

00 91985

DE
DE
5N

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00000000000000000000
Fecha: 2000-12-01 15:55:57
Trámite: 118 CATE: 00000000000000000000
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD. ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

JAPON ✓

Departamento o Estado

Ciudad

Kyoto 604-8444

Dirección

38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto-shi, ✓

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO ✓

Dirección

CARRERA 9 No. 93-09, BOGOTA - COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

(VER ANEXO No. 1) ✓

Dirección y Domicilio

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

" NUEVO COMPUESTO HETEROCICLICO, SAL DEL
MISMO Y USO FARMACÉUTICO DEL MISMO " ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI

☒

NO

☐

(33) País

JP

(32) Fecha

3/12/99 ✓

(31) No. Solicitud

345543/1999

JP

27/09/00 ✓

295108/2000

SE REIVINDICA EXPRESAMENTE LA PRIORIDAD DERIVADA DE ESTA SOLICITUD, DE CONFORMIDAD CON EL ART. 4° DEL CONVENIO DE PARÍS, VIGENTE EN LA LEY 178 DEL 28 DE DICIEMBRE DE 1994.

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31 /185

ANEXO No. 1

00-91985

INVENTORES

1. Hiroshi MATSUI

**14-4, Mimatsu 3-chome,
Nara-shi, Nara 631-0074,
JAPAN**

2. Hideo KOBAYASHI

**101, With, 4-1, Uzumasayasui
Yanagidori-cho, Ukyo-ku,
Kyoto-shi, Kyoto 616-8075 JAPAN**

3. Satoru AZUKIZAWA

**303, Berumazon-YS, 128-1,
Kuze Nakakuze-cho 2-chome, Minami-ku,
Kyoto-shi, Kyoto 601-8213 JAPAN**

4. Masayasu KASAI

**201, Virunubu-Yamatokoriyama,
556, Yanagi-cho, Yamatokoriyama-shi,
Nara 639-1134 JAPAN**

5. Akihisa YOSHIMI

**23-1, Jonan-cho 1-chome, Takatsuki-shi,
Osaka 569-0056 JAPAN**

6. Hiroaki SHIRAHASE

**38-35, Imazato Kawahara, Nagaokakyo-shi,
Kyoto 617-0814 JAPAN**

44
4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00091985 00000000 Folios: 156
Fecha (AND): 2000-12-01 15:26:27
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,475
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
MONICA VALENCIA ABONDANO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3109717	3,190,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**" NUEVO COMPUESTO HETEROCÍCLICO, SAL
DEL MISMO Y USO FARMACÉUTICO DEL MISMO "**

PRIORIDAD JAPONESA No. 345543/1999 DE: 3/Dic./1999

PRIORIDAD JAPONESA No. 295108/2000 DE: 27/Sep./2000

**SOLICITADA POR : KYOTO PHARMACEUTICAL
INDUSTRIES, LTD.**

**DOMICILIO : 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-
ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 - JAPAN**

**APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
BOGOTA - COLOMBIA**

6

NUEVO COMPUESTO HETEROCÍCLICO, SAL DEL MISMO Y USO

FARMACÉUTICO DEL MISMO

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un nuevo compuesto heterocíclico
5 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los cuales tiene
acción hipoglicémica, una acción hipolipidémica en la sangre, una acción
de mejoramiento de la resistencia a la insulina y una acción activadora
PPAR (receptor de peroxisoma activado por el proliferador). La presente
invención también se relaciona con una composición farmacéutica que
10 comprende el nuevo compuesto heterocíclico antes mencionado o una sal
del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención
se relaciona con un agente hipoglicémico, una agente hipolipidémico, un
mejorador de resistencia a la insulina, un agente terapéutico para la
diabetes, un agente anti-complicación diabética esto es, un agente
15 terapéutico para la complicación diabética), un mejorador de la
tolerancia a la glucosa, un agente anti-aterosclerosis, un agente anti-
obesidad, un agente anti-inflamatorio, un agente para la profilaxis y
tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR y un agente para la
profilaxis y tratamiento del síndrome X, todos los cuales comprenden el
20 antes mencionado nuevo compuesto heterocíclico o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Como agentes terapéuticos para la diabetes se han empleado compuestos
de biguanida que tienen, como acción principal, una acción inhibidora
25 sobre la absorción de la glucosa vía tracto intestinal y sobre la liberación

7
7

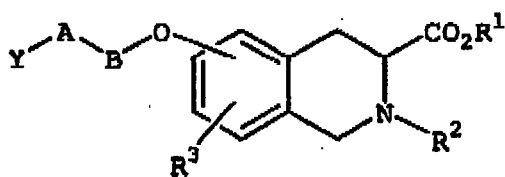
de glucosa desde el hígado, compuestos de sulfonilúrea que tienen una acción aceleradora sobre la secreción de insulina como acción principal, insulina y similares. Sin embargo, los compuestos de biguanida causan acidosis láctica, y los compuestos de sulfonilúrea a veces causan serios problemas de hipoglicemia debido a su fuerte acción hipoglicémica. Por lo tanto, debe ejercerse debido cuidado cuando se usan estos compuestos. En años recientes, ha habido activas investigaciones y desarrollos de una agente terapéutico para la diabetes, que está libre de estos defectos, con la consecuencia de que se han encontrado varios compuestos que tienen una acción mejoradora de la resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina es importante como causa de la diabetes mellitus dependiente de la insulina (NIDDM), junto con un descenso en la secreción de insulina. Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de un agente farmacéutico que mejore la resistencia a la insulina. Varios compuestos de tiazolidina son conocidos como agentes capaces de mejorar la resistencia a la insulina. Como tales compuestos, por ejemplo, la 5-[4-[6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)metoxi]bencil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: troglitazona) está descrita en USP 4572912 y EP139421A, la 5-[[4-[2-(5-etil-piridin-2-il)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona nombre general: pioglitazona) está descrita en EP193256A, y la 5-[[4-[2-[N-metil-N-(piridin-2-il)amino]etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: rosiglitazona) está descrita en EP306228A.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proveer un compuesto que tenga una acción hipoglicémica, una acción hipolipidémica en la sangre, una acción mejoradora de la resistencia a la insulina y una acción activante de PPAR, que tenga una estructura completamente diferente de la de los compuestos convencionales, proveer mediante ello diferentes agentes hipoglicémicos, agentes hipolipidémicos, mejoradores de la resistencia a la insulina, agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para la complicación diabética, un mejorador de la tolerancia a la glucosa, un agente anti-aterosclerosis, un agente anti-obesidad, un agente anti-inflamatorio, un agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR y un agente para la profilaxis y tratamiento del síndrome X, para seleccionar entre ellos para una aplicación deseada.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los presentes inventores han encontrado que un compuesto heterocíclico que tiene la nueva estructura de la fórmula [I]



[I]

en donde

R1 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

R2 es átomo de hidrógeno, alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aril que opcionalmente tiene

5 un sustituyente, arilaquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquinilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquilo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente ó -COR4

10 en donde R4 es átomo de hidrógeno, alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un residuo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente,

R3 es átomo de hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,

15 A es un enlace sencillo o >N-R5

en donde R5 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

B es alquilenio inferior, y

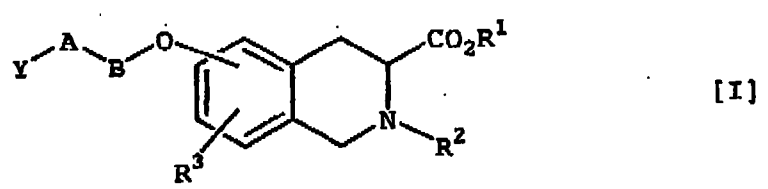
Y es arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un residuo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene un sustituyente

20 y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, tienen una acción hipoglicémica, una acción hipolipidémica en la sangre, una acción mejoradora de la resistencia a la insulina y una acción activadora de PPAR.

De acuerdo a ello, la presente invención provee lo siguiente.

25 [1] Un compuesto heterocíclico de la fórmula [I]

5



10

- R1 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,
- R2 es átomo de hidrógeno, alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aril que opcionalmente tiene un sustituyente, arilaquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquinilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquilo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente ó -COR4
- en donde R4 es átomo de hidrógeno, alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un residuo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente,
- R3 es átomo de hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,
- A es un enlace sencillo o >N-R5

11

en donde R5 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

B es alquilenos inferior, y

Y es arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un residuo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene un sustituyente

5 (en lo sucesivo denominado como compuesto heterocíclico [I] y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] El compuesto heterocíclico de la antes mencionada [1] en donde, en la fórmula [I],

R1 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

10 R2 es átomo de hidrógeno, alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilaquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, ó -COR4 en donde R4 es átomo de hidrógeno, alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilo que opcionalmente tiene un
15 sustituyente, O arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente,

R3 es átomo de hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,

A es un enlace sencillo ó >N-R5 en donde R5 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

B es alquilenos inferior, y

20 Y es arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un residuo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene un sustituyente y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[3] El compuesto heterocíclico del antes mencionado [1] en donde, en la fórmula [I],

25 R1 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

R2 es átomo de hidrógeno, alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aril que opcionalmente tiene un sustituyente, arilaquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, ó –COR4 en donde R4 es alquilo, alquenilo o arilo,

5 R3 es átomo de hidrógeno o alcoxi inferior,

A es un enlace sencillo o >N-R5 en donde R5 es alquilo inferior,

B es alquileno inferior, y

Y es arilo o un residuo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene un sustituyente,

10 y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

[4] El compuesto heterocíclico del antes mencionado [1] en donde, en la fórmula [I],

R1 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

15 R2 es átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente ó –COR4 en donde R4 es alquilo o arilo,

R3 es átomo de hidrógeno,

A es un enlace sencillo ó >N-R5 en donde R5 es alquilo inferior,

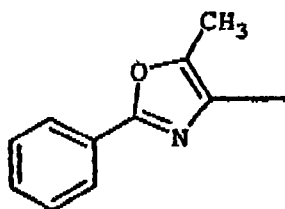
B es alquileno inferior, y

20 Y es un residuo heterocíclico aromático que tiene opcionalmente un sustituyente,

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[5] El compuesto heterocíclico del antes mencionado [1] en donde, en la fórmula [I],

25 Y-A- es



5

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[9] El compuesto heterocíclico del antes mencionado [1] en donde el compuesto heterocíclico de la fórmula [I] es cualquiera de los siguientes

10 compuestos (1) a (67):

(1) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

15 (3) ácido 2-acetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

(4) ácido 2-metil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

(5) ácido 2-hexanoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
20 tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

(6) ácido 2-hexil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

(7) ácido 2-isobutil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

- 17
- (8) ácido 2-ciclohexilmetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (9) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(3-fenilpropil)-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (10) ácido 2-benzoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (11) ácido 7-[2-(N-metil-N-(piridin-2-il)amino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 10 (12) ácido 7-[2-(5-etil-N-(piridin-2-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (13) ácido 7-[2-(indolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-
carboxílico,
- (14) etil 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato,
- 15 (15) metil 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato,
- (16) ácido 2-(4-metoxibencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (17) etil 2-(4-metoxibencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
20 1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato,
- (18) ácido 2-(4-metilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (19) etil 2-(4-metilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato,

- (20) ácido 2-bencil-7-[2-(6-carboxiindolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (21) ácido 2-(4-fluorobencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (22) ácido 2-(2,2-dimetilpropionil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-
il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (23) ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (24) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-tert-butiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
10 tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (25) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-(tiofen-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (26) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-isopropiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 15 (27) ácido 2-butil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (28) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-(2-metilpropenil)oxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (29) ácido 2-bencil-7-[2-[3-(3-butenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-
20 tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (30) ácido 2-alil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (31) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico, ácido 2-(2-butenil)-7-[2-(5-metil-2-

- feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-
carboxílico,
- (32) ácido 2-bencil-7-[(indolin-3-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (33) ácido 2-(3-butenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (34) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-pentanoil-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (35) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-pentenoil)-
10 1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (36) ácido 2-(3-metil-2-butenoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (37) ácido 2-(3,3-dimetilbutiril)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 15 (38) ácido 2-bencil-7-metoxi-6-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (39) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-piridin-2-ilmetil)-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (40) ácido 2-bencil-7-(3-metil-3-fenilbutoxi)-1,2,3,4-tetrahidro
20 isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (41) ácido 2-bencil-7-(3,3-dimetil-4-fenilbutoxi)-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (42) ácido 2-bencil-7-(2-isopropilbenzoxazol-6-il)metoxi-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

- 20
20
- (43) ácido 2-bencil-7-(2-tert-butililbenzoxazol-6-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (44) ácido 2-bencil-7-(2-tert-butililbenzoxazol-5-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (45) ácido 7-(2-tert-butililbenzoxazol-6-il)metoxi-2-(2,2-dimetilpropil)-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (46) ácido 2-bencil-7-(2-isopropilbenzoxazol-5-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (47) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 10 (48) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-[(piridin-2-il)carbonil]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (49) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 15 (50) ácido 2-bencil-7-[2-(2-ciclopropil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (51) ácido 2-(3-metil-2-butenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (52) ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-tert-butiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 20 (53) ácido 2-bencil-7-[2-(1-butenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (54) ácido 2-bencil-7-[2-(2,2-dimetilpropil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

- (55) 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (56) ácido 7-(benzofran-2-ilmetoxi)-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (57) ácido 2-isobutiril-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (58) ácido 7-[2-(benzofran-2-il)etoxi]-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 10 (59) ácido 7-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-hexanoil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (60) ácido 2-carboximetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (61) ácido 2-[3-metoxycarbonil)propionil]-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 15 a. ácido 2-[3-etoxycarbonil)propionil]-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (62) ácido 2-[3-(etoxycarbonil)propil]-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (63) ácido 2-bencil-6-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 20 (64) ácido 2-(3-acetilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (65) ácido 2-(2-acetilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(66) ácido 2-bencil-7-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

y una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

5 [10] El compuesto heterocíclico del antes mencionado [9] en donde el compuesto heterocíclico de la fórmula [II] es cualquiera de los antes mencionados compuestos (1) a (47),

y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 [11] El compuesto heterocíclico del antes mencionado [9] en donde el compuesto heterocíclico de la fórmula [I] es cualquiera de los antes mencionados compuestos (1) a (21),

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[12] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico de cualquiera de los antes mencionados [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [13] Una composición farmacéutico que comprende el compuesto heterocíclico de cualquiera de los antes mencionados [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo consistente de un agente hipoglicémico, un agente hipolipidémico, un mejorador de la resistencia a la insulina, un agente terapéutico para
20 la diabetes, un agente terapéutico para la complicación diabética, un mejorador de la tolerancia a la glucosa, un agente anti-aterosclerosis, un agente anti-obesidad, un agente anti-inflamatorio, un agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR y un agente para la profilaxis y tratamiento del síndrome X.

[14] Un agente hipoglicémico que comprende el compuesto heterocíclico de cualquiera de los antes mencionados [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [15] Un agente hipolipidémico que comprende el compuesto heterocíclico de cualquiera de los antes mencionados [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[16] Un mejorador de la resistencia a la insulina que comprende el compuesto heterocíclico de cualquiera de los antes mencionados [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

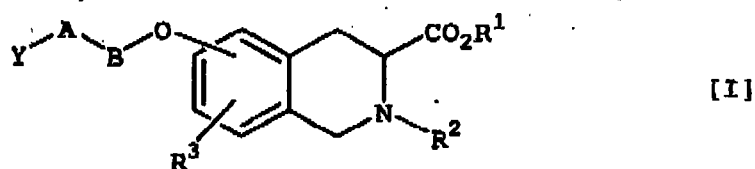
10 [17] Un agente terapéutico para la complicación diabética, que comprende el compuesto heterocíclico de cualquiera de los antes mencionados [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [18] Un agente terapéutico para la diabetes, que comprende el compuesto heterocíclico de cualquiera de los antes mencionados [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El nuevo compuesto heterocíclico de la fórmula [I]

20



25

en donde

R1 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

R2 es átomo de hidrógeno, alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aril que opcionalmente tiene

5 un sustituyente, arilaquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquinilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquilo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente ó -COR4

en donde R4 es átomo de hidrógeno, alquilo que opcionalmente tiene un
10 sustituyente, arilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un residuo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente,

R3 es átomo de hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,

15 A es un enlace sencillo ó >N-R5

en donde R5 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

B es alquilenio inferior, y

Y es arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un residuo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene un sustituyente

20 y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, tienen una acción hipoglicémica, una acción hipolipidémica en la sangre, una acción mejoradora de la resistencia a la insulina y una acción activadora de PPAR.

El alcoxycarbonilo en la presente invención tiene preferiblemente 2 a 5
25 átomos de carbono. Ejemplos de ello incluyen metoxycarbonilo,

etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo y similares.

El alquilo inferior en R1, R3 y R5 es preferiblemente un alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

5 ejemplificado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares, preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo.

El alcoxi inferior en R3 es preferiblemente un alcoxi de cadena recta o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, ejemplificado

10 por metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi y similares, preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

El "alquenilo" en el alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente en R2 y R4 es preferiblemente un alquenilo de cadena recta o cadena

15 ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, ejemplificado por vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, alilo, 2-metil-1-propenilo,

1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-

hexenilo, 5-hexenilo y similares, preferiblemente alilo, 2-butenilo, 3-

20 butenilo, 4-pentenilo, 2-propenilo y 2-metil-1-propenilo. Como sustituyente, se ejemplifican el alcoxi inferior (como se definió para el

alcoxi inferior en R3), hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, átomo de halógeno (átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y átomo de

25 flúor), nitro, amino y similares. Cuando el alquenilo en R2 ó R4 es sustituido, el número del sustituyente es preferiblemente 1 ó 2.

El "alquinilo" en el alquinilo que opcionalmente tiene un sustituyente en R2 es preferiblemente un alquinilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, ejemplificado por etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-metil-2-propinil y similares, preferiblemente etinil y 2-propinil. Como sustituyente, se ejemplifica un alcoxi inferior como se definió para el alcoxi inferior en R3), hidroxil, carboxil, alcoxycarbonilo, átomo de halógeno (átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y átomo de flúor), nitro, amino y similares. Cuando el alquinilo en R2 es sustituido, el número del sustituyente es preferiblemente 1 ó 2.

- 10 El "alquilo" en el alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente en R2 y R4 es preferiblemente un alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, ejemplificado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares, preferiblemente metilo, etilo, isobutilo, propilo, hexilo, pentilo e isopropilo. Como sustituyente, se ejemplifican alcoxi inferior (como se definió para alcoxi inferior en R3), hidroxil, carboxil, alcoxycarbonilo, átomo de halógeno (átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y átomo de flúor), nitro, amino y similares. Cuando el alquilo en R2 es sustituido, el número del sustituyente es preferiblemente 1 ó 2.

El cicloalquilo en R2 es preferiblemente cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, ejemplificado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El cicloalquilalquilo en R2 es aquel en donde la unidad estructural cicloalquilo es preferiblemente un cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y la unidad estructural alquilo es preferiblemente un alquilo de cadena recta o cadena ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de ello son ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo, 2-ciclooctiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 3-ciclobutilpropilo, 3-ciclopentilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, 3-cicloheptilpropilo, 3-ciclooctilpropilo, 1-ciclohexiletilo, 1-ciclohexilpropilo, 2-ciclohexilpropilo y similares, preferiblemente ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, cilopentilmetilo y 2-ciclopentiletilo.

El "arilo" en el arilo que opcionalmente tiene un sustituyente en R2, R4 y Y es ejemplificado por fenilo, naftilo y similares. Como sustituyente, se ejemplifica un alquilo inferior (como se definió para alquilo inferior en R1, R3 y R5), alcoxi inferior (como se definió para alcoxi inferior en R3), hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, átomo de halógeno (átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y átomo de flúor), nitro, amino, acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, propanoilo, etc.) y similares. Cuando el arilo en Y está sustituido, el número del sustituyente es preferiblemente 1 ó 2.

El "arilaquilo" que opcionalmente tiene un sustituyente en R2 y R4 se ejemplifica con aquel en donde la unidad estructural arilo es preferiblemente fenilo, naftilo y similares, y la unidad estructural alquilo es preferiblemente un alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de arilalquilo son bencilo, 1-

naftilmetilo, 2-naftilmetilo,, 2-feniletilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo, 3-fenilpropilo, 3-(1-naftil)propilo, 3-(2-naftil)propilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo, 1-(1-naftil)etilo, 1-(2-naftil)etilo, 1-(1-naftil)propilo, 1-(2-naftil)propilo, 2-(1-naftil)propilo, 2(2-naftil)propilo y similares,

5 preferiblemente bencilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo.

Como sustituyente, se ejemplifica el alquilo inferior (como se definió el alquilo inferior en R1, R3 y R5), alcoxi inferior (como se definió para el alcoxi inferior en R3), hidroxilo, carboxi, alcóxicarbonilo, átomo de halógeno (átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y átomo de flúor), nitro, amino, acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, propanoilo, etc.) y similares, preferiblemente alquilo inferior, alcoxi inferior, átomo de halógeno y acilo. Cuando el arilalquilo en Y está sustituido, el número del sustituyente es preferiblemente 1 ó 2.

El "heterociclo aromático" en el residuo heterocíclico aromático que tiene un sustituyente en Y es preferiblemente un heterociclo monocíclico o un heterociclo condensado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre. El heterociclo condensado en la presente invención tiene dos anillos y comprende tener un heteroátomo en ambos anillos. El heterociclo monocíclico preferible incluye un anillo de 5 ó 6 miembros. El anillo sin un heteroátomo, que constituye el heterociclo condensado, es preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros. Ejemplos del residuo heterocíclico aromático son residuos heterocíclicos monocíclicos, tales como furilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo y similares, y un

residuo heterocíclico condensado, tal como indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, furo[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, naftiridinilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, y similares, dándose preferencia a piridilo, oxazolilo, indolinilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolilo y benzofuranilo. Como el sustituyente, se ejemplifica el alquilo inferior (como se definió el alquilo inferior en R1, R3 y R5), alcoxi inferior (como se definió alcoxi inferior en R3), hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, átomo de halógeno (átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y átomo de flúor)nitro, amino, arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo y similares), residuo heterocíclico (por ejemplo, tienilo, piridilo, furilo y similares), alquenilo (como se definió alquenilo en R2 y R4), cicloalquilo por ejemplo, ciclopropilo, etc.) y similares, preferiblemente arilo, alquilo inferior, carboxi, residuo heterocíclico, alquenilo y cicloalquilo. Cuando el residuo aromático heterocíclico en Y es sustituido, el número del sustituyente es preferiblemente 1 ó 2.

El alquilenos inferior en B es preferiblemente un alquilenos de cadena recta o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, ejemplificado por metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 2-etiltrimetileno, 1-metiltetrametileno, 2-metiltetrametileno, 3-metiltetrametileno, 3,3-dimetiltrimetileno, 3,3-dimetiltetrametileno y similares, preferiblemente etileno, trimetileno y tetrametileno.

La unidad estructural heterocíclica en el alquilo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente en R2 es como se definió para el residuo aromático heterocíclico en el residuo aromático heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente en Y. Como en la unidad estructural

5 alquilo se ejemplifica un alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del alquilo heterocíclico son 1-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo; 1-(1-piridil)etilo, 1-(2-piridil)etilo, 1-(3-piridil)etilo, 1-(4-piridil)etilo, 2-(1-piridil)etilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 2-(4-

10 piridil)etilo; 1-(1-piridil)propilo, 1-(2-piridil)propilo, 1-(3-piridil)propilo, 1-(4-piridil)propilo, 2-(1-piridil)propilo, 2-(2-piridil)propilo, 2-(3-piridil)propilo, 2-(4-piridil)propilo, 3-(1-piridil)propilo, 3-(2-piridil)propilo, 3-(3-piridil)propilo, 3-(4-piridil)propilo; 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo; 1-(2-tienil)etilo, 1-(3-tienil)etilo, 2-(2-tienil)etilo, 2-(3-tienil)etilo, 1-(2-

15 tienil)propilo, 1-(3-tienil)propilo, 2-(2-tienil)propilo, 2-(3-tienil)propilo, 3-(2-tienil)propilo, 3-(3-tienil)propilo; y similares. El alquilo heterocíclico puede estar sustituido en la unidad estructural heterocíclica. Como el sustituyente, se ejemplifica un alquilo inferior (como se definió alquilo inferior en R1, R3 y R5), alcoxi inferior (como se definió para alcoxi

20 inferior en R3 anteriormente), hidroxil, carboxil, alcóxycarbonilo, átomo de halógeno átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y átomo de flúor), nitro, amino y similares. Cuando la unidad estructural heterocíclica está sustituida, el número del sustituyente es preferiblemente 1 ó 2.

El compuesto heterocíclico [1] y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se ejemplifican preferiblemente como sigue.

Un compuesto heterocíclico de la antes mencionada fórmula [I], en donde

(1) R1 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

5 R2 es átomo de hidrógeno, alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, ó -COR4 en donde R4 es átomo de hidrógeno, alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilo que opcionalmente tiene un
10 sustituyente, o arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente,

R3 es átomo de hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,

A es un enlace sencillo o >N-R5 en donde R5 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

B es alquilenio inferior, y

15 Y es arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un residuo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene un sustituyente

(2) R1 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

R2 es átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo heterocíclico ó -COR4 en donde R4 es
20 alquilo, alquenilo o arilo,

R3 es átomo de hidrógeno o alcoxi inferior,

A es un enlace sencillo ó >N-R5 en donde R5 es alquilo inferior,

B es alquilenio inferior, y

Y es arilo o un residuo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene
25 un sustituyente, o

(3) R1 es átomo de hidrógeno o alquilo inferior,

R2 es átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, ó -COR4 en donde R4 es alquilo o arilo,

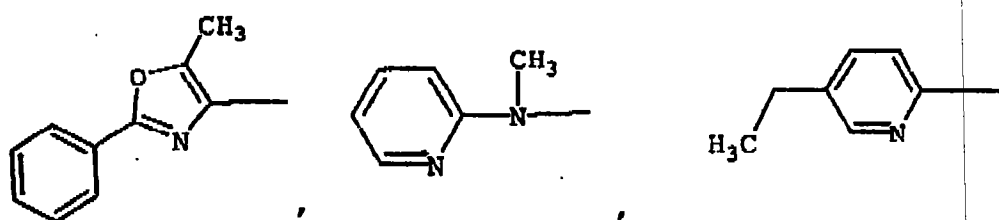
5 R3 es átomo de hidrógeno,

A es un enlace sencillo o >N-R5 en donde R5 es alquilo inferior,

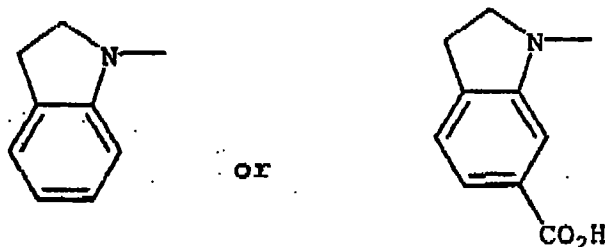
B es alquilenos inferior, y

Y es un residuo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene un sustituyente,

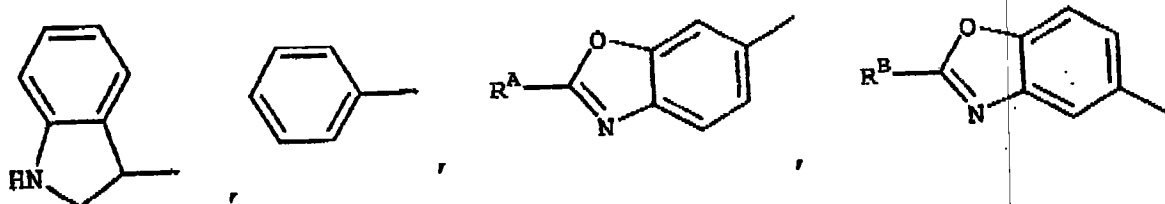
10 En la fórmula [I], Y-A- es preferiblemente



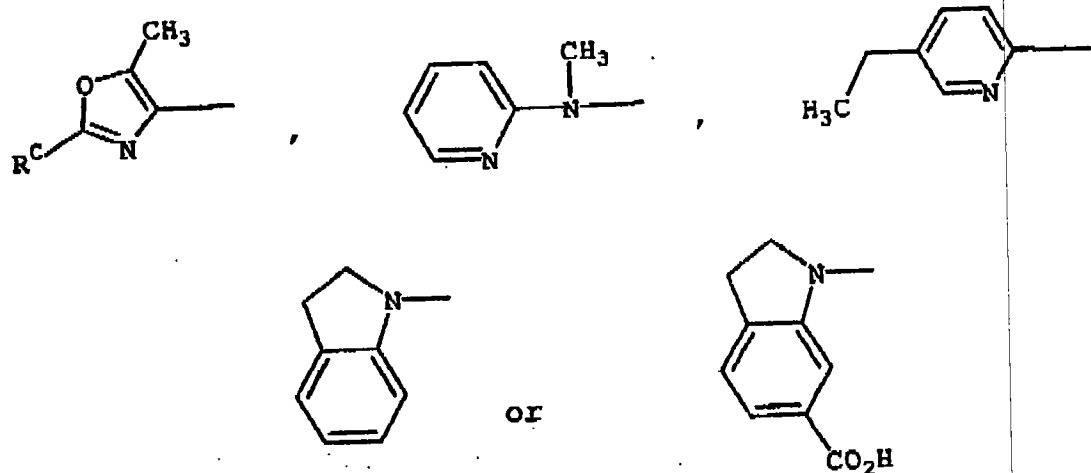
15



20

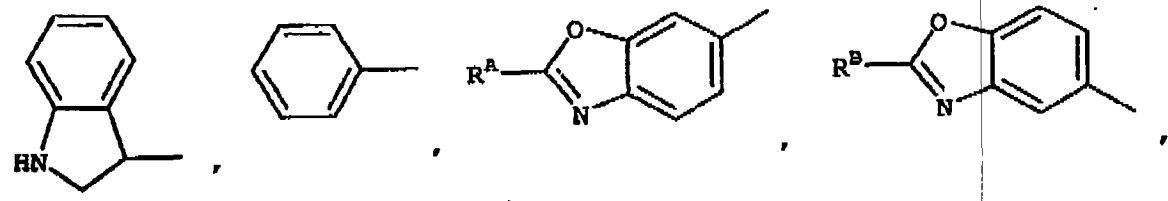


25

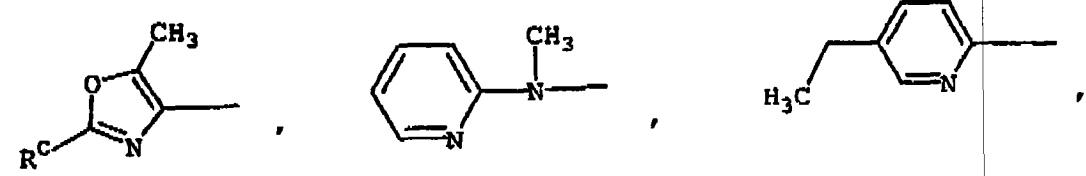


en donde RA es isopropilo o tert-butilo,
 RB es isopropilo o tert-butilo, y
 RC es isopropilo, tert-butilo, fenilo, tiofen-1-il, 2-metilpropenil o 3-butenil; o

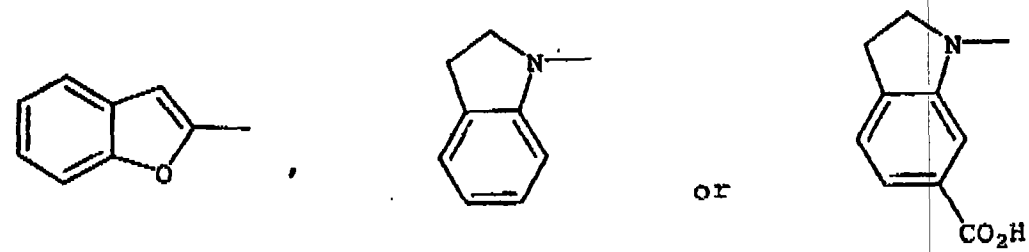
5



10

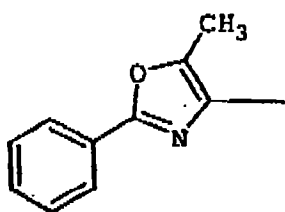


15



en donde RA es isopropilo o tert-butilo,
 RB es isopropilo o terapéutico-butilo,
 RC es isopropilo, tert-butilo, fenilo, tiofen-2-il, 2-metilpropenilo, 3-butenilo, ciclopropilo, 1-butenilo ó 2,2-dimetilpropilo, dándose preferencia particular a

25



5 Ejemplos preferibles del compuesto heterocíclico [I] y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo son

- (1) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 10 (2) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (3) ácido 2-acetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (4) ácido 2-metil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 15 (5) ácido 2-hexanoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (6) ácido 2-hexil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (7) ácido 2-isobutil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 20 (8) ácido 2-ciclohexilmetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (9) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(3-fenilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

- (10) ácido 2-benzoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (11) ácido 7-[2-(N-metil-N-(piridin-2-il)amino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (12) ácido 7-[2-(5-etil-N-(piridin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (13) ácido 7-[2-(indolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (14) etil 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato,
- 10 (15) metil 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato,
- (16) ácido 2-(4-metoxibencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 15 (17) etil 2-(4-metoxibencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato,
- (18) ácido 2-(4-metilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (19) etil 2-(4-metilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato,
- 20 (20) ácido 2-bencil-7-[2-(6-carboxiindolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (21) ácido 2-(4-fluorobencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

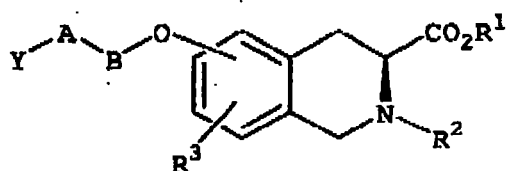
- (22) ácido 2-(2,2-dimetilpropionil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (23) ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (24) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-tert-butiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (25) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-(tiofen-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (26) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-isopropiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 10 (27) ácido 2-butil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (28) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-(2-metilpropenil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 15 (29) ácido 2-bencil-7-[2-[3-(3-butenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (30) ácido 2-alil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (31) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 20 (32) ácido 2-(2-butenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (33) ácido 2-bencil-7-[(indolin-3-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

- (34) ácido 2-(3-butenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (35) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-pentanoil-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (36) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-pentenoil)-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (37) ácido 2-(3-metil-2-butenoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-
il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (38) ácido 2-(3,3-dimetilbutiril)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-
10 il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (39) ácido 2-bencil-7-metoxi-6-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (40) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-piridin-2-
ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 15 (41) ácido 2-bencil-7-(3-metil-3-fenilbutoxi)-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (42) ácido 2-bencil-7-(3,3-dimetil-4-fenilbutoxi)-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (43) ácido 2-bencil-7-(2-isopropilbenzoxazol-6-il)metoxi-1,2,3,4-
20 tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (44) ácido 2-bencil-7-(2-tert-butililbenzoxazol-6-il)metoxi-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (45) ácido 2-bencil-7-(2-tert-butililbenzoxazol-5-il)metoxi-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

- (46) ácido 7-(2-tert-butililbenzoxazol-6-il)metoxi-2-(2,2-dimetilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (47) ácido 2-bencil-7-(2-isopropilbenzoxazol-5-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (48) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (49) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-[(piridin-2-il)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (50) ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 10 (51) ácido 2-bencil-7-[2-(2-ciclopropil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (52) ácido 2-(3-metil-2-butenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 15 (53) ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-tert-butiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (54) ácido 2-bencil-7-[2-(1-butenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (55) ácido 2-bencil-7-[2-(2,2-dimetilpropil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 20 (56) 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (57) ácido 7-(benzofran-2-ilmetoxi)-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

- (58) ácido 2-isobutiril-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (59) ácido 7-[2-(benzofran-2-il)etoxi]-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- 5 (60) ácido 7-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-hexanoil-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (61) ácido 2-carboximetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (62) ácido 2-[3-metoxycarbonil]propionil]-7-[2-(5-metil-2-
10 feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-
carboxílico,
- (63) ácido 2-[3-(etoxicarbonil)propil]-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-
il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (64) ácido 2-bencil-6-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
15 tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (65) ácido 2-(3-acetilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (66) ácido 2-(2-acetilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico, y
- 20 (67) ácido 2-bencil-7-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

Dado que el compuesto heterocíclico [I] tiene un carbono asimétrico en la posición 3 de anillo 1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina, incluye varios isómeros. La configuración más preferible es



5

en donde R¹, R², R³, Y, A y B son como se definió anteriormente.

10

El compuesto heterocíclico [I] puede ser convertido en una sal farmacéuticamente aceptable cuando sea necesario.

Cuando el compuesto heterocíclico [I] tiene un grupo básico, puede formarse una sal de adición ácida. El ácido usado para formar la sal de adición ácida no está sujeta a ninguna limitación en particular en tanto pueda formar una sal con una unidad estructural básica y es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

20

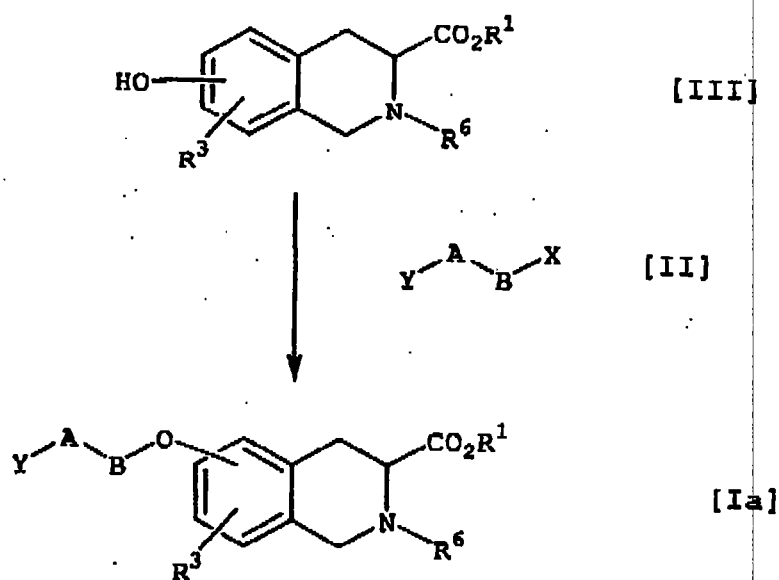
Cuando el compuesto heterocíclico [I] tiene un grupo ácido (por ejemplo, grupo carboxilo), puede formarse una sal de un metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y similares), una sal de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio

25

41
41
y similares) o una sal de una base orgánica (por ejemplo, sal de trietilamina, sal de diciclohexilamina, sal de piridina y similares).

El compuesto heterocíclico [I] y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser sintetizados de acuerdo con cualquiera de los siguientes Métodos de Producción.

Método de Producción 1



20 en donde R1, R3, A, B y Y son como se definió antes, R6 es átomo de hidrógeno, un alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo que opcionalmente tiene un sustituyente, arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquinilo que

25 opcionalmente tiene un sustituyente, alquilo heterocíclico que

opcionalmente tiene un sustituyente, -COR₄ (R₄ se define como antes) o un grupo protector de amino, y X es hidroxí, átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo), o un grupo saliente tal como alcanosulfoniloxi (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, propanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, y similares), arilsulfoniloxi (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, tolilsulfoniloxi y similares), y similares.

En el Método de Producción 1, el compuesto de la fórmula [Ia] es sintetizado por la reacción del compuesto de la fórmula [II] (en lo sucesivo denominado como compuesto [II]) y el compuesto de la fórmula [III] (en lo sucesivo denominado compuesto [III]).

El "alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente" "cicloalquilo", "cicloalquilalquilo" "arilo que opcionalmente tiene un sustituyente", "alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente", "alquinilo que opcionalmente tiene un sustituyente" y "alquilo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente" en R₆ son como se definió para R₂.

Ejemplos del grupo protector de amino en R₆ son formilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, difenilmetiloxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, metoximetiloxicarbonilo, trimetilsililo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-metilsulfoniletiloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo en lo sucesivo denominado Boc), tritilo y similares.

Método de Producción 1-a: Cuando X es hidroxí, el Método de Producción 1 comprende una reacción de deshidratación tal como la reacción de Mitsunobu (Reagents for Organic Síntesis, Fisher & Fisher, Vol.6, 645). La reacción se lleva a cabo en general en un

5 solvente con un compuesto azo y fosfina. Como compuesto azo, se ejemplifican di(C1-C4 alquilo) azodicarboxilato (por ejemplo, dietil azodicarboxilato y similares), azodicarboxamida (por ejemplo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina y similares) y similares. Como fosfina, se ejemplifican triarilfosfina (por ejemplo, trifenilfosfina y similares),

10 tri(C1-C4 alquil)fosfina (por ejemplo, tributilfosfina y similares), y similares.

Como solvente usado en el Método de Producción 1-a, se ejemplifican dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo,

15 N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, una mezcla de los mismos y similares, pero el solvente no está limitado en cuanto no influencia adversamente la reacción.

La cantidad de compuesto [II] usada en el Método de Producción 1-a no está sujeta a limitación alguna en particular. Se usa en una

20 proporción de generalmente 1-5 mol, preferiblemente 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [III]. El compuesto azo y la fosfina se usan respectivamente en una proporción de generalmente 1-3 mol, preferiblemente 1-1.5 mol, por 1 mol del compuesto [III].

Mientras que las condiciones de reacción tales como la temperatura

25 de reacción y el tiempo de reacción en el Método de Producción 1-a

varían dependiendo del reactivo, el solvente y similares que se usen en esta reacción, la reacción generalmente procede a una temperatura desde -30°C a 50°C por 30 minutos hasta varias docenas de horas.

Método de Producción 1-b: Cuando X es átomo de halógeno o un

5 grupo saliente tal como alcanosulfoniloxi (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, propanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, tolilsulfoniloxi y similares), y similares, el Método de Producción 1-b se lleva acabo en un solvente similar al usado en el

10 Método de Producción 1-a y en presencia de una base.

La base usada en el Método de Producción 1-b se ejemplifica por, pero no se limita a, una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio y

15 similares), hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), un compuesto de hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y similares) y similares, una base orgánica tal como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio,

20 tert-butóxido de potasio y similares), aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y similares), y similares.

La cantidad del compuesto [II] usada en el Método de Producción 1-b no está sujeta a ninguna limitación particular. Se usa en una proporción de generalmente 1-5 mol, preferiblemente de 1-3 mol, por

25 mol de compuesto [III]. La base se usa en una proporción de

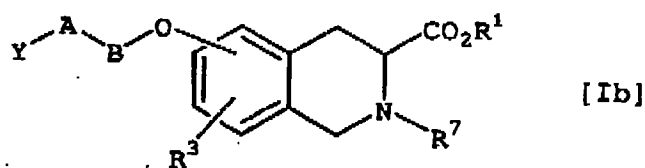
generalmente 1-5 mol, preferiblemente de 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [III].

Mientras que las condiciones de reacción tales como la temperatura de reacción y el tiempo de reacción en el Método de Producción 1-b varían dependiendo del reactivo, el solvente y similares que se usen en esta reacción, la reacción generalmente procede a una temperatura desde -30°C a 50°C por 30 minutos hasta varias docenas de horas.

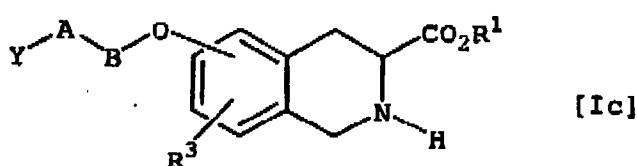
En el Método de Producción 1, R1 del compuesto [III] es preferiblemente alquilo inferior. En este caso, se obtiene el compuesto [Ia] en donde R1 es alquilo inferior, y este compuesto puede llevar al compuesto [Ia] en donde R1 es átomo de hidrógeno, por hidrólisis de acuerdo un método conocido *per se*.

En el Método de Producción 1, cuando R6 del compuesto [III] es un grupo protector de amino, se obtiene el compuesto [Ia] en donde R6 es el grupo protector de amino. Este compuesto puede llevar al compuesto [Ia] en donde r6 es átomo de hidrógeno, por desprotección de acuerdo a un método conocido *per se*.

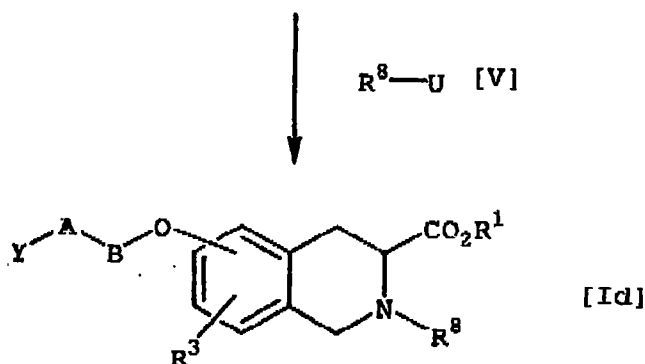
Método de Producción 2



5



10



15

en donde R1, R3 A, B y Y son como se definió antes, R7 es un grupo protector de amino, R8 es alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo que opcionalmente tiene un sustituyente, aralquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquinilo que opcionalmente tiene un sustituyente, o alquilo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente, y U es átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), o un grupo saliente tal como alcanosulfonilo (por ejemplo,

metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, propanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, tolilsulfoniloxi y similares), y similares.

5 En el Método de Producción 2, el grupo protector de amino R7 de un compuesto de la fórmula [Ib] (también denominado compuesto [Ib]), se elimina por un método conocido per se para dar un compuesto de fórmula [Ic] (también conocido como compuesto [Ic]), que se hace reaccionar entonces con un compuesto de fórmula (V) (también conocido como compuesto [V]) para dar un compuesto de fórmula [Id] (también conocido como compuesto [Id]).

10 El "alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente", "cicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "arilo que opcionalmente tiene un sustituyente", "arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente", "alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente", "alquinilo que opcionalmente tiene un sustituyente" y "alquilo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente" en R8 son como se definieron para R2.

15 El grupo protector de amino en R7 es como se definió para R6.

20 En el Método de Producción 2, el compuesto [Ic] se hace reaccionar con el compuesto [V] en un solvente inerte a la reacción, tal como el dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, una mezcla de los mismos y similares, en presencia de una base, para dar el compuesto [Id].

Con respecto al Método de Producción 2, la base usada para la reacción del compuesto [Ic] y el compuesto [V] es ejemplificada, pero ni limitada a, una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio y similares), hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio hidróxido de potasio y similares), compuesto de hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio y similares), y una base orgánica tal como alcóxido de un metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio) y aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y similares).

La cantidad del compuesto [V] usada en el Método de Producción 2 es generalmente 1-5 mol, preferiblemente de 1-3 mol, por mol de compuesto [Ic]. La base se usa en una proporción de generalmente 1-5 mol, preferiblemente de 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [Ic].

Mientras que las condiciones de reacción tales como la temperatura de reacción y el tiempo de reacción del compuesto [Ic] en el Método de Producción 2 varían dependiendo del reactivo, el solvente y similares que se usen en esta reacción, la reacción generalmente procede a una temperatura desde -30°C a 150°C por 30 minutos hasta dos docenas de horas.

En el Método de Producción 2, R1 del compuesto [Ib] es preferiblemente alquilo inferior. En este caso, se obtiene el compuesto [Id] en donde R1 es alquilo inferior, y este compuesto puede llevar al

en donde R1, R3, R4, A, B y Y son como se definió anteriormente.

En el Método de Producción 3, un compuesto de fórmula [Ie] (en adelante denominado compuesto [Ie]) es sintetizado haciendo reaccionar el compuesto [Ic] y un compuesto de la fórmula [VI] (en adelante llamado con [VI]).

En el Método de Producción 3, el compuesto [VI] puede ser usado en forma de un ácido libre, o en la forma de una sal (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de trietilamina, sal de piridina y similares) o como un derivado reactivo (por ejemplo, haluro de ácido tal como cloruro de ácido, bromuro de ácido: anhídrido de ácido: anhídrido mixto de ácido con ácido fosfórico sustituido tal como fosfato de dialquilo, y carbonato de alquilo tal como carbonato de monoetilo; amida reactiva que es amida con imidazol y similares; éster tal como cianometil éster y 4-nitrofeniléster), y similares.

En el Método de Producción 3, cuando el compuesto [VI] se usa en la forma de un ácido libre o una sal, esta reacción se lleva preferiblemente a cabo en la presencia de un agente de condensación.

Como agente de condensación, se ejemplifican un agente deshidratante tal como un compuesto de carbodiimida (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida y similares), compuesto de azolida (por ejemplo, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tionildiimidazol y similares), y similares. El agente de condensación se usa en una

cantidad de 1-5 mol, preferiblemente 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [Ic]. Se considera que, cuando se usa un agente de condensación, el compuesto [VI] se convierte en un derivado reactivo y procede con la reacción.

5 El Método de Producción 3 se lleva generalmente a cabo en un solvente inerte a la reacción. Como solvente, se ejemplifican acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo,, benceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina, agua y un solvente mixto de los mismos.

10 En el Método de Producción 3, puede usarse una base tal como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y carbonato de potasio. Cuando se usa la base, se usa en una proporción de generalmente 1-5 mol, preferiblemente 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [Ic].

15 En el Método de Producción 3, se usa el compuesto [VI] en una proporción de generalmente 1-5 mol, preferiblemente 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [Ic].

20 Mientras que las condiciones de reacción tales como la temperatura de reacción y el tiempo de reacción en la reacción del compuesto [VI] en el Método de Producción 3 varían dependiendo del reactivo, el solvente y similares que se usen en esta reacción, la reacción generalmente procede a una temperatura desde -30°C a 150°C por 30 minutos hasta una docena de horas.

25 En el Método de Producción, el compuesto [VI] y el compuesto [Ic] reaccionan, de los cuales el compuesto [Ie] se obtiene por aislamiento, y el compuesto [Ie] es reducido para dar el compuesto [Ie']. Esta

reacción de reducción se lleva a cabo en un solvente que no afecte adversamente la reacción (por ejemplo, agua, metanol, etanol, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, una mezcla de los mismos y similares) en la presencia de un agente reductor.

El agente reductor usado en esta reducción es ejemplificado por un complejo de hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de aluminio y litio, cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN), borohidruro de sodio y similares), borano y similares. El agente no está sujeto a limitación particular alguna puesto que se usa generalmente para reducir un grupo carbonilo a un grupo metileno. El agente reductor se usa en una cantidad de 1-5 mol, preferiblemente 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [Ie].

Mientras que las condiciones de reacción tales como la temperatura de reacción y el tiempo en la reacción de reducción varían dependiendo del reactivo, el solvente y similares que se usen en esta reacción, la reacción generalmente procede a una temperatura desde -30°C a 50°C por 30 minutos hasta varias docenas de horas.

Método de Producción 4

El Método de Producción 4 está dirigido al compuesto heterocíclico [I] en donde A es >N-R5. Un compuesto de la fórmula [VII] (también denominado compuesto [VII]) y un compuesto de la fórmula [VIII] (también denominado compuesto [VIII]) se hacen reaccionar de la misma manera que en el Método de Producción 1 para dar un compuesto de la fórmula [IX] (también denominada compuesto [IX]). El grupo protector de amino en R10 es eliminado por un método conocido per se para dar un compuesto de la fórmula [X] (también denominado compuesto [X]), que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula [If] (también denominado compuesto [If]).

La reacción del compuesto [X] y del compuesto [XI] en el Método de Producción se lleva a cabo en un solvente que no afecta adversamente la reacción en presencia de una base. Como solvente, se ejemplifican el dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. Cuando el compuesto [XI] puede ser usado como solvente, podrá ser usado como solvente.

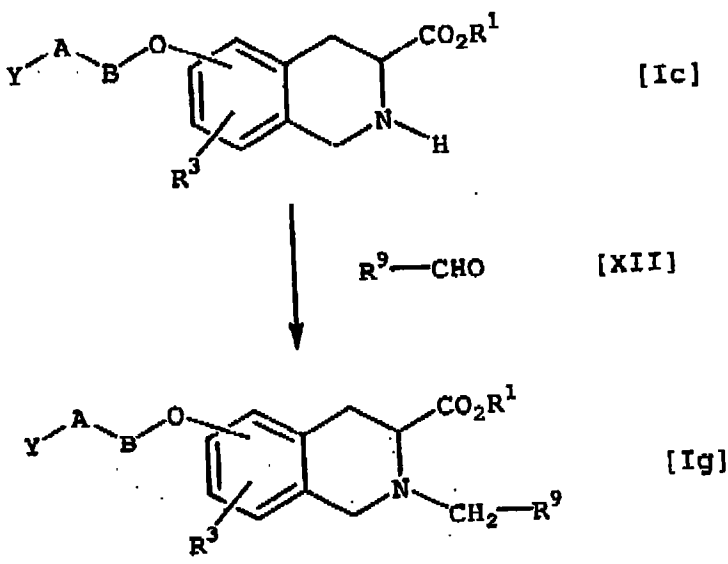
la base usada para la reacción del compuesto [X] y el compuesto [XI] en el Método de Producción 4 es ejemplificada, pero ni limitada a, una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio y similares), hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio hidróxido de potasio y similares), compuesto de hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de

sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio y similares), y una base orgánica tal como alcóxido de un metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio) y aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y similares). La base se usa en una proporción de generalmente 1-5 mol, preferiblemente de 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [X].

En el Método de Producción 4, el compuesto [XI] se usa en una proporción de generalmente 1-5, preferiblemente de 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [X].

Mientras que las condiciones de reacción tales como la temperatura de reacción y el tiempo en la reacción del compuesto [X] y el compuesto [XI] varían dependiendo del reactivo, el solvente y similares que se usen en esta reacción, la reacción generalmente procede a una temperatura desde -30°C a 150°C por 30 minutos hasta varias docenas de horas.

Método de Producción 5



en donde R1, R3, A, B y Y son como se definió antes, R9 es un grupo tal que hace un grupo de la fórmula: -CH₂-R9 alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, cicloalquilalquilo, arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente, alquinilo que opcionalmente tiene un sustituyente o alquilo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente.

En el Método de Producción 5, el compuesto [Ic] se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula [XII] (también llamado compuesto [XII]) para dar un compuesto de la fórmula [Ig] (también denominado compuesto [Ig]).

El grupo de la fórmula: -CH₂-R9, el "alquilo que opcionalmente tiene un sustituyente", "cicloalquilo", "arilalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente", "alquenilo que opcionalmente tiene un sustituyente", "alquinilo que opcionalmente tiene un sustituyente" y "alquilo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente", se definen como para R2.

En el Método de Producción 5, el compuesto [Ic] y el compuesto [XII] se condensan en un solvente que no inhibe la reacción (por ejemplo, agua, metanol, etanol, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, una mezcla de los mismos y similares) en presencia de un agente reductor.

El agente reductor usado en el Método de Producción 5 no está sujeto a limitación particular alguna, y se ejemplifica con un complejo de hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de aluminio y litio, cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN), borohidruro de sodio y similares), borano y similares.

En el Método de Producción 5, el compuesto [XII] se usa en una proporción de generalmente 1-5 mol, preferiblemente de 1-3 mol, por 1 mol de compuesto [Ic]. El agente reductor se usa en una proporción en una proporción de generalmente 1-5 mol, preferiblemente de 1-3 mol, por 1 mol del compuesto [Ic].

Mientras que las condiciones de reacción tales como la temperatura de reacción y el tiempo en la reacción del Método de Producción 5 varían dependiendo del reactivo, el solvente y similares que se usen en esta reacción, la reacción generalmente procede a una temperatura desde -30°C a 150°C por 30 minutos hasta varias docenas de horas.

El compuesto heterocíclico [I] obtenido en los antes mencionados Métodos de Producción 1-5 puede ser aislado por un método general, y opcionalmente purificado por un método general tal como recristalización, cromatografía de capa delgada preparativa, cromatografía de columna y similares.

El compuesto heterocíclico [I] puede ser convertido a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo por un método conocido per se.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de

la presente invención pueden contener un aditivo y similares. Como aditivos, se ejemplifican un excipiente (por ejemplo, almidón, lactosa, azúcar, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares), un enlazante (por ejemplo, almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina y similares), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, talco y similares), un desintegrador (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio, talco y similares), y similares.

Los componentes arriba mencionados se mezclan para dar una preparación para administración oral, tales como cápsula, tableta, polvo, granulo, jarabe seco y similares, o una preparación para administración parenteral, tal como inyección, supositorio y similares, de acuerdo a un método conocido per se.

Mientras que la dosis del compuesto heterocíclico [I] o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con el sujeto de administración, síntomas y otros factores, cuando se administra oralmente a un paciente adulto con, por ejemplo, diabetes, complicaciones diabéticas o hiperlipidemia, la dosis es aproximadamente 1-500 mg/kg de peso corporal, la cual se administra de 3 veces por día.

El compuesto heterocíclico [I] y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención muestran una superior acción hipoglicémica, acción hipolipidémica, acción mejoradora de la resistencia a la insulina y acción activadora de PPAR en mamíferos (por ejemplo, humanos, ganado, caballos, perros, gatos, ratas,

ratones, hamsters y similares), y son útiles como agentes hipoglicémicos, agentes hipolipidémicos, mejoradores de la resistencia a la insulina, agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para la complicaciones diabéticos, mejoradores de la tolerancia a la glucosa, agentes anti-aterosclerosis, agentes anti-obesidad, agentes anti-inflamatorios, agentes para la profilaxis y tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR y agentes para la profilaxis y tratamiento del síndrome X. Para ser específicos, el compuesto [I] y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención son útiles para la profilaxis y tratamiento de la diabetes, complicaciones diabéticas, hiperlipidemia, aterosclerosis, hiperglicemia, enfermedades causadas por intolerancia a la glucosa, enfermedades causadas por resistencia a la insulina, obesidad, inflamación, enfermedades mediadas por PPAR y síndrome X.

Ejemplo 1

7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de sodio

(1) 2-tert-butoxicarbonil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoli-(3S)-carboxilato de etilo (1.50 g) y 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etanol metanosulfonato (2.50 g) fueron disueltos en N,N-dimetilformamida (20 ml). Se añadió carbonato de potasio (2.0 g) y la mezcla se agitó a 80°C por 5 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el acetato de etilo bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía

de columna en sílica gel para dar 2-tert-butoxicarbonil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato (1.62 g).

2-tert-butoxicarbonil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (limpio) cm^{-1} : 2978, 2930, 1738, 1699, 1614, 1587.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.46, 1.50 (9H, s, s), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.00-4.40 (4H, m), 4.51, 4.61 (2H, s, s), 4.70-4.90, 5.00-5.20 (1H, m, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.55 (3H, m), 7.90-8.15 (2H, m).

(2) El compuesto obtenido en (1) (5.2 g) fue disuelto en ácido fórmico (20 ml). A ello se añadió solución de cloruro de hidrógeno 8.78 N (6.0 ml) en 2-propanol bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura durante 10 minutos. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla fue neutralizada con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se separó en dos capas. La capa obtenida en acetato de etilo fue lavada con salmuera saturada (50 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida para dar 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (3.6 g).

7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (nujol) cm^{-1} : 3476, 1742, 1639, 1611, 1553.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 2.02 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.10 (4H, m), 3.50-3.80 (1H, m), 4.00-4.40 (6H, m), 6.50-6.80 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.90-8.10 (2H, m).

5 (3) El compuesto (1.11 g) obtenido en(2) fue disuelto en metanol (20 ml). Se le añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (3.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo cristalino obtenido, y los cristales fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.92 g).

10 IRv (nujol) cm^{-1} : 3427, 1589, 1504.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm);

2.36 (3H, s), 2.60-3.10 (6H, m), 3.86 (2H, br-s), 4.14 (2H, t, J=6.6Hz), 6.50-6.80 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8.1Hz), 7.40-7.60 (3H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

15 **Ejemplo 2**

ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (1.40 g) obtenido en el Ejemplo 1(2) fue disuelto en N.N-dimetilformamida (20 ml). Se añadió hidruro de sodio (160 mg, suspensión al 60% en aceite) bajo enfriamiento con hielo; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. A la mezcla obtenida se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0.40 ml), y se mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura por 1 hora. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla fue lavada con agua (50 ml) y salmuera saturada (30 ml) y secada sobre Na_2SO_4 .

20

25

El acetato de etilo fue evaporado bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.38 g).

5 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (nujol) cm^{-1} : 1728, 163, 1614, 1551.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

1.21 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.05-
10 3.20(2H, m), 3.60-4.00 (5H,m), 4.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $j=2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.50 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) El compuesto (8.20 g) obtenido en (1) arriba fue disuelto en 80 ml de solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió
15 solución acuosa 2N de hidróxido de litio (42 ml), y la mezcla se agitó a 50°C por 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración. Los cristales crudos obtenidos (9.0 g) fueron recrystalizados desde metanol para dar el
20 compuesto del título (6.33 g).

IRv (nujol) cm^{-1} : 1638, 1501.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm);

2.33 (3H, s), 2.65-3.30 (4H, m), 3.50-4.00 (5H, m), 4.00-6.20 (1H, br),
4.13 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.59(1H, br-s), 6.68 (1H, br-d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.01
25 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32 (5H, s), 7.35-7.70 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

Ejemplo 3

ácido 2-acetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (800 mg) obtenido en el Ejemplo 1(2) fue disuelto en
 5 cloruro de metileno (8.0 ml). Se añadió anhídrido acético (0.23 ml)
 bajo enfriamiento con hielo y la mezcla fue agitada a temperatura
 ambiente por 10 minutos. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la
 mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa
 saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se separó en dos capas.
 10 LA capa orgánica obtenida fue lavada con salmuera saturada (10 ml)
 y secada sobre Na₂SO₄. El solvente fue evaporado bajo presión
 reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de
 columna en sílica gel para dar 2-acetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-
 il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (873
 15 mg).

2-acetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
 isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (nujol) cm⁻¹: 1732, 1651, 1555.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm);

20 1.12 (3H, t , J=7.0Hz), 2.13, 2.21 (3H, s, s), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t,
 J=6.6Hz), 3.05-3.30(2H, m), 4.04 (2H, q,J=7.0Hz), 4.22 (2H, t,
 J=6.6Hz), 4.62(2H, s), 5.45 (1H, dd, J=4.0, 5.7Hz), 6.-55-6.85 (2H, m),
 7.04(1H, d, J=8.2Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

(2) El compuesto (800 mg) obtenido en (1) arriba fue disuelto en 5.0
 25 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se

añadió solución acuosa 1N de hidróxido de litio (3.0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (668 mg).

IRv (nujol) cm^{-1} : 3400, 1732, 1641, 1612, 1555.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);
2.10, 2.17 (3H, s, s), 2.32 (3H, s), 2.70-3.30(24, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.30-4.00 (2H, m), 5.35-5.60(1H, m), 6.50-6.80 (2H, m), 7.03(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 4
ácido 2-metil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (1.0 g) obtenido en el Ejemplo 1(2) fue disuelto en metanol (10 ml). Se añadió formalina (0.4 ml) y cianoborohidruro de sodio (310 mg) , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El metanol se evaporó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (20 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se lavó con agua 20 ml) y salmuera saturada (10 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-metil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.08 g).

2-metil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (nujol) cm^{-1} : 2926, 2874, 1732, 1641, 1614.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
3.02 (2H, d, 6.00Hz), 3.45 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.64 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$),
5 3.98 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
6.56 (1H, d, 2.0 Hz), 6.70 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, d,
 $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

(2) El compuesto (1.08 g) obtenido en (1) arriba fue disuelto en 10 ml
de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió
10 solución acuosa 1N de hidróxido de litio (7.5 ml) y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente por 1 hora. El solvente fue evaporado bajo
presión reducida y el residuo obtenido fue acidificado con ácido
cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para
dar el compuesto del título (0.74 g).

15 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm);

2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.70-
4.30 (4H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.35-7.65 (3H,
m), 7.85-8.10 (2H, m).

Ejemplo 5

20 ácido 2-hexanoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (1.0 g) obtenido en el Ejemplo 1(2) fue disuelto en
cloruro de metileno (10 ml). Se añadió cloruro de hexanoilo (0.41 ml) y
triethylamina (0.51 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó
25 a la misma temperatura por 10 minutos. Se añadió acetato de etilo

(70 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con ácido cítrico al 10% (50 ml), solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (50 ml) y luego con salmuera saturada (50 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo
5 obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-hexanoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.02 g).

2-hexanoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

10 IRv (nujol) cm⁻¹: 1736, 1653, 1587.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm);

0.70-1.90(12H, m), 2.20-2.60 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 3.10-3.20 (2H, m), 4.04 (2H, q, J=7.0Hz), 4.22 (2H, t, J=7.0Hz), 4.63 (2H, t, 7.0 Hz), 5.45 1H, dd, J=4.0, 5.4Hz), 6.60-
15 6.90(2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) El compuesto (1.02 g) obtenido en (1) arriba, fue disuelto en 10 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución acuosa 1N de hidróxido de litio (6.0 ml), y la mezcla se agitó
20 a temperatura ambiente por 4 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.56 g).

IRv (nujol) cm⁻¹: 1742, 1641, 1612, 1572.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm);

0.88 (3H, br-t, J=6.0Hz), 1.10-1.90(6H, m), 2.32 (3H, s,), 2.30-2.50 (2H, m), 2.70-3.30 (4H, m), 4.60 (2H, s), 5.40-5.60 (1H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

Ejemplo 6

5 ácido 2-hexil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (1.20 g) obtenido en el Ejemplo 1(2) fue disuelto en N.N-dimetilformamida (12 ml). Se añadió yoduro de hexilo 0.65 ml) y carbonato de potasio (0.82 g) y la mezcla se agitó a 50°C por 15 horas.

10 Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo

15 para dar 2-hexil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.05 g).

2-hexil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (nujol) cm⁻¹: 1724, 1643, 1611.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm);

0.88 (3H, br-t, J=5.0Hz), 1.10-1.75(11H, m), 2.35 (3H, s,), 2.50-2.80 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.0Hz), 3.02 (2H, d, J=5.5Hz), 3.68 (1H, t, J=5.5Hz), 3.83 (1H, s), 3.94 (1H, s), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz), 4.20 (2H, t, J=7.0Hz), 6.50-6.80 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.60 (3H, m),

25 7.80-8.10 (2H, m).

(2) El compuesto (1.0 g) obtenido en (1) arriba fue disuelto en 10 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución de hidróxido de litio acuosa 2N (5.1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 11 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo obtenido se acidificó con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.80 g).

IRv (nujol) cm^{-1} : 1724, 1643, 1611.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

0.89 (3H, br-t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.10-1.45(6H, m), 1.50-1.90 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.70-3.30 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.75 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.00-4.40 (4H, m), 6.23 (1H, br-s), 6.60-6.85 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 7

ácido 2-isobutil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (1.40 g) obtenido en el Ejemplo 1(2) fue disuelto en N.N-dimetilformamida (14 ml). Se añadió yoduro de isobutilo (1.20 ml) y carbonato de potasio (0.95 g), y la mezcla se agitó a 50°C por 3 días. Se añadió agua (100 ml) ala mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada (100 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de

columna en sílica gel para dar 2-isobutil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo.

2-isobutil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

5 IRv (nujol) cm^{-1} : 1719, 1645, 1614, 1506.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

0.89 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.19(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), .70-1.90 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.10-2.50 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.02 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.66 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.83 (1H, s), 3.92 (1H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.45-6.750 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.25-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

(2) El compuesto (1.05) obtenido en (1) arriba, fue disuelto en 10 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución de hidróxido de litio acuosa 2N (5.7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.83 g).

IRv (nujol) cm^{-1} : 3339, 1620, 1553, 1508.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

0.95 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.01(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.95-2.15 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.16 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.70 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.70 (1H, t, 6.6Hz), 4.11(2H, s), 4.18 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 4.84 (1H, br-s), 6.60-6.90 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.25-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

Ejemplo 8

ácido 2-ciclohexilmetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (1.40 g) obtenido en el Ejemplo 1(2) fue disuelto en N,N (14 ml). Se añadió bromuro de cicloheximetilo (1.44 ml) y carbonato de potasio (0.95 g), y la mezcla se agitó a 50° por 2 días. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo fue lavada con salmuera saturada (100 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-ciclohexilmetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.0 g).

2-ciclohexilmetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (nujol) cm⁻¹: 1728, 1638, 1614, 1504.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm);

0.80-2.00 (11H, m), 1.19(3H, t, J=7.0Hz), 2.36 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.1Hz), 3.0 (2H, d, J=5.3Hz), 3.65 (1H, t, J=5.3Hz), 3.82 (1H, s), 4.11(2H, s), 3.92 (1H, s), 4.05 (2H, t, J=7.0Hz), 4.16(2H, q, J=7.0Hz), 6.50-6.80 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) El compuesto (0.95 g) obtenido en (1) arriba fue disuelto en 28 ml de una solución mixta de tetrahydrofurano-metanol (3:1). Se añadió

21
71

solución acuosa 2N de hidróxido de litio (7.13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.76 g).

IRv (nujol) cm^{-1} : 3319, 1624, 1506

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

0.7-2.1 (11H, m), 2.36 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 2.93(2H, t, $J=6.4$, 3.16(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.70 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.00-4.30 (4H, m), 5.30(1H, br-s), 6.60-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 9

ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(3-fenilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (1.40 g) obtenido en el Ejemplo 1(2) se disolvió en N.N-dimetilformamida (14 ml). Se añadió bromuro de 3-propenilo (0.78 ml) y carbonato de potasio (0.95 g) y la mezcla se agitó a 50°C por 22 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(3-fenilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.05 g).

7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(3-fenilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (nujol) cm^{-1} : 1720, 1647, 1612, 1504.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

5 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.60-2.05 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.50-2.80 (4H, m), 2.94(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.04(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 3.67 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.84 (1H, s), 3.94 (1H, s), 4.04 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.16 (2.16, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.50-6.80 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.20 (5H, m), 7.10-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

10 (2) El compuesto (1.0 g) obtenido en (1) arriba fue disuelto en 10 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 2N (4.77 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue acidificado con ácido
15 cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.66 g).

IRv (nujol) cm^{-1} : 3346, 1616, 1556, 1506.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

1.70-2.20 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.40-2.70 (4H, m), 2.70-3.30 (2H, m),
20 2.92 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.10(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.65 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.90-4.30 (4h, m), 5.12 (1H, br-s), 6.65-6.80 (2H, m), 6.90-7.25 (6H, m), 7.25-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 10

ácido 2-benzoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
25 isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (1.40 g) obtenido en el Ejemplo 1(2) se disolvió en cloruro de metileno (14 ml). Se añadió cloruro de benzoilo (0.48 ml) y trietilamina (0.72 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla fue lavada sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml)., solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio (50 ml) y luego con salmuera saturada (50 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-benzoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(3-fenilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.16 g).

72-benzoil-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(3-fenilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (nujol) cm⁻¹: 1734, 1638, 1612, 1591.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm);

0.75-1.15 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.93(2H, t, J=6.6Hz), 3.05-3.25 (2H, m), 3.85-4.40 (4H, m), 4.20-4.80 (2H, m), 5.00-5.60 (1H, m), 6.47 (1H, br-s), 6.72 (1H, br-d, J=8.4Hz), 7.05 (1H, br-d J=8.4Hz), 7.30-7.60 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) El compuesto (1.0 g) obtenido en (1) arriba fue disuelto en 10 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 1N (6.0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla fue lavada con

acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa obtenida fue acidificada con ácido clorhídrico 6N, y la mezcla se extrajo dos veces con dietil éter. La capa de dietil éter fue lavada con salmuera saturada (30 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El dietil éter se evaporó bajo presión reducida.

5 El residuo obtenido se recrystalizó desde para dar el compuesto del título (0.75 g).

IRv (nujol) cm⁻¹: 1730, 1636, 1551.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm);

2.32 (3H, s,), 2.87 (2H, t, J=6.4Hz), 3.00-3.35 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.4Hz), 4.40-4.90 (1H, br), 5.00-5.65 (1H, m), 6.40 (1H, br-s), 6.50-6.80 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz) , 7.2-7.60 (8H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

Ejemplo 11

2-bencil-7-[2-(N-metil-N-(piridin-2-il)amino)etoxi]-2-(3-fenilpropil)-

15 1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de sodio

(1) 2-bencil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo se disolvió en N.N-dimetilformamida (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (210 mg, suspensión al 60% en aceite bajo enfriamiento con hielo. Se añadió 2-(N-tert-butoxicarbonil-N-metilamino)etanol metanosulfonato (1.30 g) y la mezcla fue se agitó adicionalmente a la misma temperatura por 1 hora. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla fue lavada con agua (50 ml) y salmuera saturada (30 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-bencil-7-[2-(N-tert-

75
75

butoxicarbonil-N-metilamino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-
carboxilato de etilo (1.44 g).

2-bencil-7-[2-(N-tert-butoxicarbonil-N-metilamino)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo

5 IRv (limpio) cm^{-1} : 2978, 2932, 1732, 1695, 1614.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

1.23 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 2.95(3H, s), 3.08(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$),
3.54 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.60-4.30 (7H, m), 6.50 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.68
(1H, dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.20-7.50 (5H, m).

10 (2) El compuesto (1.44 g) obtenido en (1) arriba fue disuelto ácido
fórmico(7.0 ml). Se añadió solución de cloruro de hidrógeno 8.78 N
(2.0 ml) en 2-propanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
por 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de
15 reacción y la mezcla fue neutralizada con solución acuosa saturada de
hidrógenocarbonato de sodio y separada en dos capas. La capa
obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (50 ml) y
secada sobre Na_2SO_4 . El acetato de etilo fue evaporado bajo presión
reducida para dar 2-bencil-7-[2-metilaminoetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.08 g).

20 2-bencil-7-[2-metilaminoetoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-
carboxilato de etilo:

IRv (limpio) cm^{-1} : 3332, 1732, 1612, 1504.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

1.22 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.41 (1H, br-s), 2.49 (3H, s), 2.95 (2H, t,
25 $J=5.5\text{Hz}$), 3.08(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.60-4.25 (7H, m), 6.52 (1H, d,

26
76

J=2.0Hz), 6.70 (1H, dd, J=2.0,8.4Hz), 7. (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.50 (5H, m).

(3) El compuesto (1.05 g) obtenido en (2) arriba fue disuelto en 2-cloropiridina (2.0 ml), y la mezcla se agitó a 140°C por 16 horas. La
5 mezcla de reacción fue purificada por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-bencil-7-[2-(N-metil-N-(piridin-2-il)amino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (0.5 g).

2-bencil-7-[2-(N-metil-N-(piridin-2-il)amino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

10 IRv (limpio) cm^{-1} : 2932, 2905, 1732, 1597, 1560, 1504.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

1.22 (3H, t, J=7.0Hz), 3.06(2H, d, J=6.2Hz), 3.11 (3H, s), 3.60-4.30 (11H, m), 6.40-6.80 (4H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.50 (6H, m), 8.00-8.20 (1H, m).

15 (4) El compuesto (488 mg) obtenido en (3) arriba fue disuelto en 5.0 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2.2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y se añadió solución salina
20 hasta la supersaturación, y la mezcla fue extraída tres veces con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo fue lavada con salmuera saturada (10 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. Se añadió dietil éter al residuo obtenido. El sólido fue recolectado para dar el compuesto del título
25 (256 mg).

IRv (limpio) cm^{-1} : 1597, 1497.

^1H -RMN (MeOH-d_4) δ (ppm);

2.95-3.20 (2H, m), 3.07(3H, s), 3.40-4.20 (9H, m), 6.40-6.70 (4H, m),
6.92 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.50 (3H, m), 7.90-8.15 (1H, m).

5 **Ejemplo 12**

2-bencil-7-[2-(5-etil-piridin-2-il)amino]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxilato de sodio

(1) Se disolvió 2-bencil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-
carboxilato de etilo (1.0 g) en N.N-dimetilformamida (10 ml). Se añadió
10 hidruro de sodio (200 mg, suspensión al 60% en aceite) bajo
enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
por 30 minutos para dar la solución (A). Separadamente, se
disolvieron 5-etil-2-piridinetanol (1.5 g) y trietilamina (1.68 ml) en
cloruro de metileno (40 ml). Se añadió anhídrido
15 trifluorometanosulfónico (2.0 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de
reacción fue lavada con agua (30 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . El
cloruro de metileno se evaporó bajo presión reducida. El 5-etil-2-
piridinetanol trifluorometanosulfonato obtenido (2.81 g) se añadió a la
20 antes mencionada solución (A), y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente por 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la
mezcla de reacción y la mezcla fue lavada con agua (50 ml) y salmuera
saturada (50 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . El acetato de etilo se
evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por
25 cromatografía de columna en sílica gel para dar el 2-bencil-7-[2-(5-

etil-pirdin-2-il) etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (0.58 g).

2-bencil-7-[2-(5-etil-pirdin-2-il) etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (0.58 g):

5 IRv (nujol) cm^{-1} : 1732, 1612, 1504.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

1.22 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.61 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.07(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$),
3.18 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.72 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.81 (1H, s), 3.90 (4H, s),
4.13 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.27 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$),
10 6.69 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10-7.50 (7H, m),
8.00-8.20 (1H, m).

(2) El compuesto (0.94 g) obtenido en (1) arriba se disolvió en 40 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución acuosa 2N de hidróxido de litio (6.0 ml), y la mezcla se agitó
15 a 40°C por 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y también solución salina hasta la supersaturación, y la mezcla fue extraída tres veces con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo fue lavada con salmuera saturada (10 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . EL acetato de etilo fue
20 evaporado bajo presión reducida. Se añadió diisopropil éter al residuo obtenido. El sólido fue colectado por filtración para dar el compuesto del título (0.58 g).

IRv (nujol) cm^{-1} : 1576, 1504.

^1H -RMN ($\text{MeOH}-d_4$) δ (ppm);

1.22 (6H, t, J=7.5Hz), 2.63 (2H, q, J=7.5Hz), 2.90-3.20 (4H, m), 3.72 (1H, s), 3.85 (1H, s), 3.95-4.35 (5H, m), 4.27 (2H, q, J=6.6Hz), 6.40-6.75 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.65(7H, m), 8.20-8.35(1H, m).

5 **Ejemplo 13**

ácido 2-bencil-7-[2-(indolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) Se disolvió 2-bencil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.0 g) en N.N-dimetilformamida (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (154 mg, suspensión al 60% en aceite) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. Entonces, se añadió 1-(2-bromoetil)indolina (1.09 g) y la mezcla fue adicionalmente agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (50 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el 2-bencil-7-[2-(indolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.18 g).

20 2-bencil-7-[2-(indolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IRv (limpio) cm⁻¹: 2926, 2843, 1732, 1609, 1493.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm);

1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 2.95 (2H, q, J=8.3Hz), 3.08 (2H, d, J=5.3Hz), 3.20-3.60 (3H, m), 3.60-4.30 (10H, m), 6.40-6.80 (4H, m), 6.80-7.20 (3H, m), 7.20-7.50(5H, m).

5 (2) El compuesto (1.17 g) obtenido en (1) fue disuelto en 24 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución acuosa 1N de hidróxido de litio (7.69 ml), y la mezcla se agitó a 50°C por 1 hora. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del
10 título (0.93 g).

IRv (nujol) cm^{-1} : 1634, 1609, 1491.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm);

2.95 (2H, br-t, J=8.2Hz), 3.16 (2H, br-d, J=6.1Hz), 3.25-3.60 (3H, m), 3.60-4.40 (8H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, t, J=5.5Hz), 4.13 (2H, q, J=7.2Hz), 5.60-6.30 (1H, br), 6.30-6.85 (4H, m), 6.85-7.20 (3H, m),
15 7.32(5H, s).

Ejemplo 14

2-benzoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo

20 Se disolvieron 2-bencil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (10.0 g) y 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etanol metanosulfonato (18.01 g) en N.N-dimetilformamida (200 ml). Se añadió carbonato de potasio (13.3 g) y la mezcla se agitó a 80°C por 10 horas. Se añadió agua (1 L) a la mezcla de reacción, y la mezcla se
25 extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). La capa de acetato de

etilo se lavó con salmuera saturada (500 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el compuesto del título (7.06 g).

5 Los espectros de IR y RMN correspondieron a los obtenidos en e Ejemplo 2(1).

Ejemplo 15

7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

10 (1) Se disolvieron 2-tert-butoxicarbonil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (15.16 g) y 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etanol metanosulfonato (20.0 g) en N.N-dimetilformamida (300 ml). Se añadió carbonato de potasio (19.7 g) y la mezcla se agitó a 80°C por 3.5 horas. Se añadió agua (1 L) a la
15 mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (500 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-tert-butoxicarbonil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (14.0 g).

2-tert-butoxicarbonil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo:

25 1.46, 1.50 (9H, s, s), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 2.90-3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.8Hz), 4.50, 4.60 (2H, s, s), 4.70-4.90, 5.00-5.20 (1H, m, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.55 (3H, m), 7.90-8.15 (2H, m).

82
82

(2) El compuesto (14.0 g) obtenido en (1) arriba fue disuelto en ácido fórmico (42 ml). Se añadió solución de cloruro de hidrógeno 8.78N (10.7 ml) en 2-propanol bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y agua (500 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla fue neutralizada con hidrógenocarbonato de sodio y se separó en dos capas. La capa de acetato de etilo obtenida fue lavada con salmuera saturada (500 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el compuesto del título (9.4 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3560, 1744, 1643, 1612, 1578, 1553, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

1.92 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.20 (4H, m), 3.60-3.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 6.57 (1H, d, J=2.0Hz), 6.71 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.00 (1H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 7.85-8.15 (2H, m).

Ejemplo 16

2-(4-metoxibencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

(1) El compuesto (800 mg) del Ejemplo 15 se disolvió en N.N-dimetilformamida (8 ml). Se añadió hidruro de sodio (96 mg, suspensión al 60% en aceite) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. A la mezcla obtenida se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (0.41 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a 50°C por 3 horas. Se añadió acetato de etilo

83
85

(50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (30 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. EL residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-(4-metoxibencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro

5 isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (0.82 g).

2-(4-metoxibencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1736, 1638, 1614, 1553, 1514

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

10 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.6Hz), 3.05 (2H, d, J=5.5Hz),
3.66 (3H, s), 3.70-4.00 (8H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz),
6.50 (1H, d, J=2.0Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz),
6.85 (2H, d, J=8.6Hz), 6.98 (1H, d, J=8.6Hz),
7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) EL compuesto (450 mg) obtenido en (1) arriba fue disuelto en 10

15 ml de una solución mixta de tetrahydrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución acuosa 2N de hidróxido de litio (2.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. EL solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por

20 filtración para dar el compuesto del título (350 mg).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3288, 1612, 1555, 1514.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

25 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.4Hz), 3.18 (2H, d, J=6.8Hz),
3.70-4.10 (5H, m), 3.77 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz),
4.50 (1H, br-s), 6.60 (1H, d, J=2.0Hz), 6.65-6.95 (3H, m),
7.08 (2H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.60 (5H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 17

2-(4-metoxibencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo

De la misma forma que en el Ejemplo 16(1), se obtuvo el compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;
1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 2.34 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=7.0Hz),
3.04 (2H, d, J=5.5Hz), 3.60-3.95 (8H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz),
4.15 (2H, t, J=7.0Hz), 6.51 (1H, d, J=2.0Hz),

Ejemplo 18

Ácido 2-(4-metilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (800 mg) del Ejemplo 15 fue disuelto en N.N-dimetilformamida (8.0 ml). Se añadió hidruro de sodio (96 mg, suspensión al 60% en aceite) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. A la mezcla obtenida se añadió gota a gota α-cloro-p-xileno (0.40 ml), y la mezcla se agitó a 50°C por 3 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por 15 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (30 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-(4-metilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-

85
85
il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (0.90 g).

2-(4-metilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (0.90 g):

5 Methyl 2-(4-methylbenzyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1736, 1639, 1614, 1595, 1551.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

2.34 (6H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.06 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$),

3.50-4.00 (5H, m), 3.65 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$),

6.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$),

6.98 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$),

10 7.26 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.55 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(2) El compuesto (608 mg) obtenido en (1) arriba fue disuelto en 17 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución acuosa 1N de hidróxido de litio (6.1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (400 mg).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1620, 1555, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$),

20 3.17 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.65-4.05 (5H, m), 4.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$),

4.73 (1H, br-s), 6.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$),

6.77 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 6.95-7.60 (8H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

25 Ejemplo 19

2-(4-metilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 18(1), se obtuvo el compuesto del título.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;
1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 2.34 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=7.0Hz),
3.05 (2H, d, J=5.4Hz), 3.71 (1H, t, J=5.4Hz), 3.80 (1H, s),
3.92 (1H, s), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz), 4.16 (2H, t, J=7.0Hz),
6.51 (1H, d, J=2.0Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz),
6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00-7.60 (7H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

10 **Ejemplo 20**

Ácido 2-bencil-7-[2-(6-carboxiindolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) 2-bencil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1.0 g) se disolvió en N.N-dimetilformamida (10 ml). Se añadió
15 hidruro de sodio (154 mg, suspensión al 60% en aceite) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. A la mezcla obtenida se añadió 1-(2-bromoetil)-6-metoxycarbonilindolina (1.36 g) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por 4 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml)
20 a la mezcla de reacción y la mezcla fue lavada con agua (100 ml) y salmuera saturada (50 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-bencil-7-[2-(6-metoxycarbonilindolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-
25 carboxilato de etilo (1.18 g).

87
87

2-bencil-7-[2-(6-metoxycarbonilindolin-1-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IR ν (neat) cm^{-1} ; 2949, 2841, 1717, 1611, 1587, 1497.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

5 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m),
3.35-4.35 (13H, m), 3.87 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$),
6.70 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$), 6.90-7.20 (3H, m), 7.20-7.55 (6H, m).
(2) The compound (1.31 g) obtained in (1) above was dissolved in

(2) El compuesto (1.31 g) obtenido en (1) arriba se disolvió en 33 ml de
10 una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió
solución acuosa 1N de hidróxido de litio (15.3 ml), y la mezcla se agitó
a 50°C por 2 horas. EL solvente fue evaporado bajo presión reducida y
el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales
precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del
15 título (1.0 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 1693, 1612, 1497.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ (ppm) ;

20 2.96 (2H, br-t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.15-3.75 (3H, m), 3.80-4.50 (10H, m),
6.65-7.70 (11H, m).

Ejemplo 21

Ácido 2-(4-fluorobencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
25 tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto (1.00 g) del Ejemplo 15 se disolvió en N.N-dimetilformamida (20 ml). Se añadió cloruro de 4-fluorobencilo (0.46 ml), carbonato de potasio (0.53 g) y yoduro de potasio (0.21 g) y la mezcla se agitó a 50°C por 1.5 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-(4-fluorobencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (0.92 g).

2-(4-fluorobencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1738, 1639, 1616, 1551, 1510
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;
 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.8Hz), 3.07 (2H, d, J=5.0Hz),
 3.55-4.00 (5H, m), 3.65 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=6.8Hz),
 6.51 (1H, d, J=2.0Hz), 6.70 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz),
 6.80-7.15 (3H, m), 7.15-7.50 (5H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(2) El compuesto (900 mg) de (1) arriba fue disuelto en 18 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución acuosa 1N de hidróxido de litio (8.9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. EL solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue acidificado con ácido cítrico. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.68 g).

25

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3398, 1614, 1555, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

2.36 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$),
3.45-4.00 (5H, m), 4.19 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$),
6.75 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 6.90-7.55 (8H, m), 7.90-8.10 (2H, m).

5

Ejemplo 22

Ácido 2-(2,2-dimetilpropionil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

10 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-
(3S)-carboxilato de metilo (0.60 g) fue disuelto en cloruro de metileno
(6 ml). Se añadió cloruro de pivaloilo (0.22 ml) y trietilamina (0.32 ml)
bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma
temperatura por 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la
15 mezcla de reacción y la mezcla fue lavada sucesivamente con ácido
cítrico acuoso al 10% (50 ml), solución saturada de
hidrógenocarbonato de sodio (50 ml) y salmuera saturada (50 ml) y
secada sobre Na_2SO_4 . El solvente fue evaporado bajo presión
reducida. El residuo obtenido fue disuelto en 18 ml de solución mixta
20 de tetrahidrofurano-metanol (3:1) . Se añadió solución acuosa
saturada de hidróxido de litio 1N (4.6 ml) y la mezcla se agitó a 50°C
por 30 minutos. EL solvente fue evaporado bajo presión reducida. Se
añadió agua (20 ml) y la mezcla fue acidificado con ácido cítrico. La
mezcla obtenida fue extraída con acetato de etilo (50 ml). La capa de
25 acetato de etilo fue lavada con salmuera saturada (30 ml) y secada

90
90

sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.65 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1734, 1630, 1612, 1553.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

- 5 1.24 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-4.00 (1H, br),
2.92 (2H, t, J=6.4Hz), 2.95-3.15 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=6.4Hz),
4.41, 4.91 (2H, ABq, J=18.1Hz), 4.90-5.15 (1H, m),
6.77 (1H, dd, J=2.0, 8.1Hz), 6.89 (1H, d, J=2.0Hz),
7.09 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.65 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 23

- 10 Ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

El compuesto del título del Ejemplo 22 (1.66 g) fue disuelto en piridina (16.6 ml). Se añadió borohidruro de sodio (1.36 g) y la mezcla se agitó a 100°C por 4 horas. La mezcla fue acidificado con ácido cítrico al 10% acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La
15 capa de acetato de etilo fue lavada sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10% (100 ml) y salmuera saturada (50 ml) y secada sobre Na₂SO₄. EL acetato de etilo fue evaporado bajo presión reducida. El residuo obtenido fue crom para dar el compuesto del título (0.84 g).

20

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3391, 3279, 1668, 1645, 1616, 1597, 1497.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

- 25 0.96 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.46, 2.73 (2H, ABq, J=13.9Hz),
2.93 (2H, t, J=6.7Hz), 3.03-3.23 (2H, m), 3.57-3.78 (1H, m),
3.91, 4.18 (1H, ABq, J=15.4Hz), 4.17 (2H, t, J=6.7Hz),
5.60-6.05 (1H, br), 6.60 (1H, d, J=2.0Hz),
6.73 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.04 (1H, d, J=8.4Hz),
7.30-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

91
91

Ejemplo 24

Ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

5 (1) 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

2-(2,2-dimetilpropil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (1.5 g) y 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etanol metanosulfonato (2.59 g) se disolvieron en tolueno (45 ml). Se añadió
10 carbonato de potasio (2.24 g) y fluoruro de tetraetilamonio (0.60 g) y la mezcla se agitó a 80°C por 3 horas. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El tolueno se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en
15 sílica gel para dar 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (2.77 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;
20 0.88 (9H, s), 2.35, 2.58 (2H, ABq, J=14.5Hz), 2.36 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=6.8Hz), 2.95-3.20 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.60-3.80 (1H, m), 3.85-4.20 (2H, m), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz), 6.54 (1H, d, J=2.0Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.85-8.05 (2H, m).

(2) El compuesto (5.0 g) de (1) arriba fue disuelto en 130 ml de una
25 solución mixta de tetrahidrofurano-metanol (3:1). Se añadió solución

92
92

acuosa de hidróxido de litio 1N (54 ml) y la mezcla se agitó a 50°C por 3.5 horas y se acidificó con ácido clorhídrico 6N. EL solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo 200 ml). La capa de acetato de etilo fue lavada con salmuera saturada (100 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo fue evaporado bajo presión reducida. El residuo obtenido fue disuelto en etanol 25 ml). Se añadió agua (150 ml) y la mezcla fue cristalizada bajo agitación a temperatura ambiente. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (4.52 g).

Los espectros de IR y ¹H- RMN RMN son correspondientes a los obtenidos en el Ejemplo 23.

Ejemplo 25

Clorhidrato de ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

El compuesto del título (675 mg) del Ejemplo 2 fue disuelto en etanol al 75% (10.1 ml) bajo calentamiento. Se añadió ácido clorhídrico 6N (2.23 ml) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente por 2 horas para permitir la cristalización. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título 625 mg).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3398, 1734, 1680, 1641, 1620, 1587, 1574, 1551.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

2.36 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.0Hz), 3.00-3.70 (2H, m),

4.19 (2H, t, J=6.0Hz), 4.25-4.75 (5H, m),

4.80-6.70 (2H, br), 6.70-7.05 (2H, m),

7.20 (1H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.77 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

93
93

Ejemplo 26

2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de sodio

El compuesto del título (1.0 g) del Ejemplo 2 fue suspendido en
5 metanol (10 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio 2.09 N
en metanol (1.02 ml). Después de la disolución, el metanol se evaporó
bajo presión reducida. Se añadió dietiléter al residuo obtenido, y Los
cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el
compuesto del título (1.03 g).

10 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1638, 1589, 1503.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

2.33 (3H, s), 2.55-3.60 (6H, m), 3.60-4.30 (5H, m), 6.47 (1H, s),
6.60 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.00-7.67 (8H, m),
7.67-8.05 (2H, m).

Ejemplo 27

Clorhidrato de Ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol- 4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

El compuesto del título (2.1 g) del Ejemplo 23 se disolvió en metanol
20 (10.5 ml). Se añadió solución 8.78N de cloruro de hidrógeno (1.07 ml)
en isopropanol y luego acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente para su cristalización. Los cristales
precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del
título (1.03 g).

25

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3362, 3206, 1740, 1672, 1612, 1576, 1553.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;
 1.12 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.65-3.50 (6H, m),
 4.21 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.40-4.80 (3H, m), 4.85-6.50 (2H, br),
 6.90 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
 7.35-7.65 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m).

5

Ejemplo 28

Sulfato de Ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

10

El compuesto del título 0.5 g) del Ejemplo 23 fue disuelto en metanol (1.25 ml). Se añadió ácido sulfúrico (0.3 ml) y luego agua 16.8 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para cristalización. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.25 g).

15

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 1715, 1650, 1615, 1550.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;
 0.93 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.40-3.30 (6H, m), 3.75-4.45 (5H, m),
 4.60-6.50 (2H, br), 6.70 (1H, br-s), 6.74 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
 7.06 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.25-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

20

Ejemplo 29

Tosilato de Ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

El compuesto del título (0.5 g) del Ejemplo 23 y ácido p-toluenosulfónico fueron disueltos en etanol (10 ml) bajo calentamiento. Después de cristalizar a temperatura ambiente bajo agitación, Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.3 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3047, 1734, 1645, 1612, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

1.07 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70-3.50 (6H, m), 4.21 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.40-4.80 (3H, m), 6.80-7.35 (5H, m), 7.35-7.65 (5H, m), 7.75-8.05 (2H, m), 8.40-12.00 (2H, br).

Ejemplo 30

Fumarato de Ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxil]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico

El compuesto del título (1.0 g) del Ejemplo 23 y ácido fumárico 0.23 g fueron disueltos en metanol (5 ml). Se añadió agua (5 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para cristalizar. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.94 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3500, 3395, 1680, 1650, 1625, 1575, 1550.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

0.85 (9H, s), 2.00-6.30 (2H, br), 2.35 (3H, s), 2.32, 2.59 (2H, ABq, $J=14.9\text{Hz}$), 2.75-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.45-4.30 (3H, m), 4.15 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.64 (1H, s), 6.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

96
46

Ejemplo 31

2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxilato de calcio

5 El compuesto del título (0. g) del Ejemplo 23 fue disuelto en metanol (9 ml). Se añadió solución acuosa 0.04N de hidróxido de calcio (54 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para cristalizar. Los cristales precipitados fueron colectados por filtración para dar el compuesto del título (0.79 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3396, 1638, 1611, 1556, 1504.

10 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ (ppm) ;
0.87 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.36, 2.58 (2H, ABq, $J=14.0\text{Hz}$),
2.80-3.10 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.30-3.80 (3H, m),
4.15 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$),
6.60 (1H, dd, $J=2.4, 8.2\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$),
7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m).

15 Los siguientes compuestos fueron sintetizados de la misma manera que en los Ejemplos 1-24.

Ejemplo 32

ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-tert-butiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

20

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3458, 1682, 1618, 1587, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;
1.32 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
3.18 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.65-4.40 (7H, m), 5.60 (1H, br-s),
6.56 (1H, br-s), 6.73 (1H, br-d), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
25 7.20-7.55 (5H, m).

97
H

Ejemplo 33

ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-(tiofen-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

5

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3423, 1616, 1578, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

2.31 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.40-4.00 (4H, m), 3.39 (2H, s),
4.11 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 6.59 (1H, br-s), 6.67 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.05-7.80 (3H, m), 7.32 (5H, s).

10

Ejemplo 34

ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-isopropiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

15

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3456, 1684, 1614, 1576, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

1.21 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.70-3.10 (5H, m), 3.50-4.20 (5H, m),
6.40-6.85 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34 (5H, br-s).

20

Ejemplo 35

ácido 2-butil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

25

98
18

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3382, 1722, 1614, 1554, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

5 0.88 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.10-1.95 (4H, m), 2.36 (3H, s),
2.75-3.40 (6H, m), 3.71 (2H, br-t), 3.95-4.25 (4H, m),
6.57-7.57 (6H, m), 7.80-8.10 (3H, m).

Ejemplo 36

10 ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-(2-metilpropenil)oxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3443, 3300, 1695, 1655, 1622, 1543, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

15 1.89 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.79 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$),
2.90-3.20 (2H, m), 3.50-4.00 (4H, m), 3.93 (2H, s),
4.07 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.99 (1H, s), 6.58 (1H, s),
6.67 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.33 (5H, s).

Ejemplo 37

20 ácido 2-bencil-7-[2-[3-(3-butenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3442, 1688, 1614, 1578, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

25 2.23 (3H, s), 2.49 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.65-2.90 (4H, m),
3.05-3.30 (2H, m), 3.75-4.50 (8H, m), 4.90-5.20 (2H, m),
5.65-6.10 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$),
6.75 (1H, dd, $J=1.7, 8.2\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35 (5H, s).

Ejemplo 38

ácido 2-alil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico.

5 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3335, 1690, 1618, 1553, 1506.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;
2.35 (3H, s), 2.70-3.15 (4H, m), 3.38 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$),
3.55-4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.40-5.50 (1H, br),
5.00-5.40 (2H, m), 5.60-6.10 (1H, m), 6.65 (1H, s),
6.69 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35-7.65 (3H, m),
7.75-8.10 (2H, m).

10

Ejemplo 39

ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-propinil)-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

15 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3383, 3306, 3221, 1692, 1622, 1508.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;
2.00-6.40 (1H, br), 2.35 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m),
3.10-3.25 (1H, m), 3.50-4.00 (5H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$),
6.66 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
7.30-7.70 (3H, m), 7.85-8.05 (2H, m).

20

Ejemplo 40

ácido 2-(2-butenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

25 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3447, 3342, 1684, 1620, 1556.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;
1.67 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.35 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m),
3.20-3.50 (2H, m), 3.50-4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$),
4.35-5.20 (1H, br), 5.25-5.90 (2H, m), 6.55-6.90 (2H, m),
7.01 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35-7.70 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

Ejemplo 41

ácido 2-bencil-7-[(indolin-3-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-
(3S)-carboxílico,

5

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1611, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

1.60-2.30 (2H, m), 2.80-4.20 (10H, m), 3.91 (2H, s),

4.20-6.00 (1H, br), 6.25-7.10 (7H, m), 7.33 (5H, s).

10

Ejemplo 42

ácido 2-(3-butenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

15

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3425, 1682, 1612, 1555.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

2.10-2.40 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.60-3.15 (6H, m), 3.50-4.00 (3H, m),

4.17 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.40-5.40 (1H, br), 4.85-5.25 (2H, m),

5.55-6.10 (1H, m), 6.50-6.85 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),

20 7.35-7.70 (3H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

Ejemplo 43

ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-pentanoil-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

25

101
15)

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1742, 1639, 1611, 1572, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

0.88 (3H, br-t), 1.05-1.75 (4H, m), 2.15-2.70 (2H, m),

2.35 (3H, s), 2.70-3.30 (4H, m), 4.18 (2H, br-t),

5 4.30-4.90 (2H, m), 4.90-5.25 (1H, m), 6.60-6.95 (2H, m),

7.08 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.35-7.70 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m),

11.00-13.00 (1H, br).

10 **Ejemplo 44**

ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-pentenoil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

15 2.15-2.70 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.30 (4H, m), 4.18

(2H, br-t), 4.37-5.50 (5H, m), 5.60-6.15 (1H, m),

6.60-6.95 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.30-7.75 (3H, m),

7.75-8.15 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

Ejemplo 45

20 ácido 2-(3-metil-2-butenoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1738, 1641, 1611, 1555.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

1.87 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-3.30 (4H, m), 4.18 (2H, br-t),

25 4.49 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.95-5.22 (1H, m),

5.75-6.10 (1H, m), 6.50-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$),

7.20-7.60 (3H, m), 7.60-8.05 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

Ejemplo 46

ácido 2-(3,3-dimetilbutiril)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

- 5 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1738, 1639, 1611, 1583, 1555.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;
1.02 (9H, s), 2.36 (5H, s), 2.73-3.20 (4H, m),
4.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
4.83 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.12 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$),
6.60-6.95 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.35-7.65 (3H, m),
7.80-8.05 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

10

Ejemplo 47

ácido 2-bencil-7-metoxi-6-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

- 15 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1722, 1628, 1553, 1520.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;
2.36 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.10-3.35 (2H, m),
3.80-4.10 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.23 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
5.80-6.20 (1H, br), 6.50, 6.72 (2H, s, s), 7.20-7.60 (8H, m),
7.80-8.10 (2H, m).

20

Ejemplo 48

ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

25

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1609, 1575, 1554, 1502.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

2.32 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 3.20-3.90 (5H, m),
4.08 (2H, br-t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.15-6.40 (1H, m), 6.40-6.70 (1H, m),
7.75-8.20 (3H, m), 7.20-7.65 (4H, m), 7.75-8.10 (2H, m),
8.25-8.60 (1H, m).

5 **Ejemplo 49**

ácido 2-bencil-7-(3-metil-3-fenilbutoxi)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-
(3S)-carboxílico,

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1612, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

1.32 (6H, s), 2.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.80-3.10 (2H, m),
3.40-4.00 (5H, m), 3.88 (2H, s), 4.10-6.00 (1H, br),
6.36 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$),
6.96 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.10-7.55 (10H, m).

Ejemplo 50

ácido 2-bencil-7-(3,3-dimetil-4-fenilbutoxi)-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1611, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

0.87 (6H, s), 1.61 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.54 (2H, s),
2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.20 (5H, m), 3.91 (2H, s),
4.20-6.00 (1H, br), 6.60 (1H, br-s), 6.67 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
7.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05-7.50 (10H, m).

104
104

Ejemplo 51

ácido 2-bencil-7-(2-isopropilbenzoxazol-6-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,

5

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1632, 1585, 1572, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

1.37 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.85-3.45 (4H, m), 3.50-4.20 (6H, m),

5.12 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$),

7.04 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.85 (8H, m).

10

Ejemplo 52

ácido 2-bencil-7-(2-tert-butililbenzoxazol-6-il)metoxi-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

15

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1611, 1583, 1562, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

1.42 (9H, s), 2.85-3.10 (2H, br), 3.50-4.20 (6H, m),

5.13 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),

7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.50 (6H, m), 7.55-7.65 (1H, m),

20

Ejemplo 53

ácido 2-bencil-7-(2-tert-butililbenzoxazol-5-il)metoxi-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1717, 1645, 1612, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

25

1.43 (9H, s), 2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.15 (3H, m), 3.90 (2H, s),

5.11 (2H, s), 6.69 (1H, br-s), 6.75 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),

7.03 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.10-7.50 (6H, m), 7.65 (1H, d, $J=9.0$),

7.71 (1H, br-s).

Ejemplo 54

ácido 7-(2-tert-butililbenzoxazol-6-il)metoxi-2-(2,2-dimetilpropil)-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

5

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1740, 1612, 1560, 1508.

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

1.10 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.79, 3.19 (2H, ABq, $J=13.6\text{Hz}$),
3.20-3.45 (3H, m), 4.25-4.55 (4H, br), 5.20 (2H, s),
6.96 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.00 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
7.40 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.73 (1H, s).

10

Ejemplo 55

ácido 2-bencil-7-(2-isopropilbenzoxazol-5-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,

15

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1634, 1587, 1570, 1501.

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

1.37 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.15 (2H, m),
3.25 (1H, quintet, $J=6.8\text{Hz}$), 3.50-4.30 (7H, m), 5.11 (2H, s),
6.69 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
7.20-7.50 (6H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70 (1H, s).

20

Ejemplo 56

ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

25

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3420, 3177, 1639, 1558, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

2.34 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.10-3.60 (3H, m),

3.98 (2H, br-t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.10-4.25 (2H, m), 6.51 (1H, br-s),

6.61 (1H, br-d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.94 (1H, br-d, $J=8.7\text{Hz}$),

7.25-7.65 (5H, m), 7.75-8.00 (2H, m), 8.46 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

5

Ejemplo 57

ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-[(piridin-2-il)carbonil]-
1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

10

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3385, 1624, 1566, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ (ppm) ;

2.31, 2.36 (3H, s, s), 2.75-3.05 (2H, m), 3.05-3.30 (2H, m),

4.00-4.30 (2H, m), 4.50-5.30 (3H, m), 6.60-6.80 (2H, m)

7.03 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.30-7.75 (5H, m),

7.75-8.10 (3H, m), 8.50-8.70 (1H, m).

15

Ejemplo 58

20 ácido 2-bencil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1736, 1639, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

2.34 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.07 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$),

3.64 (3H, s), 3.64-4.00 (5H, m), 4.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$),

25

6.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$),

6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.60 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 59

ácido 2-bencil-7-[2-(2-ciclopropil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

5 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3470, 1684, 1618, 1583, 1510.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;
0.70-1.10 (4H, m), 1.80-2.20 (1H, m), 2.16 (3H, s),
2.60-2.85 (2H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.50-4.20 (5H, m),
6.50-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34 (5H, s).

10

Ejemplo 60

ácido 2-(3-metil-2-butenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

15 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3447, 3335, 1670, 1668, 1622, 1556, 1506.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;
1.61 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m),
3.39 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.50-4.01 (3H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$),
4.35-5.60 (1H, br), 5.25 (1H, br-t), 6.67 (1H, s),
6.71 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
7.30-7.70 (8H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

20

Ejemplo 61

ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-tert-butiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

25

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1717, 1614, 1566, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

0.97 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.24 (3H, s),

2.44, 2.68 (2H, ABq, $J=13.9\text{Hz}$),

2.84 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.00-3.22 (2H, m), 3.65 (3H, t, $J=6.1\text{Hz}$),

3.83, 4.08 (2H, ABq, $J=15.1\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$),

6.58 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=1.7, 8.4\text{Hz}$),

7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.50-8.20 (1H, br).

5

Ejemplo 62

ácido 2-bencil-7-[2-(1-butenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

10

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3470, 1682, 1614, 1585, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

1.07 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.05-2.20 (1H, m), 2.26 (3H, s),

2.50-3.00 (3H, m), 3.65-4.45 (7H, m), 5.92 (1H, br-s),

6.17 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 6.45-6.85 (3H, m),

7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34 (5H, s).

15

Ejemplo 63

20 ácido 2-bencil-7-[2-(2,2-dimetilpropil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1722, 1614, 1568, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

0.95 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.55 (2H, s), 2.60-3.00 (2H, m),

3.00-3.30 (2H, m), 3.80-4.40 (7H, m), 6.64 (1H, br-s),

25

6.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

7.32 (5H, s), 7.80 (1H, br-s).

Ejemplo 64

2-(2,2-dimetilpropil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

- 5 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 1744, 1676, 1614, 1589, 1574, 1553, 1508.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;
 1.12 (9H, s), 1.23 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.36 (3H, s),
 2.60-3.60 (6H, m), 4.00-4.40 (4H, m), 4.40-6.00 (4H, m),
 6.88 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),
 7.35-7.70 (8H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

10 **Ejemplo 65**

ácido 7-(benzofran-2-ilmetoxi)-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

- 15 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1632, 1587, 1501.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;
 2.00-6.50 (1H, br), 2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.10 (3H, m),
 3.91 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.60-7.80 (8H, m), 7.33 (5H, s).

20

Ejemplo 66

ácido 2-isobutiril-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

- 25 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1736, 1639, 1612, 1504.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;
 1.02 (6H, br-d), 2.35 (3H, s), 2.65-3.30 (5H, m),
 4.00-5.30 (6H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),
 7.25-7.70 (8H, m), 7.70-8.10 (2H, m).

110
110

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1634, 1585, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

2.80-3.10 (2H, m), 3.19 (2H, br-t), 3.45-4.10 (3H, m),

3.90 (2H, s), 4.25 (2H, br-t), 6.50-7.80 (9H, m), 7.33 (5H, s).

5

Ejemplo 67

ácido 7-[2-(benzofran-2-il)etoxi]-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro

isoquinolin-(3S)-carboxílico.

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

0.87 (3H, br-t), 1.05-1.85 (9H, m), 2.15-2.55 (4H, m),

2.55-3.75 (4H, m), 4.00-4.90 (4H, m), 5.25-5.50 (1H, m),

6.40-7.10 (4H, m), 7.75 (1H, br-d), 8.15 (1H, br-d),

8.52 (1H, br-s).

15

Ejemplo 68

ácido 7-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-hexanoil-1,2,3,4-tetrahidro

isoquinolin-(3S)-carboxílico.

20

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1620, 1585, 1556, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

2.35 (3H, s), 2.70-3.15 (4H, m), 3.41, 3.65 (2H, ABq, $J=17.5\text{Hz}$),

3.70-4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.00-11.00 (1H, br),

6.64 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$),

7.20-7.70 (8H, m), 7.70-8.05 (2H, m).

25

14
111

Ejemplo 69

ácido 2-carboximetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

5

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1620, 1585, 1556, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;

2.35 (3H, s), 2.70-3.15 (4H, m), 3.41, 3.65 (2H, ABq, $J=17.5\text{Hz}$),
3.70-4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.00-11.00 (1H, br),
6.64 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$),
7.20-7.70 (8H, m), 7.70-8.05 (2H, m).

10

Ejemplo 70

ácido 2-[3-metoxicarbonil)propionil]-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico.

15

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1652, 1554, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

2.33 (3H, s), 2.50-3.40 (7H, m), 3.65 (3H, s), 4.07 (2H, br-t),
4.45-5.50 (3H, m), 5.60-6.20 (1H, br), 6.59 (1H, br-s),
6.67 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),
7.20-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

20

25

Ejemplo 71

ácido 2-[3-(etoxicarbonil)propil]-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3375, 1733, 1620, 1555, 1505.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;
1.18 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.76-2.15 (2H, m), 2.15-2.50 (2H, m),
2.35 (3H, s), 2.70-3.35 (6H, m), 3.60-4.40 (7H, m),
5.27 (1H, br-s), 6.61 (1H, br-s), 6.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 72

10 ácido 2-bencil-6-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1634, 1614, 1499.

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ;
2.35 (3H, s), 2.65-3.25 (4H, m), 3.40-4.00 (3H, m),
3.90 (2H, s), 4.17 (2H, br-t), 6.20-10.00 (1H, br),
6.50-7.00 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.30-7.70 (3H, m),
7.32 (5H, s), 7.75-8.15 (2H, m).

20

Ejemplo 73

ácido 2-(3-acetilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico,

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1682, 1620, 1508.

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ;
2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m),
3.50-4.30 (5H, m), 3.97 (2H, s), 6.50-6.90 (2H, m),
7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-8.00 (9H, m).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;
 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m),
 3.30-4.30 (5H, m), 6.57 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$),
 6.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.20-7.75 (7H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

5

Ejemplo 74

10 ácido 2-(2-acetilbencil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-
tetrahidro isoquinolin-(3S)-carboxílico, y

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1668, 1643, 1614, 1504.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;
 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m),
 3.30-4.30 (5H, m), 6.57 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$),
 6.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.20-7.75 (7H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

Ejemplo 75

20 ácido 2-bencil-7-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolin-(3S)-carboxílico,

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3462, 1680, 1614, 1556, 1508.

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ;
 2.41 (3H, s), 2.83-3.20 (2H, m), 3.44-4.20 (5H, m),
 4.91 (2H, s), 6.73 (1H, br-s), 6.77 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
 7.34 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34 (5H, s),
 7.40-7.68 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

114
714

Ejemplo de referencia 1

2-tert-butoxicarbonil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)- carboxilato de etilo

(1) 3,5-diyodo-L-tirosin-dihidrato (25.0 g) fue suspendido en ácido
5 clorhídrico concentrado (250 ml). Se añadió sucesivamente 1,2-
dimetoxietano (18 ml) y formalina al 37% (20 ml) y la mezcla se calentó a
75°C por 30 minutos. Se añadió de nuevo ácido clorhídrico concentrado
(120 ml), 1,2-dimetoxietano (9 ml) y formalina al 37% (10 ml), y la mezcla
se agitó a 75°C por 18 horas. Los cristales precipitados fueron colectados
10 por filtración y lavados con 1,3-dimetoxietano (20 ml) para dar
clorhidrato de ácido 7-hidroxi-6,8-diyodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-
(3S)-carboxílico (12.8 g).

15 7-Hydroxy-6,8-diiodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-
carboxylic acid hydrochloride:
IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1751, 1599, 1578.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;
3.00-3.30 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.30 (1H, dd, $J=5.9, 9.5\text{Hz}$),
7.71 (1H, s).

20

(2) El compuesto (12.8 g) obtenido en (1) arriba fue suspendido en etanol
(500 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y la mezcla se
sometió a reflujo por 15 horas. El etanol se evaporó bajo presión
25 reducida. Se añadió acetato de etilo (300 ml) al residuo obtenido y la

mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (100 ml) y salmuera saturada (100 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida para dar 7-hidroxi-6,8-diyodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (11.11 g).

5 7-hidroxi-6,8-diyodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;
1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-4.10 (5H, m),
4.23 (2H, q, J=7.0Hz), 7.46 (1H, s).

10

(3) Pd₂C al 10% (350 mg) fue suspendido en metanol (60 ml). Se añadió trietilamina (2.0 ml) y el compuesto (2.80 g) obtenido en (2) arriba, y la
15 mezcla fue hidrogenada catalíticamente a temperatura ambiente, 24.9 x 10⁴ Pa (3.0 kgf/cm²) por 3 horas. El Pd-C fu eliminado por filtración y el metanol se evaporó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (10 ml) al residuo obtenido. La mezcla fue lavada con salmuera saturada (100 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo
20 presión reducida para dar 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1,14 g).

7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo:

IR ν (nujol) cm⁻¹ ; 1732, 1607, 1516.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;
1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 2.80-3.10 (3H, m), 3.60-3.80 (1H, m),
3.97 (2H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 6.43 (1H, s), 6.50-6.80 (1H, m),
6.92 (1H, d, J=8.4Hz).

(4) El compuesto (1.13 g) obtenido en (3) arriba fue disuelto en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió di-tert-butil dicarbonato (1.50 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla fue lavada con salmuera saturada (20 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el compuesto del título (1.51 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3260, 1756, 1671, 1615, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, J=5.2Hz),

4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 4.41 (1H, d, J=15.5Hz), 4.60-5.25 (1H, m),

4.65 (1H, d, J=15.5Hz), 5.00-6.00 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m),

6.98 (1H, d, J=8.1Hz).

Ejemplo de Referencia 2

2-tert-butoxicarbonil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-

carboxilato de metilo

De la misma manera que el Ejemplo de Referencia 1, se obtuvo el compuesto del título.

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3261, 1755, 1672, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.63 (3H, s),

4.40 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 4.60-5.25 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$),

5.60-6.60 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 3

10 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etanol metanosulfonato

A cloruro de metileno (200 ml) se añadió 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etanol (20 g) y trietilamina (19.2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (9.52 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 15 minutos. La mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (200 ml), solución saturada acuosa de hidrógenocarbonato de sodio (100 ml) y salmuera saturada (100 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . El cloruro de metileno se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el compuesto del título (21.45 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

2.53 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$),

4.52 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 4

2-bencil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo

El compuesto (8.1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1(3) fue disuelto en N.N-dimetilformamida (80 ml). Se añadió trietilamina (2.0 ml) y bromuro de bencilo (4.57 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (500 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el compuesto del título (10.46 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3410, 1717, 1624, 1506.

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

1.22 (3H, t, J=7.0Hz), 3.06 (2H, d, J=5.0Hz),
3.66 (1H, t, J=5.0Hz), 3.78 (2H, s), 3.90 (2H, s),
4.13 (2H, q, J=7.0Hz), 6.37 (1H, d, J=2.0Hz),
6.56 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4Hz),
7.20-7.50 (5H, m).

20

Ejemplo de Referencia 5

2-(N-tert-butoxicarbonil-N-metilamino)etanol metanosulfonato

(1) 2(metilamino)etanol (3.5 ml) fue disuelto en tetrahidrofurano (150 ml). Se añadió di-tert-butil carbonato (12.5 g) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente por 20 minutos. El tetrahidrofurano se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 2-(N-tert-butoxicarbonil-N-metilamino)etanol (6.35 g).

5 2-(N-tert-butoxicarbonil-N-metilamino)etanol:

IR ν (neat) cm^{-1} ; 3423, 2976, 2934, 2882, 1674.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;
 1.43 (9H, s), 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$),
 3.67 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.00-6.00 (1H, br).

(2) El compuesto (505 mg) obtenido en (1) arriba fue disuelto en cloruro de metileno (20 ml). Se añadió trietilamina (0.5 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0.25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió cloruro de metileno (30 ml) a la mezcla y la mezcla se lavó con salmuera saturada (20 ml) y secada sobre Na_2SO_4 . EL cloruro de metileno se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (720 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;
 1.46 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.54 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$),
 4.33 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 6

1-(2-bromoetil)indolina

Al 1,2-dibromoetano (58.0 ml) se añadió indolina (5.0 g) y trietilamina (28.7 ml) y la mezcla se agitó a 0°C por 2 horas. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con salmuera saturada (400 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el compuesto del título (4.09 g).

10

IR ν (neat) cm^{-1} ; 2924, 2845, 1607, 1489.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

2.99 (1H, t, J=8.4Hz), 3.45 (1H, t, J=8.4Hz), 3.49 (4H, s), 6.40-6.75 (2H, m), 6.90-7.20 (2H, m).

15 Ejemplo de Referencia 7

1-(2-bromoetil)-6-metoxycarbonilindolina

Al 1,2-dibromoetano (15.7 ml) se añadió 6-metoxycarbonilindolina 2.41 g) y trietilamina (7.8 ml) y la mezcla se agitó a 90°C por 2 horas. Se añadió acetato de etilo (150 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con salmuera saturada (300 ml) y secada sobre Na₂SO₄. El acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el compuesto del título (1.71 g).

25

127
121
IR ν (neat) cm^{-1} ; 1713, 1611, 1499.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ;

3.03 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.53 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.53 (4H, s),
3.88 (3H, s), 6.00–6.20 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=1.5, 7.8\text{Hz}$).

Ejemplo Experimental 1 Acción hipoglucémica (método A)

Se tomó sangre en un estado de no ayuno de la vena de la cola de
5 ratones KK-A ν machos, que eran modelos espontáneamente diabéticos,
que habían desarrollado diabetes debido a resistencia a la insulina y que
mostraban altos niveles de glucosa en el plasma y insulina en el plasma.
El nivel de glucosa del plasma se midió usando un juego de ensayo
disponible comercialmente (prueba de glucosa C-III WAKO, Wako Pure
10 Chemical Industries, Ltd.). Los ratones fueron agrupados en un grupo de
control y en un grupo para administración (5 ratones por grupo), tal que
el nivel medio del plasma y la desviación estándar de cada grupo eran
prácticamente los mismos. El compuesto de prueba fue suspendido o
disuelto en solución de goma arábiga al 5% y se administró oralmente al
15 grupo de administración por 4 días consecutivos a partir del día
siguiente. La solución de goma arábiga al 5% fue administrada oralmente
al grupo de control. Se tomó sangre en estado de no ayuno de la vena de
la cola aproximadamente 24 horas después de la administración final y
se midió el nivel de glucosa en el plasma. El descenso en el nivel de
20 glucosa en el plasma se calculó usando la siguiente fórmula. Los
resultados se muestran en la Tabla 1.

Descenso (%) en el nivel de glucosa en plasma = $\frac{[(\text{nivel medio de glucosa en plasma del grupo de control} - \text{nivel medio de glucosa en el plasma del grupo de administración del compuesto de prueba}) / \text{nivel medio de glucosa en plasma del grupo de control}] \times 100}{}$
25

Tabla 1 Acción Hipoglicémica (método A)

Compuesto de Prueba	Dosis mg/kg	Descenso (%) en glucosa del plasma	Compuesto de prueba	Dosis mg/kg	Descenso (%) en glucosa del plasma
Ejemplo 2	10	38.3	Ejemplo 40	30	46.3
	30	60.6	Ejemplo 41	30	11.1
Ejemplo 3	30	11.8	Ejemplo 42	10	27.6
				30	49.6
Ejemplo 5	10	34.1	Ejemplo 43	30	27.5
	30	43.4	Ejemplo 44	30	48.0
Ejemplo 6	10	10.7	Ejemplo 45	30	12.6
	30	12.2	Ejemplo 46	30	28.6
Ejemplo 7	10	11.4	Ejemplo 48	30	16.1
	30	17.4	Ejemplo 49	30	11.1
Ejemplo 9	30	20.3	Ejemplo 50	30	11.4
Ejemplo 12	10	12.0	Ejemplo 51	30	20.0
Ejemplo 16	30	34.5	Ejemplo 52	30	26.3
Ejemplo 18	30	39.7	Ejemplo 53	30	13.6
Ejemplo 21	30	43.4	Ejemplo 54	30	10.8
Ejemplo 23	10	24.3	Ejemplo 55	30	13.9
	30	42.9			
Ejemplo 32	30	36.4	Ejemplo 58	30	19.1
Ejemplo 33	30	38.8	Ejemplo 67	30	10.6
Ejemplo 34	30	23.5	Ejemplo 69	30	12.5
Ejemplo 35	30	22.1	Ejemplo 70	30	15.2
Ejemplo 36	30	28.4	Ejemplo 71	30	10.5
Ejemplo 37	30	11.1	Ejemplo 72	30	15.9
Ejemplo 38	30	28.0	Ejemplo 73	30	14.8
Ejemplo 39	30	30.7			

Ejemplo Experimental 2 Acción hipoglicémica (método B)

Se tomó sangre en un estado de no ayuno de la vena de la cola de ratones KK-A^y machos, que eran modelos espontáneamente diabéticos, que habían desarrollado diabetes debido a resistencia a la insulina y que

5 mostraban altos niveles de glucosa en el plasma y insulina en el plasma.

El nivel de glucosa del plasma se midió usando un juego de ensayo disponible comercialmente (prueba de glucosa C-III WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Los ratones fueron agrupados en un grupo de control y en un grupo para administración (5 ratones por grupo), tal que

10 el nivel medio del plasma y la desviación estándar de cada grupo eran prácticamente los mismos. El compuesto de prueba fue mezclado en una proporción de 0.1 p/p% con un alimento en polvo CE-2, Clea) y la mezcla alimenticia fue suministrada al grupo de administración por 4 días consecutivos a partir del día siguiente.. Un alimento en polvo normal fue

15 suministrado al grupo de control. En el día 5, se tomó sangre bajo un estado de no ayuno de la vena de la cola y se midió el nivel de glucosa en el plasma. El descenso en el nivel de glucosa en el plasma se calculó a partir de la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Descenso (%) en el nivel de glucosa en plasma = [(nivel medio de glucosa en plasma del grupo de control – nivel medio de glucosa en el plasma del grupo de administración del compuesto de prueba) / nivel medio de glucosa en plasma del grupo de control] x 100

20

Tabla 2 Acción hipoglicémica (método B)

Compuesto de prueba	Descenso (%) en el nivel de glucosa en plasma
Ejemplo 2	69.2
Ejemplo 10	42.4

Ejemplo Experimental 3 Acción de disminución de triglicéridos

5 Se tomó sangre en un estado de no ayuno de la vena de la cola de ratones KK-A^y machos, que eran modelos espontáneamente diabéticos, que habían desarrollado diabetes debido a resistencia a la insulina y que mostraban altos niveles de glucosa en el plasma y insulina en el plasma. El nivel de triglicéridos del plasma se midió usando un juego de ensayo

10 disponible comercialmente (prueba de glucosa C-III WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Los ratones fueron agrupados en un grupo de control y en un grupo para administración (5 ratones por grupo), tal que el nivel medio del plasma y la desviación estándar de cada grupo eran prácticamente los mismos. El compuesto de prueba fue suspendido o

15 disuelto en solución de goma arábica al 5% y se administró oralmente al grupo de administración por 4 días consecutivos a partir del día siguiente. La solución de goma arábica al 5% fue administrada oralmente al grupo de control. Se tomó sangre en estado de no ayuno de la vena de la cola aproximadamente 24 horas después de la administración final y

20 se midió el nivel de triglicéridos en el plasma. El descenso en el nivel de