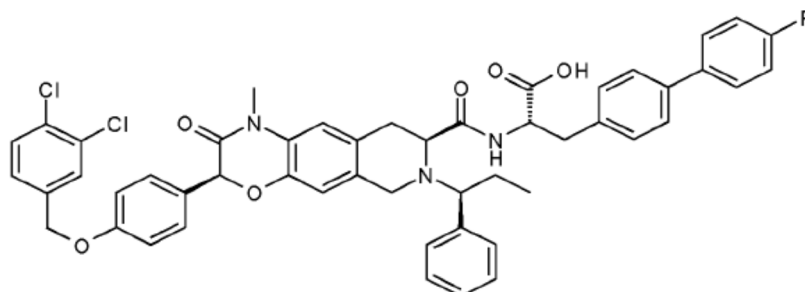
Éster metílico de ácido (S)-2-(((3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico (64 mg, LC/MS: *m/z* 741) se preparó a partir de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (70mg) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico usando el procedimiento general A.

Éster metílico de ácido (S)-2-(((3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico (64 mg, 0.087 mmoles) se disolvió en 2 mL de DMF y se añadieron bromuro de 3,4-diclorobencilo (0.43 mmoles) y carbonato de potasio (0.43 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y se vertió sobre acetato de etilo y 10% de carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (hexanos-acetato de etilo-MeOH, 7-3-0.1) para proporcionar éster metílico de ácido (S)-2-(((3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico (24 mg, LC/MS: *m/z* 899).

El compuesto del título (19 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-2-(((3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico (21 mg) de acuerdo con el procedimiento general B. LC/MS: *m/z* 886.

Ejemplo 95

Ácido (S)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico



- 5 Éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (8.0 g, 13.3 mmoles) se suspendió en 30 mL de DCM y se añadieron 1R-2S-5R (-)-mentol (26.6 mmoles), EDC (26.6 mmoles) y DMAP (cat.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica con gradiente de hexanos-EtOAc (0% de EtOAc al 30%) para
- 10 proporcionar éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-12,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (2.4 g, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.8-5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.3-4.6 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.5 (d, 9H), 1.3 (m, 2H), 0.7-1.0 (m, 9H), 0.4 (m, 3H).
- 15 Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico fue N-metilado (3.9 g) de acuerdo con el procedimiento general M para proporcionar éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,6,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (4.9, no aislado como material puro).
- 20 Éster 7-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6,7-dicarboxílico (3.9 g) se desprotegió usando el procedimiento general C para proporcionar clorhidrato de éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (3.5 g, LC/MS: *m/z* 652).
- 25 Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (3.5 g, 5.37 mmoles) se disolvió en 10 mL de DMF y se añadieron bicarbonato de sodio (21.5 mmoles) y (1-bromo-propil)-benceno (10.7 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 20 horas y a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió en éter dietílico y 10% de carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con éter y las capas orgánicas se combinaron. La capa
- 30 orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (EtOAc-hexanos-DCM-TEA, 0.5/5/4.5/0.02) para proporcionar éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (803 mg, ¹H RMN (400 MHz, *d6* acetona): 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (m, 7H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.15 (m, 1H), 0.95 (m, 1H) 0.9 (m, 2H), 0.8 (m, 4H), 0.7 (d, 3H), 0.65 (m, 6H).
- 35 Éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido (3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (0.80 g) se disolvió en 20 mL de DCM seco y se enfrió hasta 0°C. Se añadió tricloruro de boro (8 mL, solución 1M en hexanos) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3.5 horas. La mezcla se concentró y se trató con agua/bicarbonato de sodio saturado hasta pH 7. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo-THF (9-1) y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (601 mg, LC/MS: *m/z* 474).
- 40 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (57 mg, LC/MS:
- 45

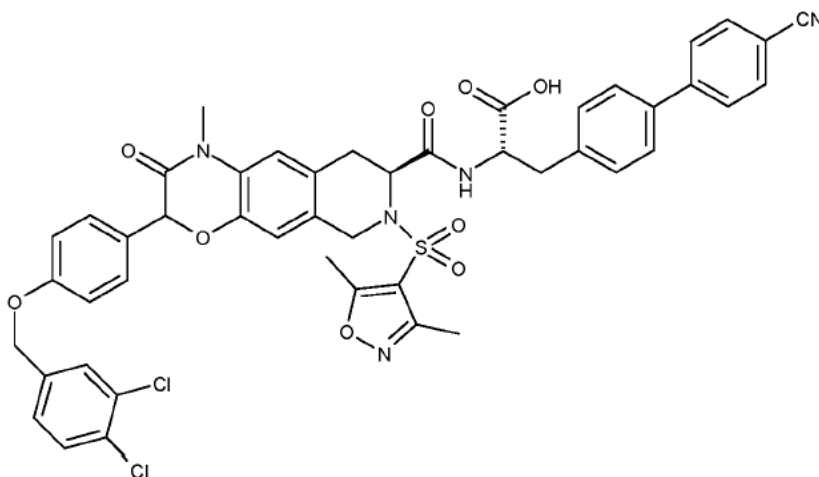
m/z 729) se preparó a partir de ácido (3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (70 mg) y clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico usando el procedimiento general A.

5 Éster metílico de ácido (S)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-2-[[[(3S,7S)-3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (27 mg, 0.078 mmoles) se disolvió en 2 mL de DMF y se añadieron bromuro de 3,4-diclorobencilo (0.39 mmoles) y carbonato de potasio (0.39 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y se vertió sobre acetato de etilo y 10% de carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre sílica (hexanos-acetato de etilo-MeOH, 7-3-0.1) para proporcionar éster metílico de ácido (S)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico (21 mg, LC/MS: *m/z* 889).

15 El compuesto del título (20 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-2-[[[(3S,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico (24 mg) de acuerdo con el procedimiento general B. LC/MS: *m/z* 873.

Ejemplo 96

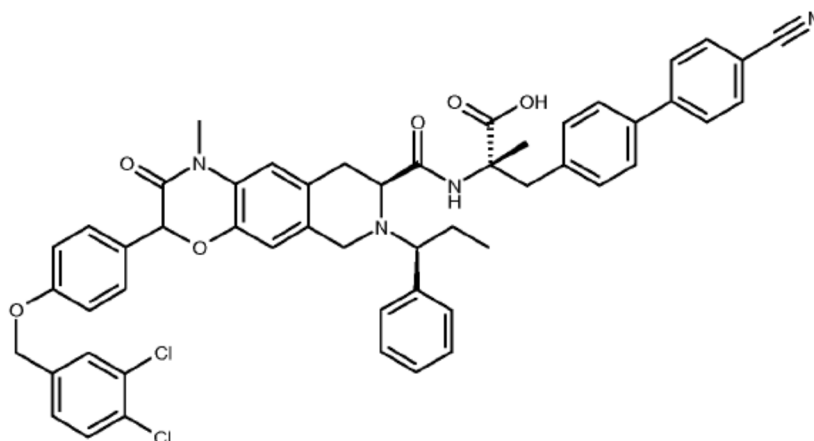
Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonyl)-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



20 El compuesto del título se preparó a partir del intermediario B siguiendo los procedimientos generales E y B. LC-MS (*m/z*): 921.

Ejemplo de referencia 97

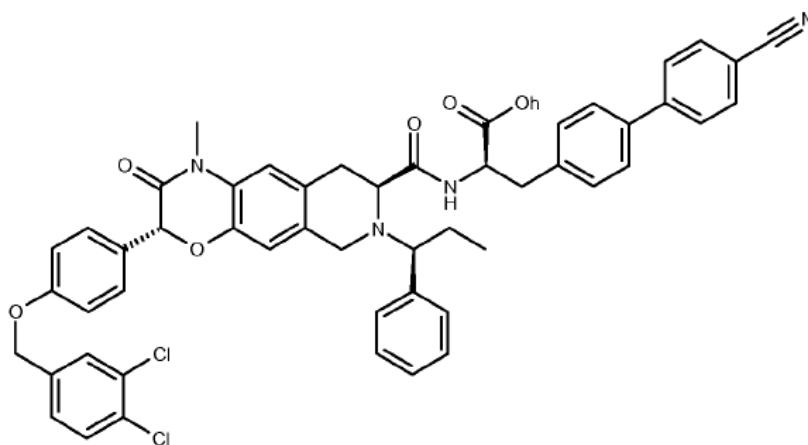
25 Ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico



5 Ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico (31.6 mg) se acopló con éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-metil-propiónico (14.7 mg) siguiendo el procedimiento general O para proporcionar éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico (LC-MS (*m/z*): 909). El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-2-metil-propiónico (25 mg) siguiendo el procedimiento general B. LC-MS (*m/z*): 893.

Ejemplo 98

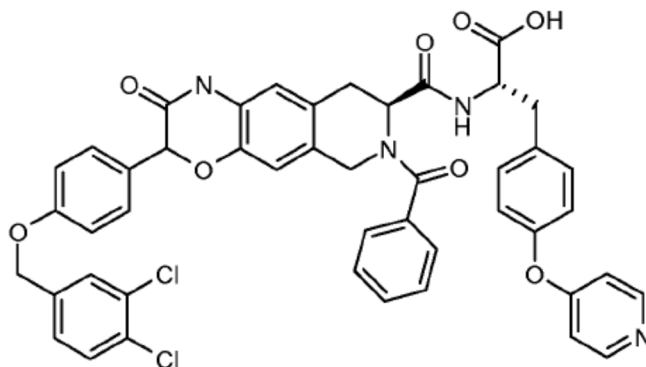
Ácido (R)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico



15 Ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carboxílico se acopló a éster metílico de ácido (R)-2-amino-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico siguiendo el procedimiento general O para proporcionar éster metílico de ácido (R)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico. El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico de ácido (R)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[[(3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico (267 mg) siguiendo el procedimiento general B. LC-MS (*m/z*): 880.

Ejemplo 99

25 Ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico



5 Ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (29.1 mmoles) se disolvió en 20 mL de DMF y se añadieron DIEA (58.2 mmoles) y yoduro de metilo (146 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió sobre EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se lavó con HCl 1N y 10% de carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se usó éster metílico de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (7.8 g) sin purificación adicional. LC-MS (*m/z*) 297.

10 Éster metílico de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (8.46 mmoles), ácido 4-piridilborónico (29.6 mmoles), Cu(OAc)₂ (16.9 mmoles), y tamices moleculares fueron suspendidos en 25 mL de DCM. Se añadió trietilamina (59.2 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 10% de carbono de sodio (6X). La capa orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre sílica gel (hexanos-EtOAc) para proporcionar éster metílico de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (653 mg). LC-MS (*m/z*) 374.

15 Bis clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (543 mg) se preparó a partir de éster metílico de ácido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (650 mg) siguiendo el procedimiento general C. LC-MS (*m/z*) 274.

20 Clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (1.8 g) se preparó a partir de éster 7-metílico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico (2.2 g) siguiendo el procedimiento general C. LC-MS (*m/z*) 514.

Éster metílico de ácido (S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (1.6 g) se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (1.8 g) siguiendo el procedimiento general F. LC-MS (*m/z*) 618.

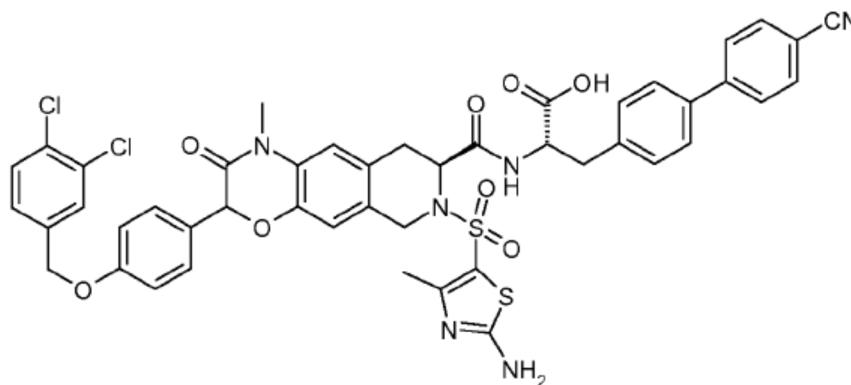
25 Ácido (S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico se preparó (1.4 g) a partir de éster metílico de ácido (S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (1.6 g) siguiendo el procedimiento general B. LC-MS (*m/z*) 604.

30 Éster metílico de ácido (S)-2-((S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxil)-amino)-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (57 mg) se preparó a partir de ácido (S)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxílico (100 mg) y bis clorhidrato de éster metílico de (S)-2-amino-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico (63 mg) siguiendo el procedimiento general A. LC-MS (*m/z*) 858.

35 El compuesto del título (31 mg) se preparó a partir del compuesto del título éster metílico (50 mg) siguiendo el procedimiento general B. LC-MS (*m/z*) 844.

Ejemplo 100

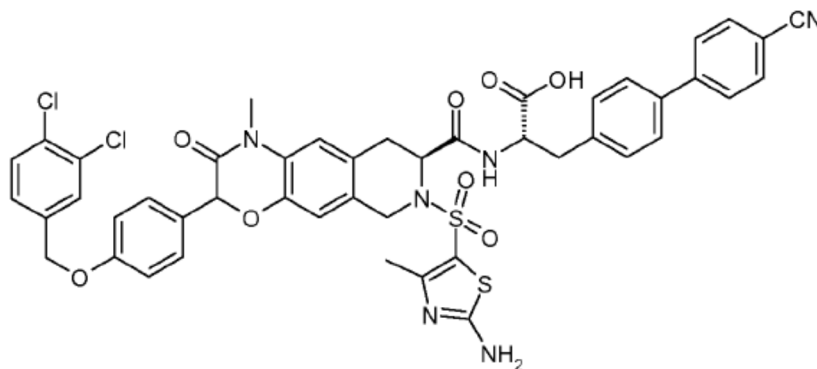
Ácido (S)-2-((S)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carboxil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (diastereómero menos polar)



5 Éster 7-metilico de éster 6-*ter*-butílico de ácido (3R,7S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico se hidrolizó como se describió en el procedimiento general B para dar éster 6-*ter*-butílico de ácido (S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6,7-dicarboxílico como una mezcla de diastereómeros (1:1) en el centro morfolino. Esta mezcla de ácido se convirtió en éster *ter*-butílico de ácido (S)-7-[(S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracén-6-carboxílico usando el procedimiento general O. Este intermediario se
 10 convirtió además en éster metílico de ácido (S)-2-(((S)-6-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico como una mezcla de diastereómeros siguiendo el procedimiento general C y E. Esta sulfonamida fue desacetilada usando el procedimiento general P para dar éster metílico de ácido (S)-2-(((S)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico como una mezcla de
 15 diastereómeros. Los diastereómeros fueron separados mediante cromatografía de columna instantánea (DCM: EtOAc, 9:1-7:3). El diastereómero menos polar (LC-MS m/z 953, 16 mg) después de la hidrólisis usando el procedimiento general B dio el compuesto del título (diastereómero menos polar, 12 mg). LC-MS (m/z): 937.

Ejemplo 101

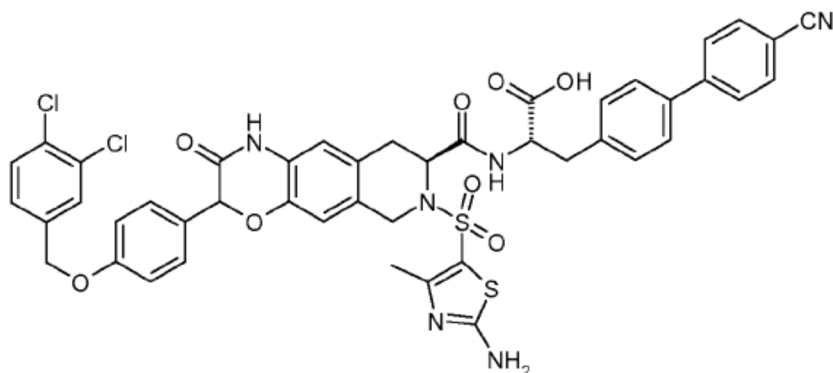
20 Ácido (S)-2-(((S)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (diastereómero más polar)



25 Éster metílico de ácido (S)-2-(((S)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (diastereómero más polar, LC-MS m/z 955, 10 mg) fue hidrolizado usando el procedimiento general B y dio el compuesto del título (diastereómero más polar, 8 mg). LC-MS (m/z) 937.

Ejemplo 102

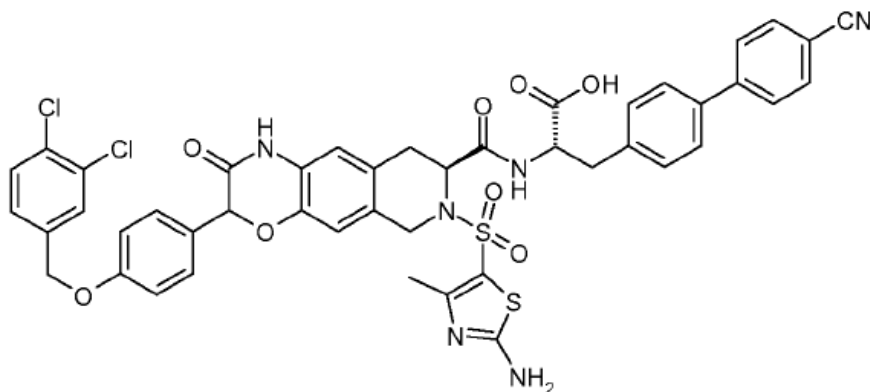
30 Ácido (S)-2-(((S)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracén-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (diastereómero más polar)



- 5 Éster metílico de ácido (S)-2-((S)-6-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (diastereómero más polar, 100 mg) se convirtió en éster metílico de ácido (S)-2-((S)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (LC-MS m/z 941) siguiendo el procedimiento general P. Este éster después de la hidrólisis usando el procedimiento general B dio el compuesto del título (diastereómero más polar, 70 mg). LC-MS (m/z): 923.

Ejemplo 103

- 10 Ácido (S)-2-((S)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (diastereómero menos polar)



- 15 Éster metílico de ácido (S)-2-((S)-6-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (diastereómero menos polar, 100 mg) se convirtió en éster metílico de ácido (S)-2-((S)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico (LC-MS m/z 940) siguiendo el procedimiento general P. Este éster después de la hidrólisis usando el procedimiento general B dio el compuesto del título (diastereómero menos polar, 72 mg). LC-MS (m/z): 923.

- 20

Ejemplo 104: Ensayo de unión a receptor

- La afinidad de los compuestos para el receptor GLP-1 se estudió en un ensayo de unión a radioligando de equilibrio [125I]GLP-1(aa 7-36). Membranas de células HEK-293 o CHO que expresaban al receptor GLP-1 humano se usaron en el ensayo de unión al receptor GLP-1. Las reacciones se llevaron a cabo en placas de 96 pozos. El compuesto se diluyó en 20% de DMSO/agua. Se usó una concentración de ensayo final que variaba de 0.1 nM a 100 uM en 2% de concentración final de DMSO. Las condiciones de ensayo de unión finales fueron 25 mM de regulador de pH tris-HCL, pH 7.4 que contenía 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 0.1 mM de EDTA, 0.1 mM de EGTA, 0.1% de BSA, membrana de 1-10 ug, 20-200 pM de [125I]GLP-1 aa (7-36) (SA=2200 Ci/mmol, (Perkin Elmer parte No. NEX308), y el compuesto en una concentración final de DMSO de 2% (volumen de ensayo final de 100 uL). Pozos de control positivos (C+) carecieron del compuesto, y pozos de control negativos (C-) carecieron de

- 30

compuesto y contenían GLP-1 en exceso frío (1 µM). La unión no específica (NSB) se determinó para cada concentración de compuesto mediante la adición de GLP-1 en exceso frío (1 µM). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 120 minutos. Membrana que contenía un ligando [¹²⁵I]GLP-1(aa 7-36) fue aislada después de la filtración sobre placas de filtro Unifilter-96 GF/C (PerkinElmer parte No. 6005177) usando un instrumento recolector de células. Las placas fueron lavadas 5 veces con Tris-HCL 25 mM frío, pH 7.5 que contenía 0.05% de albúmina de suero bovino (BSA). Después de la filtración, 50 µL de Microscint PS (Packard parte No. 6013631) fueron añadidos, las placas se sellaron con sellos adhesivos TopSeal-A (Packard parte No. 6005185). El isótopo ¹²⁵I se unió a las placas Unifilter-96 GF/C y se contó usando un instrumento TopCount (Packard).

Los datos de unión a receptor variaron típicamente de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% de unión contra [¹²⁵I]GLP-1. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 15 exhibió 68% de unión, el compuesto del Ejemplo 39 exhibió 60% de unión, el compuesto del Ejemplo 88 exhibió 60% de unión, y el compuesto del Ejemplo 89 exhibió 44% de unión, y el compuesto del Ejemplo 95 exhibió 65% de unión.

Análisis de los datos

La inhibición porcentual de la unión de [¹²⁵I] GLP-1 (aa 7-36) se calculó de acuerdo con la ecuación $100 \times \frac{1 - \{(\text{Muestra}_{\text{cpm}} - \text{NSB}_{\text{cpm}}) / (\text{C} + \text{cpm} - \text{C}_{\text{cpm}})\}}{1}$. Se generaron datos de inhibición porcentual de la unión de [¹²⁵I]GLP-1 (Y) contra la concentración de compuesto (X). Los valores IC₅₀ se calcularon al ajustar los datos usando parámetros para una respuesta de dosis sigmoide, regresión no lineal de pendiente variable (GraphPAD Prizm, San Diego, CA) de acuerdo con la ecuación: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$ en donde, X es el logaritmo de concentración y Y es la respuesta, y Y inicia en Bottom y va a Top con una forma sigmoide. Esto es idéntico a la ecuación logística de cuatro parámetros.

Ejemplo 105: Ensayo a base de células funcionales

La eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 se estudió en un ensayo funcional de cAMP usando ya sea células CHO o HEK-293 que expresaban al receptor GLP-1 humano clonado. Células que expresaban GLP-1 (10,000 células por 0.1 mL) fueron colocadas en placas de 96 pozos en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 10% de suero de bovino fetal y penicilina-estreptomicina. Después de la incubación nocturna de las células, el medio se removió y los compuestos (a concentraciones que variaban de 0.0001 a 100 µM) fueron añadidos a células de monocapa en medio de Dulbecco modificado por Iscove (IMDM), 100 µM de RO 20-1724 PDE inhibidor, 0.1% de BSA, 2% de DMSO en un volumen final de 100 µL, y se incubaron durante 30 minutos a 37°C, 95% de O₂, 5% de CO₂ en una incubadora humidificada. cAMP fue cuantificado usando un sistema de detección de fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo (cAMP dynamic, CIS bio International). GLP-1 produjo curvas de respuesta a dosis de producción de cAMP con valores EC₅₀ que variaban de 0.01 µM-100 µM, variando típicamente de alrededor de 0.02 µM a aproximadamente 10 µM. La activación del receptor fue expresada como porcentaje relativo a la acumulación de cAMP inducida por GLP-1 máxima. La activación de GLP-1 porcentual contra las curvas de respuesta a dosis de concentración de compuesto se generaron al ajustar los datos usando un programa de ajuste de curva de respuesta a dosis sigmoide (GraphPAD Prizm).

La siguiente tabla muestra EC-50 y datos de activación para los compuestos de ejemplo anteriores de la presente invención.

Ejemplo #	EC-50 (nM)	% de activación	Ejemplo #	EC-50 (nM)	% de activación
1	900	15	2	670	7.8
3	na	na	4	3800	20
5	30000	18	6	3600	7.0
7	474	35	8	134	64
9	500	54	10	418	51
11	606	71	12	427	61
13	1210	59	14	450	77
15	145	99.6	16	657	78
17	699	80	18	270	74.7
19	181	69.9	20	417	83.5
21	399	70.3	22	891	73.5
23	1280	65.5	24	1600	53.0

ES 2 567 451 T3

Ejemplo #	EC-50 (nM)	% de activación	Ejemplo #	EC-50 (nM)	% de activación
25	594	12.0	26	1097	14.0
27	nd	Nd	28	398	29.0
29	290	17	30	na	na
31	1000	13.0	32	700	8.3
33	1300	7.0	34	160	31.0
35	1200	16.0	36	660	13.0
37	490	32.0	38	710	32.0
39	130	56.0	40	1200	34.0
41	430	42.0	42	1000	56.0
43	500	34.0	44	1000	25.0
45	1000	18.0	46	1000	22.0
47	1200	29.0	48	895	64.0
49	557	57.0	50	1220	49.0
51	820	30.0	52	810	33.0
53	1040	52.5	54	1078	11.8
55	216	49.4	56	370	40.1
57	570	20.0	58	565	45.0
59	750	52.0	60	1630	62.0
61	850	29.0	62	1000	15.0
63	476	23.0	64	190	36.0
65	220	32.0	66	950	21.0
67	1150	55.0	68	1100	33.0
69	574	51.0	70	988	6.9
71	793	49	72	na	na
73	na	na	74	327	19.0
75	244	20	76	1135	8.12
77	1706	53	78	nd	nd
79	nd	nd	80	66.0	16
81	70.0	25	82	nd	nd
83	710	18	84	920	43
85	2000	55	86	59.3	58
87	64.5	82	88	nd	nd
89	nd	nd	90	1231	43
91	725	39	92	723	30
93	138	31	94	424	41
95	364	49	96	362	8.5
97	38.2	38	98	626	42
99	1000	28			

ES 2 567 451 T3

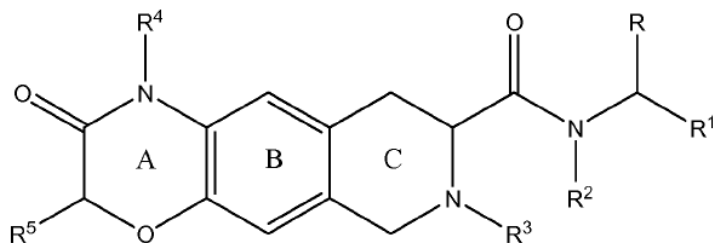
Ejemplo #	EC-50 (nM)	% de activación	Ejemplo #	EC-50 (nM)	% de activación
na : No activo en el ensayo a base de células funcional del Ejemplo 105.					
nd : Sin datos disponibles para este compuesto en el ensayo a base de células funcional del Ejemplo 105..					

La especificidad de los agonistas de GLP-1 para el receptor GLP-1 se confirmó al llevar a cabo el ensayo con células falsas de control de vector que carecían del receptor GLP-1 humano clonado. Todos los compuestos estuvieron libres de acumulación de cAMP en las líneas de células transfectadas en falso.

5

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

5 R es $-(CH_2)_p-G^1-L^1-G^2$, en donde

L^1 se selecciona del grupo que consiste en: un enlace directo, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{16})-$, $-C(O)-$, $-CON(R^{16})-$, $-N(R^{16})C(O)-$, $-N(R^{16})SO_2-$, $-SO_2N(R^{16})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y $-C\equiv C-$, en donde

R^{16} se selecciona del grupo que consiste en: $-hidrógeno$, $-alquilo$, $-arilo$, $-alquilen-arilo$;

10 G^1 se selecciona del grupo que consiste en: alquilenilo, arileno, heteroarileno, arilcicloalquilenilo fusionado, cicloalquilarileno fusionado, cicloalquilheteroarileno fusionado, heterocicliarileno fusionado y heterocicliheteroarileno fusionado, en donde G^1 es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} , en donde

R^{10} es R^b ,

15 G^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-arilo$, $-heteroarilo-$, arilcicloalquilo fusionado, $-cicloalquilarilo$ fusionado, $-cicloalquilheteroarilo$ fusionado, $-heterocicliarilo$ fusionado y $-heterocicliheteroarilo$ fusionado, en donde G^2 es sustituido opcionalmente 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , en donde

R^{11} es R^b ,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en: $-CO_2H$, $-CO_2R^{12}$, en donde

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: $-alquilo$ de C_{1-10} , $-cicloalquilo$ y $-arilo$,

20 en donde R^{12} es sustituido opcionalmente 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-hidrógeno$, $-alquilo$, $-fenilo$, $-cicloalquilo$, $-alquilen-cicloalquilo$, y $-alquilen-fenilo$, en donde los grupos $-alquilo$, $-fenilo$ y $-cicloalquilo$ son sustituidos opcionalmente 1-4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c ;

R^3 se selecciona de R^a ;

25 R^4 se selecciona de R^a ; y

R^5 es $-G^3-L^2-Q^2-L^3-G^4$, en donde

L^2 y L^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: un enlace directo, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{26})-$, $-C(O)-$, $-CON(R^{26})-$, $-N(R^{26})C(O)-$, $-N(R^{26})CON(R^{27})-$, $-N(R^{26})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{26})-$, $-N(R^{26})SO_2-$, $-SO_2N(R^{26})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y $-N(R^{26})SO_2N(R^{27})-$, en donde

30 R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: $-hidrógeno$, $-alquilo$, $-arilo$ y $-alquilen-arilo$, en donde R^{26} y R^{27} son sustituidos opcionalmente 1-4 veces con R^c , o R^{26} y R^{27} se toman junto con los átomos a los

cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 0–2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Q^2 se selecciona del grupo que consiste en: un enlace directo, alquileo de C_{1-10} , alquilenilo de C_{2-10} y alquinileno de C_{2-10} ,

- 5 G^3 se selecciona del grupo que consiste en: –arileno, –cicloalquileo, –heterociclileno, –heteroarileno, –arilcicloalquileo fusionado, –cicloalquilarileno fusionado, –cicloalquilheteroarileno fusionado, –heterociclilarileno fusionado y –heterociclilheteroarileno fusionado, en donde

G^3 es sustituido opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 , en donde R^8 se selecciona de R^b ,

- 10 G^4 se selecciona del grupo que consiste en: –arilo, –cicloalquilo, –heterociclilo, –heteroarilo, –arilcicloalquilo fusionado, –cicloalquilarilo fusionado, –cicloalquilheteroarilo fusionado, –heterociclilarilo fusionado, y –heterociclilheteroarilo fusionado, en donde

G^4 es sustituido opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R^9 , en donde R^9 se selecciona de R^b ,

- 15 los anillos B y C son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^b ;

R^a se selecciona del grupo que consiste en:

- a) –hidrógeno,
- b) $-S(O)_mR^d$,
- 20 c) $-S(O)_2OR^d$,
- d) $-S(O)_mNR^dR^e$,
- e) $-C(O)R^d$,
- f) $-CO_2R^d$,
- g) $-C(O)NR^dR^e$,
- 25 h) –haloalquilo,
- i) –cicloalquilo,
- j) –heterociclilo,
- k) –alquilo de $-C_{1-10}$,
- l) –alquilenilo de C_{2-10} ,
- 30 m) –alquinileno de C_{2-10} ,
- n) –arilo,
- o) –heteroarilo,
- p) –alquilenilo de C_{1-10} –arilo,
- q) –alquinileno de C_{2-10} –arilo,
- 35 r) –alquilenilo de C_{1-10} –heteroarilo,
- s) –alquinileno C_{2-10} –heteroarilo, y
- t) $-C(R^fR^g)_n$ –arilo,

en donde los grupos alquilo, alquilenilo, alquinileno, arilo, heterociclilo, heteroarilo y cicloalquilo son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c ;

R^b se selecciona del grupo que consiste en:

- a) –cicloalquilo,
- b) –ciano,
- c) –OR^d,
- 5 d) –NO₂,
- e) –halógeno,
- f) –S(O)_mR^d,
- g) –SR^d,
- h) –S(O)₂OR^d,
- 10 i) –S(O)_mNR^dR^e,
- j) –NR^dR^e,
- k) –O(CR^fR^g)_nNR^dR^e,
- l) –C(O)R^d,
- m) –CO₂R^d,
- 15 n) –CO₂(CR^fR^g)_nCONR^dR^e,
- o) –OC(O)R^d,
- p) –C(O)NR^dR^e,
- q) –NR^dC(O)R^e,
- r) –OC(O)NR^dR^e,
- 20 s) –NR^dC(O)OR^e,
- t) –NR^dC(O)NR^dR^e,
- u) –CF₃,
- v) –OCF₃,
- w) –haloalquilo,
- 25 x) –haloalcoxi,
- y) –alquilo de C_{1–10},
- z) –alqueno de C_{2–10},
- aa) –alquino de C_{2–10},
- ab) –alqueno C_{1–10}–arilo
- 30 ac) –alqueno de C_{1–10}–heteroarilo, y
- ad) –heteroarilo,

en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y cicloalquilo son sustituidos opcionalmente 1–4 veces con un grupo seleccionado independientemente de R^c;

R^c se selecciona del grupo que consiste en:

- a) –halógeno,
- b) –amino,
- c) –carboxi,
- d) –ciano,
- 5 e) –alquilo de C₁₋₄,
- f) –alquilo de O–C₁₋₄,
- g) –O–CF₃,
- h) –cicloalquilo,
- i) –O–cicloalquilo,
- 10 j) –arilo,
- k) –alquilen C₁₋₄–arilo
- l) –hidroxi,
- m) –CF₃,
- n) –haloalquilo,
- 15 o) –haloalcoxi,
- p) –O–arilo,
- q) –heteroarilo,
- r) –heteroarileno de C₁₋₁₀–alquilo,
- s) –heterociclilo,
- 20 t) –CO₂–alquilo de C₁₋₁₀,
- u) –CO₂–alquilo de C₁₋₁₀–arilo
- v) –arilcicloalquilo fusionado,
- w) –alquinilen–heteroarilo,
- x) –alquilen–arilo,
- 25 y) –alquinilen–arilo,
- z) –nitro,
- aa) –N(H)–C(O)–alquilo de C₁₋₆, y
- bb) –S–alquilo de C₁₋₆,

30 R^d y R^e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alquinilo de C₂₋₁₀, cicloalquilo, –alquilen–cicloalquilo de C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^c; o R^d y R^e junto con los átomos a los cuales 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 sustituidos opcionalmente 1–3 veces con R^c,

35 R^f y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo, –alquilen–cicloalquilo de C₁₋₁₀, –carboxi y arilo, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo son sustituidos opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^c; o R^f y R^g junto con el

carbono al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 0–2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno sustituidos opcionalmente 1–3 veces con R^c;

m es un entero de 1 a 2;

n es un entero de 1 a 10; y

5 p es un entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es –CO₂H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo de C_{1–10}, preferiblemente en donde R² es hidrógeno.

10 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde p es 1.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L¹ es un enlace directo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, R⁵ es –G³–L²–Q²–L³–G⁴, en donde

L² se selecciona del grupo que consiste en: –CH₂–, –O–, –N(R²⁶)– y –C(O)–,

en donde R²⁶ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, –alquilo, –arilo y –alquilen–arilo;

15 L³ es un enlace directo;

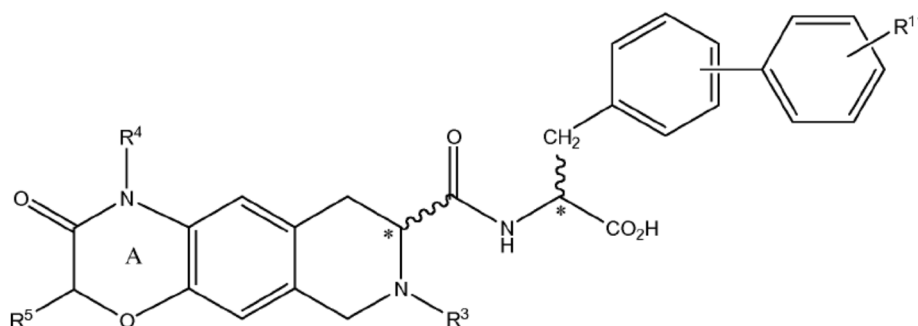
Q² es un grupo alquilen de C_{1–10};

G³ es un grupo fenileno,

en donde G³ es sustituido opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸, en donde R⁸ se selecciona de R^b; y

20 G⁴ se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo, fenilo, piridinilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, G⁴ es sustituido opcionalmente 1–4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹, en donde R⁹ se selecciona de R^b.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I–E)



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1–6}, y –C(O)–alquilo de C_{1–6}.

9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁵ es –G³–L²–Q²–L³–G⁴, en donde

L² es –O–,

30 L³ es un enlace directo;

Q² es un grupo alquilen de C_{1–10};

G³ es un grupo fenileno, y

G⁴ es un grupo fenilo, en donde G⁴ es sustituido 1-4 veces con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁹, en donde R⁹ se selecciona de R^b, y en donde G⁴ es sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 a) -alquilo de C₁₋₆,
 b) -haloalquilo,
 c) -halógeno,
 d) -alcoxi,
 e) -haloalcoxi,
 10 f) -CF₃, y
 g) -O-CF₃.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

éster 4-hidroxi-ciclohexílico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,

- 15 éster 3-hidroxi-ciclopentílico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,

ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(piridin-4-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico,

- 20 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(piridin-3-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico,

ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-((s)-tetrahydro-furan-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico,

ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-((r)-tetrahydro-furan-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico,

- 25 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-[[s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(3-fenil-prop-2-inil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino]-propiónico,

éster isopropílico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,

- 30 éster isobutílico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,

éster 2,2-dimetil-propílico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,

éster tetrahydro-piran-4-ilico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,

- 35 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((s)-6-ciclobutanocarbonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino]-propiónico,

ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-isobutiril-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino]-propiónico,

- 40 ácido (s)-2-((s)-6-bencenosulfonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,

ácido (s)-2-((s)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,

- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-6-ciclopentanocarbonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(piperidin-1-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- 5 éster ciclopropilmetílico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,
- éster (r)-(tetrahidro-furan-3-ilico) de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,
- 10 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(furan-2-carbonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(3-metil-benzoil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(4-fluoro-benzoil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- 15 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(4-metoxi-benzoil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(3-trifluorometil-benzoil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- 20 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-6-ciclohexanocarbonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(naftalen-1-carbonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(naftalen-2-carbonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- 25 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(tiofen-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- éster tert-butílico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,
- 30 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-6-(2-ciclopentil-acetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(tiofen-2-sulfonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- 35 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-dimetilcarbamoil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-2-(((s)-6-bencil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- 40 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(2,4,6-trifluoro-benzoil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(tolueno-2-sulfonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,

- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-metil-bencil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-piridin-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 5 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-tiofen-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-fluoro-bencil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 10 ácido (s)-2-(((s)-6-(2-cloro-bencil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 15 ácido (s)-2-(((s)-6-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-6-(5-ciano-6-metilsulfanil-piridin-2-ilmetil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 20 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(1h-imidazol-2-ilmetil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(1-metil-1h-imidazol-2-ilmetil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-tiazol-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 25 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(piridin-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-nitro-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 30 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(3-nitro-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-2-(((s)-6-(2-ciano-bencil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-6-ciclopropilmetil-3-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 35 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(3-pirimidin-2-il-prop-2-inil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-(3-tiofen-3-il-prop-2-inil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 40 ácido (s)-2-(((s)-6-benzoil-3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-2-(((s)-6-benzoil-3-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-2-(((s)-6-benzoil-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,

- ácido (s)-2-((s)-6-benzoil-3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-2-((s)-6-benzoil-3-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- 5 ácido (s)-2-((s)-6-benzoil-3-[4-(4-metoxi-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- éster ter-butílico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,
- 10 ácido (s)-2-((s)-6-benzoil-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-2-((s)-6-bencil-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(5,6-dicloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-6-(tiofen-2-carbonil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 15 ácido (s)-2-((s)-3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-tiazol-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- éster isopropílico de ácido (s)-7-[(s)-1-carboxii-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,
- 20 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(3-fenil-prop-2-inil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-etil-bencil)-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 25 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(2-isopropil-bencil)-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-indan-2-il-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 30 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-6-ciclopentil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-6-ciclohexil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-6-ciclobutil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 35 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1-fenil-ciclopentilmetil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-etil-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- 40 ácido (s)-2-((s)-6-(carboxii-fenil-metil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-(1-feniletil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico,
- ácido (s)-2-((s)-6-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,

- éster isopropílico de ácido (s)-7-((s)-2-bifenil-4-il-1-carboxii-etilcarbamoil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico,
- ácido (s)-2-((s)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4-piridin-4-il-fenil)-propiónico,
- 5 ácido (s)-2-((s)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-2-((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-piridin-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-metil-bifenil-4-il)-propiónico,
- 10 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3r,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((s)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3s,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((s)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3s,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((r)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- 15 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-((3r,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((r)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-(((3r,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((s)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- 20 ácido (s)-2-(((3r,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((s)-1-fenilpropil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-2-(((3r,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((s)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-2-(((3s,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((s)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- 25 ácido (s)-2-(((3s,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((s)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-2-(((3s,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((s)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico,
- 30 ácido (s)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (r)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3r,7s)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((s)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-propiónico,
- ácido (s)-2-((s)-6-benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propiónico,
- 35 ácido (s)-2-((s)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- ácido (s)-2-((s)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,
- 40 ácido (s)-2-((s)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico, or
- (s)-2-((s)-6-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1h-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil)-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido (S)-2-(((S)-6-Benzoil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido (S)-3-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-6-ciclopentanocarbonil-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es éster ciclopropilmetílico de ácido (S)-7-[(S)-1-Carboxil-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-etilcarbamoil]-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-1,2,3,5,7,8-hexahidro-4-oxa-1,6-diaza-antracen-6-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido (S)-3-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-6-(furan-2-carbonil)-2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((S)-3-[4-(3,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-2-oxo-6-piridin-2-ilmetil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3R,7S)-3-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido (S)-3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-2-(((3S,7S)-3-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-fenil]-1-metil-2-oxo-6-((S)-1-fenil-propil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-antracen-7-carbonil]-amino)-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Una combinación de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y uno o más de otros agentes terapéuticos.
- 25 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una combinación como se define en la reivindicación 18, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
20. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, una combinación como se define en la reivindicación 18, o una composición como se define en la reivindicación 19, para uso como un medicamento.
- 30 21. Un compuesto, combinación o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en la inhibición de la motilidad intestinal, la reducción de la glucosa en sangre en un humano, retrasar o prevenir la progresión de IGT a diabetes Tipo 2, retrasar o prevenir la progresión de la diabetes Tipo 2 que no requiere insulina a la diabetes Tipo 2 que requiere insulina, retrasar o prevenir la diabetes Tipo 1, o la regulación del apetito o el tratamiento de un trastorno de gasto de energía;
- 35 preferiblemente en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de trastornos metabólicos, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, IGT, obesidad, diabetes como consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, hipertensión o complicaciones resultantes de o asociadas con la diabetes.
- 40 22. Un compuesto, combinación o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en el tratamiento y/o prevención de la diabetes tipo 2.
23. Un compuesto, combinación o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en la reducción de glucosa en sangre en un humano.