

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Apartado 8349
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

134

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicacion : 83112805 00000004 Folios: 118
Fecha (FPM): 2005-09-16 14:27:17
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NAC:1 379 COMPLEMEN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor
Jefe de la División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Desarrollo Económico
E. S. D.

Ref.: Expediente No. 03.112.805
Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:
**"NUEVOS DERIVADOS DE HETROCICLICOS QUE COMPRENDEN UN ANILLO
DE TETRAHIDROISOQUINOLINA Y USO FARMACEUTICO DE LOS MISMOS"**
Solicitante: KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

COMPLEMENTO DE INFORMACION

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante, atentamente me permito presentar el texto en español de la solicitud de patente citada en la referencia, en tamaño oficio, para una mejor y/o mayor comprensión, ya que el texto que se presentó inicialmente tenía un tamaño de letra muy pequeño.

Señor Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 del Consejo Superior de la Judicatura
Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 6107420 - 6107480

Bogotá, D.C.
MCAV

16 SET. 2005

135

**MEMORIA DESCRIPTIVA
DE LA
SOLICITUD DE PATENTE
PCT ENTRADA EN FASE
NACIONAL**

SOBRE

**“NUEVOS DERIVADOS DE HETEROCICLICOS
QUE COMPRENDEN UN ANILLO DE
TETRAHIDROISOQUINOLINA Y USO
FARMACEUTICO DE LOS MISMOS”**

EXPEDIENTE No. 03.112.805 De: Diciembre 29, 2003

PRIORIDAD: JP-161488/2001 De: Mayo 29 de 2001

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

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

APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS A.

BOGOTÁ, D.C.

2

108676

Nuevos derivados heterociclicos y
uso farmacéutico de los mismos

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo derivado heterociclico y a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual tiene una acción hipoglucémica, una acción hipolipidémica en sangre, una acción mejoradora de la resistencia a la insulina y una acción que activa el PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma). La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el nuevo derivado heterociclico recién mencionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por otra parte, la presente invención se refiere a un agente hipoglucémico, un agente hipolipidémico, un mejorador de la resistencia a la insulina, un agente terapéutico de diabetes, un agente terapéutico de complicaciones diabéticas, un mejorador de la tolerancia a la glucosa, un agente antiaterosclerosis, un agente antiobesidad, un agente antiinflamatorio, un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X, los cuales comprenden todos el nuevo derivado

heterocíclico mencionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

Como agente terapéutico de la diabetes, se usaron compuestos de biguanida que tienen como acción principal una acción inhibidora sobre la absorción de la glucosa a través del tracto intestinal y sobre la liberación de la glucosa proveniente del hígado, compuestos de sulfonilurea 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 sulfonilurea causan a veces hipoglucemia severa debido a su fuerte acción hipoglucémica. En consecuencia, debe tenerse suficiente cuidado cuando se usan estos compuestos. En los últimos años, hubo investigaciones y desarrollos activos de un agente terapéutico de la diabetes que no adolece de estos defectos, con la consecuencia de haber hallado varios compuestos que tienen una acción que mejora la resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina juega un papel importante como causa de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), junto con la reducción de la secreción de

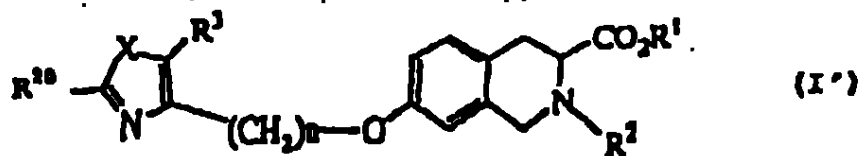
insulina. Como agente que mejora la resistencia a la insulina se conocen varios compuestos de tiazolidina. Los ejemplos de ese compuesto incluyen: 5-[4-[(6-hidroximetil)metoxi]bencil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: troglitazona) se describe en la USP 4572912 y EP0139421B1, 5-[[4-[2-(5-etil-piridin-2-il)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: pioglitazona) se describe en la USP4687777 y EP0193256B1, y 5-[[4-[2-(N-metil-N-(piridin-2-il)amino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: rosiglitazona) se describe en la USP5002953 y EP0306228B1. Sin embargo, estos agentes farmacéuticos que mejoran la resistencia a la insulina pueden causar efectos colaterales como hepatopatía, retención de líquidos, edema, megalocardia, obesidad y similares. De esta manera, se desea el desarrollo de un mejorador de la resistencia a la insulina altamente seguro que sea efectivo para la NIDDM.

Resumen de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proveer un compuesto que tenga una acción hipoglucémica, una acción hipolipidémica en sangre, una acción mejoradora de la resistencia a la insulina y una acción activadora del PPAR, que tiene una estructura completamente diferente a la de los compuestos convencionales y que es altamente seguro,

para incrementar la diversidad en y para ampliar el rango de selección de los agentes hipoglucémicos, agentes hipolipidémicos, mejoradores de la resistencia a la insulina, agentes terapéuticos de la diabetes, agentes terapéuticos de complicaciones diabéticas, mejoradores de la tolerancia a la glucosa, agentes antiaterosclerosis, agentes antiobesidad, agentes antiinflamatorios, agentes para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y agentes para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

Los presentes inventores realizaron vastos estudios en un intento por solucionar los problemas antes mencionados y hallaron que un derivado heterocíclico que tiene una nueva estructura de la fórmula (I')



donde

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^2 es $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^3$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^3 es alquilo C_{1-6} .

alquenilo C_{2-8} , arilo o heterociclo aromático, $-CO-C\equiv C-$
 R^6 , donde R^6 es alquilo C_{1-8} , $CO-CO-R^7$, donde R^7 es
 alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} , $-N(R^8)-CO-R^9$, donde R^8 es un
 átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^9 es alquilo C_{1-8} ,
 alcoxi C_{1-8} , arilo o arilalcoxi C_{1-3} , o arilo,

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

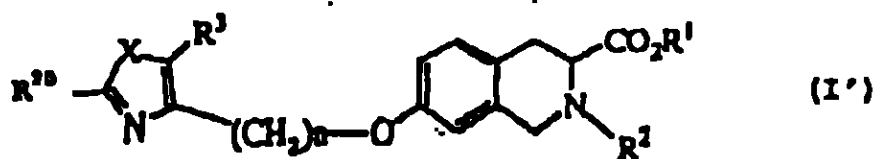
R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido, y

n es un número entero de 1 a 4,

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tienen
 una acción hipoglucémica, una acción hipolipidémica en
 sangre, una acción mejoradora de la resistencia a la
 insulina y una acción activadora del PPAR, así como una
 elevada seguridad.

De acuerdo con ello, la presente invención provee lo
 siguiente:

(1) Un nuevo derivado heterocíclico de la fórmula (I')



donde

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-8} ,

R^2 es $-CO-C(R^4)-C(R^5)-R^6$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-8} , y R^5 es alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , arilo o heterociclo aromático, $-CO-C\equiv C-R^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-8} , $CO-CO-R^7$, donde R^7 es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} , $-N(R^8)-CO-R^9$, donde R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-8} , y R^9 es alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , arilo o arilalcoxi C_{1-3} , o arilo,

R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-8} ,

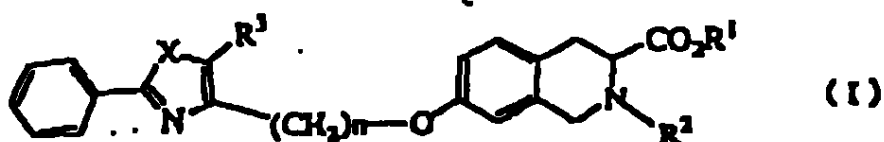
X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R^{2b} es fenilo opcionalmente sustituido, y

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(2) Un nuevo derivado heterocíclico de la fórmula (I)



donde

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-8} ,

R^2 es $-CO-C(R^4)-C(R^4)-R^5$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-8} , y R^5 es alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , arilo o heterociclo aromático, $-CO-C\equiv C-R^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-8} , $CO-CO-R^7$, donde R^7 es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} , $-N(R^8)-CO-R^9$, donde R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-8} , y R^9 es alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , arilo o arilalcoxi C_{1-8} , o arilo,

R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-8} ,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(3) El nuevo derivado heterocíclico del punto (2) antes mencionado, donde en la fórmula (I), R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno o metilo, X es un átomo de oxígeno, y n es 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(4) El nuevo derivado heterocíclico del punto (3) antes mencionado, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-CO-C(R^4)-C(R^4)-R^5$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^5 es alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} o arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(5) El nuevo derivado heterocíclico del punto (3) antes mencionado, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-CO-C\equiv C-R^4$, donde R^4 es alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) El nuevo derivado heterocíclico del punto (4) antes mencionado, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-CO-C(R^4)-C(R^4)-R^5$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno y R^5 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) El derivado heterocíclico del punto (2) antes mencionado, donde el derivado de la fórmula (I) es

cualquiera de los siguientes puntos [1] a [12]; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

[1] Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[2] Ácido 2-(2-heptenoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[3] Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-octadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[4] Ácido 2-(2-hexinoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[5] Ácido 2-cinnamoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[6] Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-oxobutiril)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[7] Ácido 2-etoxioxalil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[8] Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-octenoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[9] Ácido 2-benzoilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

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

[11] Ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

[12] Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3RS)-carboxílico.

(8) Una composición farmacéutica que contiene el nuevo derivado heterocíclico de cualquiera de los puntos (2) a (7) antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(9) Un agente farmacéutico que contiene el nuevo derivado heterocíclico de cualquiera de los puntos (2) a

(7) antes mencionados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que está seleccionado del grupo que consiste en un agente hipoglucémico, un agente hipolipidémico, un mejorador de la resistencia a la insulina, un agente terapéutico de la diabetes, un agente terapéutico de complicaciones diabéticas, un mejorador de la tolerancia a la glucosa, un agente antiarterioesclerosis, un agente antiobesidad, un agente antiinflamatorio, un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

(10) El derivado heterocíclico del punto (1) antes mencionado, donde el derivado de la fórmula (I') es cualquiera de los siguientes [13] a [29], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[13] Ácido 7-(2-[2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[14] Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-[5-metil-2-(4trifluorometilfenil)oxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[15] Ácido 7-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[16] Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S) carboxílico,

[17] Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(5-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[18] Ácido 7-(2-(2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[19] Ácido 7-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[20] Ácido 7-(2-(2-(3,4-metilendioxfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[21] Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[22] Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(o-tolil)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[23] Ácido 7-(2-(2-(4-benciloxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[24] Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[25] Ácido 7-(2-(2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[26] Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-nitrofenil)-oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(27) Ácido 7-(2-[2-(4-aminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(28) Ácido 7-(2-[2-(4-dimetilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(29) Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-[5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico.

(11) Una composición farmacéutica que contiene el nuevo derivado heterocíclico del punto (1) o (10) antes mencionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(12) Un agente farmacéutico que contiene el nuevo derivado heterocíclico del punto (1) o (10) antes mencionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está seleccionado del grupo que consiste en un agente hipoglucémico, un agente hipolipidémico, un mejorador de la resistencia a la insulina, un agente terapéutico de la diabetes, un agente terapéutico de complicaciones diabéticas, un mejorador de la tolerancia a la glucosa, un agente antiarterioesclerosis, un agente antiobesidad, un agente antiinflamatorio, un agente para la profilaxis o

tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

Descripción detallada de la invención

Cada símbolo utilizado en la presente memoria se explica a continuación.

Como sustituyente para R², se da como ejemplo alquilo opcionalmente sustituido por átomo de flúor, alcoxi, halógeno, grupo hidroxilo, amino y nítro.

Como alquilo opcionalmente sustituido antes mencionado por átomo de flúor, se prefiere un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ellos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, trifluorometilo y similares, más preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo y trifluorometilo.

Como alcoxi antes mencionado, se prefiere el alcoxi C₁₋₄ o arilalcoxi C₁₋₄. El alcoxi C₁₋₄ es un alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Puede tener un oxígeno, como metoxi, etoxi y propoxi, o dos oxígenos, como metilendioxi. El arilalcoxi C₁₋₄ es aquel

donde la parte alquilo es un alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono y la parte arilo es fenilo, naftilo y similares. Los ejemplos de ellos incluyen benciloxi, 1-naftilmetoxi, 2-naftilmetoxi, 1-feniletoxi, 2-feniletoxi, 1-naftiletoxi, 2-naftiletoxi, 2-(1-naftil)etoxi, 3-fenilpropoxi, 3-(1-naftil)propoxi y similares, más preferentemente benciloxi, 2-feniletoxi y 3-fenilpropoxi.

Como el halógeno antes mencionado, se prefieren flúor, cloro, yodo y similares. Se prefieren flúor y cloro.

El amino antes mencionado puede ser primario, secundario o terciario. Cuando el amino es secundario o terciario, el alquilo terminal es, preferentemente, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y el amino es, más preferentemente, $-NH_2$ y $-N(CH_3)_2$.

El número de sustituyentes para R^{20} es, por ejemplo, 0 a 4, preferentemente 0 a 3. Tal como se usa en la presente, cuando el número del sustituyente es 0, R^{20} es fenilo insustituído.

181

De preferencia particular, R^{18} está ejemplificado por fenilo, 4-ter-butilfenilo, 4-benciloxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-dimetilaminofenilo y similares.

El alquilo C_{1-4} para R^3 , R^4 y R^5 es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo y similares, preferentemente metilo, etilo, propilo y isopropilo.

El alquilo C_{1-6} para R^1 es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares, preferentemente metilo, etilo, propilo y ter-butilo.

El alquilo C_{1-8} para R^6 , R^7 y R^8 es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares, preferentemente metilo, etilo, propilo, ter-butilo, pentilo y hexilo.

El alquilo C_{4-8} para R^9 es un alquilo de cadena lineal o ramificada 2 que tiene 4 a 8 átomos de carbono, como

butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares, preferentemente butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo y hexilo.

El alqueno C_n , para R^b es un alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 8 átomos de carbono, como vinilo, 1-propeno, 2-propeno, isopropeno, 2-metil-1-propeno, 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, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, 7-octenilo y similares, preferentemente 1-propeno, 1-butenilo, 1-pentenilo y 1-hexenilo.

Como arilo para R^c , R^d y R^e , se ejemplifican el fenilo, naftilo y similares, preferentemente, el fenilo.

Como heterociclo aromático para R^f , se prefiere un heteroanillo monocíclico y un heteroanillo fundido que tienen al menos un heteroátomo seleccionado del grupo de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre. El heterociclo fundido en la presente invención es un sistema bicíclico, que comprende uno que tiene heteroátomos en

ambos anillos. El heteroanillo monocíclico preferido es un anillo de 5 ó 6 miembros. El heteroanillo que constituye un heteroanillo fundido preferido es un heteroanillo de 5 ó 6 miembros, y el anillo sin un heteroanillo que constituye un heterociclo fundido preferido es un anillo de 5 ó 6 miembros. El heteroanillo aromático es, por ejemplo, un heteroanillo monocíclico como furilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo y similares; un heteroanillo fundido como indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, furo(2,3--b)piridilo, tieno(2,3-b)piridilo, naftiridinilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo y similares, los cuales son, preferentemente, furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo, indolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo e isoquinolilo.

El arilalcoxi C_{1-3} para R^1 es, por ejemplo, aquel donde la parte arilo es preferentemente fenilo, naftilo y similares, y la parte alquilo es alcoxi de cadena lineal o ramificada alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de ellos incluyen benciloxi, 1-naftilmetoxi, 2-

24

naftilmetoxi, 1-feniletoxi, 2 feniletoxi, 1-naftiletoxi, 2-naftiletoxi, 2-(1-naftil)etoxi, 3-fenilpropoxi, 3-(1-naftil)propoxi y similares, preferentemente benciloxi, 2-feniletoxi y 3-fenilpropoxi.

El alcoxi C_{1-8} para R^7 y R^8 es, preferentemente, alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono, como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi y similares, preferentemente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y ter-butoxi.

R^1 es, preferentemente, un átomo de hidrógeno.

R^2 es, preferentemente, $-CO-C(R^4)-C(R^4)-R^3$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^3 es alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} o arilo, o $-CO-C\equiv C-R^5$, donde R^5 es alquilo C_{1-8} . Más preferentemente, R^2 es $-CO-C(R^4)-C(R^4)-R^3$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno, y R^3 es alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} .

R^6 es, preferentemente, un átomo de hidrógeno o metilo.

X es, preferentemente, un átomo de oxígeno.

n es, preferentemente, 2.

Los ejemplos preferidos del nuevo derivado heterocíclico de la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen

(1) Ácido 2-(2,4-hexadienil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 2-(2-heptenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(3) Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-octadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(4) Ácido 2-(2-hexinil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(5) Ácido 2-cinnamyl-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(6) Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-oxobutiril)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(7) Ácido 2-etoxioxalil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(8) Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-octenoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(9) Ácido 2-benzoilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

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

(11) Ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(12) Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3RS)-carboxílico,

(13) Ácido 7-[2-[2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(14) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(15) 7-[2-(2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(16) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(17) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(5-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(18) Ácido 7-[2-(2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(19) Ácido 7-[2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

159

(20) Ácido 7-[2-(2-(3,4-metilendioxiifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(21) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)carboxílico,

(22) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(5-metil-2-(o-tolil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(23) Ácido 7-[2-(2-(4-benciloxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(24) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(2-(4-isopropilifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(25) 7-[2-(2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

26

(26) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

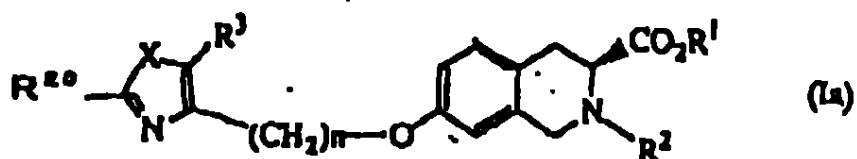
(27) ácido 7-[2-(2-(4-aminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(28) ácido 7-[2-(2-(4-dimetilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(29) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El derivado heterocíclico (I') comprende estereoisómeros debido a un carbono asimétrico en la posición 3 del carbono del anillo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. La configuración más preferida se muestra por medio de la siguiente fórmula (Ia)



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{20} , X y n son tal como se mencionaron con anterioridad.

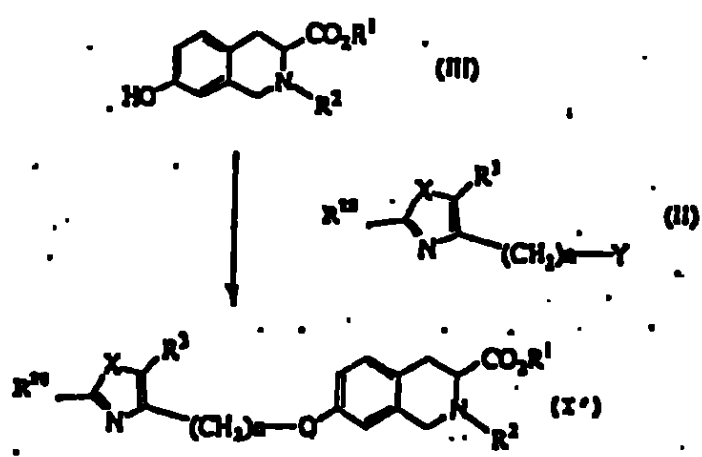
Cuando en la fórmula (I'), R^1 es $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{R}^5)-\text{R}^6$, donde R^4 y R^5 son tal como se definieron con anterioridad, los estereoisómeros (forma cis y forma trans, o forma Z y forma E) están presentes en el doble enlace, ambos isómeros están comprendidos en la presente invención.

El derivado heterocíclico (I') puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando el derivado heterocíclico (I') tiene un grupo básico, puede formarse una sal de adición ácida. El ácido para formar dicha sal de adición ácida está liberado de cualquier limitación particular, ya que puede formar una sal con una parte básica y es farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares, y ácidos orgánicos como ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico y similares.

Cuando el derivado heterociclico (I') tiene un grupo ácido como grupo carboxilo y similares, pueden usarse, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y similares), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio y similares), sales de bases orgánicas (por ejemplo, sal de trietilamina, sal de díciclohexilamina, sal de piridina, sal de ter-butilamina y similares) y otros.

El derivado heterociclico (I') de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse por cualquiera de los siguientes métodos de producción.

Método de producción 1



donde R^1 , R^2 , R^3 , R'' , X y n son tal como se definieron con anterioridad, e Y es hidroxí o un grupo de salida como átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) o alcansulfoniloxi (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, propansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi (por ejemplo, fenilsulfoniloxi y toilsulfoniloxi y similares).

En el método de producción 1, un compuesto que tiene la fórmula (II) (compuesto (II)) y un compuesto que tiene la fórmula (III) (compuesto (III)) se hacen reaccionar para obtener un compuesto que tiene la fórmula (I') (compuesto (I')).

Método de producción 1-a:

Cuando Y es un grupo hidroxí, el método de producción 1 incluye la reacción de deshidratación como la reacción de Mitsunobu (Reagents for Organic Synthesis de Fieser & Fieser, vol. 6,645) y similares. La reacción procede, en general, en presencia de un solvente usando un compuesto azo y una fosfina. Los ejemplos del compuesto azo incluyen di-álquilo C_{1-4} de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, dimetilazodicarboxilato, dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato y similares), azodicarboxamida

(por ejemplo, 1,1'-azobis-(N,N'-dimetilformamida), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina y similares) y otros. Los ejemplos de la fosfina incluyen triarilfosfina (por ejemplo, trifenilfosfina y similares), tri(alquilo)fosfina (por ejemplo, tri-n-butilfosfina, tri-n-hexilfosfina, tri-noctilfosfina y similares) y otros.

El solvente a usar en el método de producción 1-a está libre de cualquier limitación particular, ya que es inerte a la reacción. Los ejemplos de ellos incluyen dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares; y mezcla de éstos y similares.

La cantidad de compuesto (II) a usar en el método de producción 1-a está libre de cualquier limitación particular, y es, en general, de 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (III). La cantidad de compuesto azo y fosfina a usar es, en general, de 1-3 moles, preferentemente de 1-1,5 moles, por 1 mol de compuesto (III).

Mientras que las condiciones de reacción en el método de producción 1-a, como la temperatura de reacción, el

165

tiempo de reacción y similares, varían en función del reactivo, el solvente de reacción y similares a usar, la reacción se lleva a cabo generalmente de -30°C a 50°C durante 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

Método de producción 1-b:

Cuando Y es un grupo de salida como átomo de halógeno o alcansulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo, propansulfonilo, trifluorometansulfonilo y similares), arilsulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, toilsulfonilo y similares) y otros, el método de producción 1-b se lleva a cabo en un solvente similar a aquéllos utilizados en el método de producción 1-a en presencia de una base.

La base a usar en el método de producción 1-b está libre de cualquier limitación particular, y está ejemplificada por bases inorgánicas como carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio y similares), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), compuestos de hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y similares) y otros; y bases orgánicas como

21

alcoholatos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares), aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y similares) y otros.

La cantidad de compuesto (II) a usar en el método de producción 1-b está libre de cualquier limitación particular, y es, en general, de 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (III). La cantidad de base a usar es, en general, de 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (III).

En el método de producción 1-b, puede usarse un catalizador en un solvente en presencia de una base. El solvente preferido es tolueno y el catalizador está ejemplificado por sales de amonio cuaternarias como bromuro de tetrametilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio y similares, y tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina. Preferentemente, se usan fluoruro de tetraetilamonio o tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina. La cantidad de catalizador a usar es, en general, de 0,1-1 moles, preferentemente de 0,1-0,5 moles, por 1 mol de compuesto (III).

Mientras las condiciones de reacción en el método de producción 1-b, como la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y similares, varían en función del reactivo, el solvente de reacción y similares a usar, la reacción se lleva a cabo generalmente de -30°C a 150°C durante 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

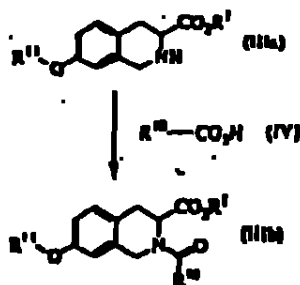
En el método de producción 1-b, R^1 en el compuesto (III) es, preferentemente, un grupo alquilo C_{1-8} . En este caso, se obtiene el compuesto (I'), donde R^1 es un grupo alquilo C_{1-8} , el cual puede hidrolizarse mediante un método conocido per se para obtener el compuesto (I'), donde R^1 es un átomo de hidrógeno.

El compuesto (III) puede producirse por cualquiera de los siguientes métodos.

Método de producción a:

En la fórmula (III) se produce un compuesto que tiene la fórmula (IIIb) (compuesto (IIIb)), donde R^1 es $-\text{COC}(R^1)-\text{C}(R^1)-R^2$, donde R^1 y R^2 son tal como se definieron con anterioridad, $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-R^3$, donde R^3 es tal como se definió con anterioridad, o $-\text{CO}-\text{CO}-R^4$, donde R^4 es tal como se definió con anterioridad.

33



donde R^1 es tal como se definió con anterioridad, R^{10} es $-\text{C}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$, donde R^4 y R^5 son tal como se definieron con anterioridad, $-\text{C}-\text{C}-\text{R}^6$, donde R^6 es tal como se definió con anterioridad, o $-\text{CO}-\text{R}^7$, donde R^7 es tal como se definió con anterioridad, y R'' es un átomo de hidrógeno ó un grupo de protección hidroxil.

El grupo de protección hidroxil para R'' está ejemplificado por éteres como éter metílico, éter isopropílico, éter ter-butilico, éter bencilico, éter alílico, éter metoximetílico, éter tetrahidropiránico, éter p-bromofenacílico, éter trimetilsilílico y similares, acetales, ésteres como formilo, acetilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, benzilo, metansulfonilo, bencensulfonilo, p-toluensulfonilo y similares.

En el método de producción a, el compuesto (IV) se somete a la reacción no sólo en forma de un ácido libre, sino también en forma de una sal (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, trietilamina, piridina y similares), un derivado reactivo (por ejemplo, haluro ácido como cloruro ácido, bromuro ácido y similares; anhídrido ácido; anhídrido ácido mezclado con ácido fosfórico sustituido (por ejemplo, ácido dialquilfosfórico y similares), alquilcarbonato (por ejemplo, monoetilcarbonato y similares, y otros; amidas activas que son amidas con imidazol y similares; ésteres como éster de cianometilo, éster de 4-nitrofenilo y similares) y otros.

Cuando el compuesto (IV) se usa en forma de un ácido libre o una sal en el método de producción a, la reacción se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del agente de condensación incluyen agentes de deshidratación como carbodiimidas N,N'-disustituidas como N,N'-díciclohexilcarbodiimida y similares; compuestos de carbodiimida como 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-diethylaminociclohexil)carbodiimida y similares; compuestos de azolida (por ejemplo, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tionildiimidazol y similares) y similares.

Cuando se usan estos agentes de condensación, se considera que la reacción procede por medio de un derivado reactivo del compuesto (IV).

En el método de producción a, la reacción entre el compuesto (IIa) y el compuesto (IV) se lleva a cabo, generalmente, en un solvente inerte. Los ejemplos del solvente incluyen acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina, agua y similares, mezclas de éstos y similares. Además, puede usarse una base como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de potasio y similares. Cuando se usa una base, la cantidad de la base a usar es, en general, de 1-3 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (IIa).

En el método de producción a, la cantidad de compuesto (IV) a usar es, en general, de 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (IIa).

Mientras las condiciones de reacción de compuesto (IIa) y compuesto (IV) en el método de producción a, como la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y similares, varían en función del reactivo, el solvente de

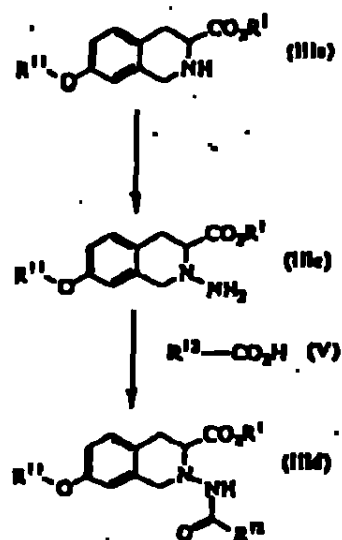
171

reacción y similares a usar, la reacción se lleva a cabo generalmente de -30°C a 150°C durante 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

En el método de producción a, R'' del compuesto (IIIa) es, preferentemente, un grupo de protección hidroxil. En este caso, se obtiene un compuesto (IIIb), donde R'' es un grupo de protección hidroxil, que se elimina con un método conocido per se para obtener el compuesto (IIIb), donde R'' es un átomo de hidrógeno.

Método de producción b-1:

Se produce un compuesto que tiene la fórmula (IIId) (compuesto (IIId)) donde, en la fórmula (III), R' es $-N(R')-CO-R'$, donde R' es tal como se definió con anterioridad, y R' es alquilo C_{1-10} o arilo.



donde R^I y R^{II} son tal como se definieron con anterioridad, y R^{II} es alquilo C_{1-6} o arilo.

En el método de producción b-1, se introduce el grupo amino en la posición 2 del esqueleto de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina del compuesto (IIIa) para obtener un compuesto que tiene la fórmula (IIIc) (compuesto (IIIc)), que se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula (V) (compuesto (V)) para obtener un compuesto que tiene la fórmula (IIIId) (compuesto (IIIId)).

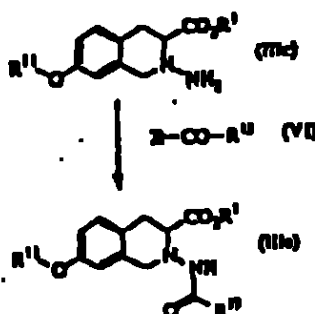
El compuesto (IIIc) puede producirse por un método conocido per se, haciendo reaccionar el compuesto (IIIa) con cloroamina, hidroxilamin-o-sulfonato, o-sulfonilo u o-

acilhidroxilamina y similares, o reduciendo una forma N-nitrosa del compuesto (IIia) y similares.

En el método de producción b-1, se hacen reaccionar el compuesto (IIic) y el compuesto (V) en el modo de reacción y condiciones de reacción similares a las de la reacción entre el compuesto (IIia) y el compuesto (IV) en el método de producción a.

Método de producción b-2:

Se produce un compuesto que tiene la fórmula (IIie) (compuesto (IIie)) donde, en la fórmula (III), R^1 es $N(R^2)-CO-R^3$, donde R^2 es tal como se definió con anterioridad, y R^3 es alcoxi C_{1-3} o arilalcoxi C_{1-3} .



donde R^1 y R^{11} son tal como se definieron con anterioridad, R^{11} es alcoxi C_{1-3} , arilalcoxi C_{1-3} , y Z es un átomo de

124

halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo).

En el método de producción b-2, se hace reaccionar el compuesto (IIic) con un compuesto que tiene la fórmula (VI) (compuesto (VI)) para obtener un compuesto que tiene la fórmula (IIIe) (compuesto (IIIe)).

En el método de producción b-2, la reacción entre el compuesto (IIId) y el compuesto (VI) puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción en presencia de una base. Los ejemplos del solvente incluyen dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares, mezclas de éstos y similares. La base a usar en el método de producción b-2 está libre de cualquier limitación particular, y está ejemplificada por bases inorgánicas como carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio y similares), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares) y otros; alcoholatos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio y similares; compuestos de hidruro

77

125

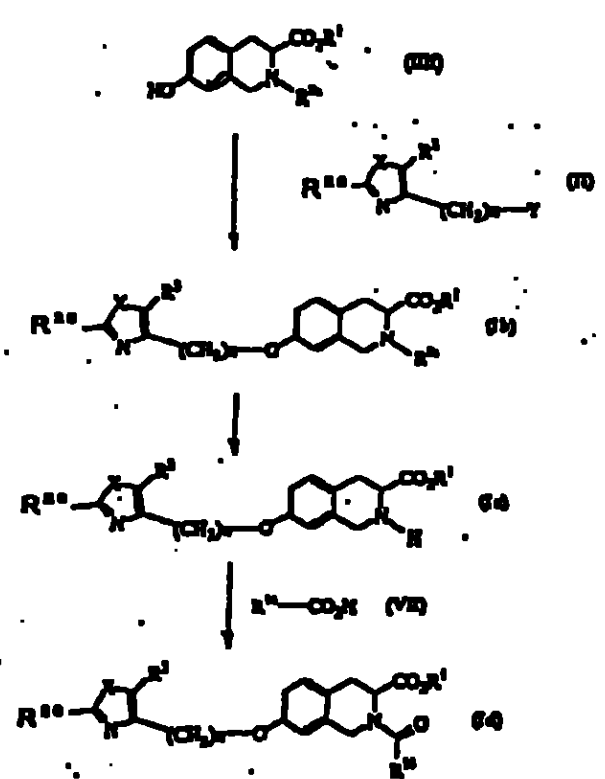
metálico como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y similares; y bases orgánicas como trietilamina, diisopropiletilamina y similares. La cantidad de la base a usar es, en general, de 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (IIIC). La cantidad de compuesto (VI) a usar en el método de producción b-2 es, en general, de 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (IIIC).

Mientras las condiciones de reacción del compuesto (IIIC) y el compuesto (VI) en el método de producción b-2, como la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y similares, varían en función del reactivo, el solvente de reacción y similares a usar, la reacción se lleva a cabo generalmente de -30°C a 150°C durante 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

En el método de producción b-1 y el método de producción b-2, R'' del compuesto (IIIA) y el compuesto (IIIC) es, preferentemente, un grupo de protección hidroxil. En este caso, se obtiene un compuesto (IIID) y un compuesto (IIIE), donde R'' es un grupo de protección hidroxil, que se elimina con un método conocido *per se* para obtener un compuesto (IIID) y un compuesto (IIIE), donde R'' es un átomo de hidrógeno.

42

Método de producción 2



donde R¹, R³, R²⁰, X y n son tal como se definieron con anterioridad, R²¹ es un grupo de protección amino, y R¹⁴ es -C(R⁴)-C(R⁴)-R⁵, donde R⁴ y R⁵ son tal como se definieron con anterioridad, -C≡C-R⁶, donde R⁶ es tal como se definió con anterioridad, o -CO-R⁷, donde R⁷ es tal como se definió con anterioridad.

El grupo de protección amino para R²¹ está ejemplificado por formilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo,

metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, difenilmetiloxycarbonilo, metoximetilcarbonilo, mechoximetiloxycarbonilo, trimetilsililo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-metilsulfoniletiloxycarbonilo, butoxycarbonilo (de ahora en más denominado también como Boc), tritilo y similares.

En el método de producción 2, el grupo de protección amino de un compuesto que tiene la fórmula (Ib) (compuesto (Ib)) se elimina con un método conocido per se para obtener un compuesto que tiene la fórmula (Ic) (compuesto (Ic)), que se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula (VII) (compuesto (VII)) para obtener un compuesto que tiene la fórmula (Id) (compuesto (Id)). El compuesto (Ib) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (II) y un compuesto que tiene la fórmula (IIIf) (compuesto (IIIf)) en el modo de reacción y las condiciones de reacción similares a las de la reacción entre el compuesto (II) y el compuesto (III) en el método de producción 1.

En el método de producción 2, el compuesto (VII) se somete a la reacción no sólo en forma de un ácido libre, sino también en forma de una sal (por ejemplo, sal de sodio, potasio, calcio, trietilamina, piridina y similares), un derivado reactivo (por ejemplo, haluro ácido como cloruro ácido, bromuro ácido y similares; anhídrido

178

13

ácido; anhídrido ácido mixto con ácido fosfórico sustituido como ácido dialquillfosfórico y similares, con alquilcarbonato como monoetilcarbonato y similares, y otros; amidas activas que son amidas con imidazol y similares; ésteres como éster cianometílico, éster 4-nitrofenílico y similares) y otros.

Cuando el compuesto (VII) se usa en forma de un ácido libre o una sal en el método de producción 2, la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del agente de condensación incluyen agentes de deshidratación como carbodiimidas N,N'-disustituidas (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida y similares); compuestos de carbodiimida como 1-etil-3-(3'-diisilaminopropil)carbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-diisilaminociclohexil)carbodiimida y similares; compuestos de azolida (por ejemplo, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tionildiimidazol y similares) y otros; y similares.

Cuando se usan estos agentes de condensación, se considera que la reacción proceda por medio de un derivado reactivo del compuesto (VII).

En el método de producción 2, la reacción entre el compuesto (Ic) y el compuesto (VII) se lleva a cabo, en

45

179

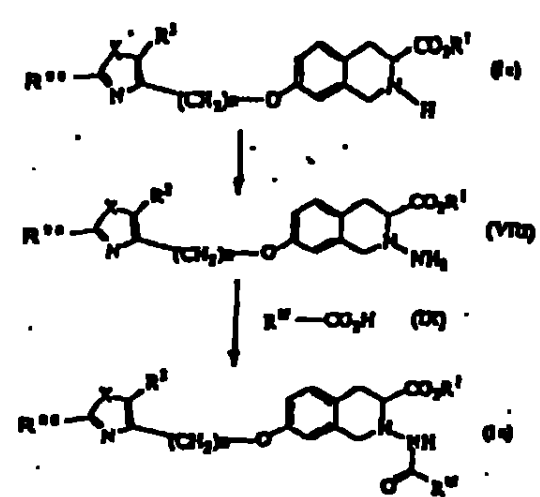
general, en un solvente inerte. Los ejemplos del solvente incluyen acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina, agua y similares, mezclas de éstos y similares. Además, puede usarse una base como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de potasio y similares. Cuando se usa una base, la cantidad de base a usar es, en general, de 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (Ic).

En el método de producción 2, la cantidad de compuesto (VII) a usar, en general, de 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (Ic).

Mientras las condiciones de reacción del compuesto (Ic) y el compuesto (VII) en el método de producción 2, como la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y similares, varían en función del reactivo, el solvente de reacción y similares a usar, la reacción se lleva a cabo generalmente de -30° C a 150° C durante 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

Método de producción 3

45



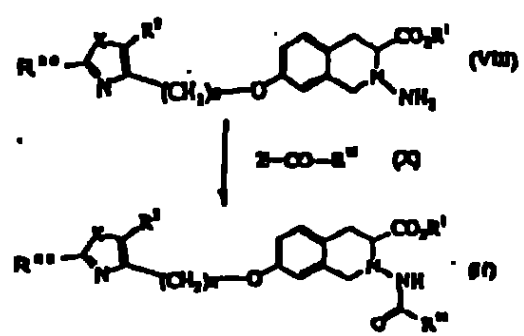
donde R^1 , R^3 , R^{10} , X y n son tal como se definieron con anterioridad, y R^{15} es alquilo C_{1-9} o arilo.

En el método de producción 3, se introduce el grupo amino en la posición 2 del esqueleto de la 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina del compuesto (Ic) para obtener un compuesto que tiene la fórmula (VIII) (compuesto (VIII)), que se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula (IX) (compuesto (IX)) para obtener un compuesto que tiene la fórmula (Ie) (compuesto (Ie)).

El compuesto (VIII) puede producirse por un método conocido *per se*, como haciendo reaccionar el compuesto (Ic) con cloroamina, hidroxilamin-o-sulfonato, o-sulfonilo u o-acilhidroxilamina y similares, o reduciendo una forma N-nitrosa del compuesto (Ic) y similares.

En el método de producción 3, se hace reaccionar el compuesto (VIII) y el compuesto (IX) en el modo de reacción y las condiciones de reacción similares a los de la reacción entre el compuesto (Ic) y el compuesto (VII) en el método de producción 2.

Método de producción 4



donde R^1 , R^2 , R^{10} , X y n son tal como se definieron con anterioridad, R^{10} es alcoxi C_{1-4} o arilalcoxi C_{1-3} , y Z es un átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo).

En el método de producción 4, se hace reaccionar el compuesto (VIII) con un compuesto que tiene la fórmula (X) (compuesto (X)) para obtener un compuesto que tiene la fórmula (II) (compuesto (II)).

En el método de producción 4, la reacción entre compuesto (VIII) y compuesto (X) puede llevarse a cabo en un solvente inerte en presencia de una base. Los ejemplos del solvente incluyen dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares, mezclas de éstos y similares.

La base a usar en el método de producción 4 está libre de cualquier limitación particular, y está ejemplificada por bases inorgánicas como carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio y similares), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares) y otros; alcoholatos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares; compuestos de hidruro metálico como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y similares; y bases orgánicas como trietilamina, diisopropiletilamina y similares. La cantidad de base a usar es, en general, de 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (VIII). La cantidad de compuesto (X) a usar en el método de producción 4 es, en general, de 1-5 moles,

3170.
7.1
7.2
7.3

49

193

preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (VIII).

Mientras las condiciones de reacción del compuesto (VIII) y el compuesto (X) en el método de producción 4, como la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y similares, varían en función del reactivo, el solvente de reacción y similares a usar, la reacción se lleva a cabo generalmente de -30° C a 150° C durante 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

El derivado heterocíclico (I') obtenido en los métodos de producción 1-4 antes mencionados puede aislarse por un método general I, y purificarse opcionalmente con un método general como recristalización, cromatografía preparativa de capa delgada, cromatografía en columna y similares.

El derivado heterocíclico (I') puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por un método conocido per se.

La composición farmacéutica que comprende el derivado heterocíclico (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede contener un aditivo y similares. Como aditivo, figuran como ejemplo un excipiente (por ejemplo, almidón, lactosa, azúcar,

carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares), un aglutinante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina y similares), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, talco y similares), un/desintegrante (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica, talco y similares), y similares.

Los componentes antes mencionados se mezclan para obtener una preparación para administración oral, como cápsula, comprimido, polvo, gránulo, jarebe en polvo y similares, o una preparación para la administración parenteral, como inyección, supositorio y similares, de acuerdo con un método conocido per se.

Mientras que la dosis del derivado heterocíclico (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con el sujeto de administración, el síntoma y otros factores, cuando se administra por vía oral a un paciente adulto con, por ejemplo, diabetes, una complicación diabética o hiperlipidemia, la dosis única es de aproximadamente 1 - 500 mg, que se administra de 1 a 3 veces por día.

El derivado heterocíclico (I') y una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención

muestran mayor acción hipoglucémica, acción hipolipidémica en sangre, acción mejoradora de la resistencia a la insulina y acción que activa el PPAR en mamíferos (por ejemplo, humanos, caballos, vacas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y similares), y son útiles como agente hipoglucénico, agente hipolipidémico, mejorador de la resistencia a la insulina, agente terapéutico de la diabetes, agente terapéutico de una complicación diabética, mejorador de la tolerancia a la glucosa, agente antiaterosclerosis, agente antiobesidad, agente antiinflamatorio, agente para la profilaxis y el tratamiento de una enfermedad mediada por un PPAR y agente para la profilaxis y el tratamiento del síndrome X. Para ser específicos, el derivado heterocíclico (I') y una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención son útiles para la profilaxis y el tratamiento de diabetes, complicación diabética, hiperlipidemia, aterosclerosis, hiperglucemia, enfermedades causadas por la intolerancia a la glucosa resistente a la insulina, enfermedades causadas por la resistencia a la insulina, obesidad, inflamación, enfermedad mediada por el PPAR y el síndrome X.

La presente invención se detalla por medio de ejemplos y ejemplos de referencia, los cuales no figuran como limitativos.

Ejemplo

Ejemplo 1

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

Se disolvieron 2-(2-heptenoil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (200 ml) y 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilmetansulfonato (355 mg) en tolueno (6 ml), y se agregaron carbonato de potasio (260 mg) e hidrato de fluoruro de tetraetilamonio (40 mg). La mezcla se agitó a 80° C durante 10 horas. Se agregó acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua (30 ml) y salmuera saturada (20 ml), y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto que figura en el título (250 mg).

IR ν (neto) cm⁻¹; 1740, 1661, 1622, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 0.92 (3H, br-t), 1.10-1.80 (4H, m), 1.80-2.40 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz), 2.80-3.20 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz), 4.50-5.60 (3H, m), 6.00-6.50 (1H, m), 6.60-7.20

(3H, m), 7.04 (1H, d, J=7.9Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 2

Ácido 2-(2-heptenoil)-7-[2-(5-metil-2-fenilaxazol-4-il)etoxi] 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

El compuesto (0,40 g) del ejemplo 1 se disolvió en una mezcla (9,5 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (2,4 ml). La mezcla se agitó a 50° C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, y la solución se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (0,36 g).

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1740, 1653, 1612, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.91 (3H, br-t), 1.10-1.75 (4H, m), 2.00-2.50 (2H, br), 2.32 (3H, s), 2.88 (2H, br-t), 2.90-3.30 (2H, m), 4.07 (2H, br-t), 4.50-5.10 (2H, m), 5.30-5.65 (1H, m), 6.30 (1H, d, J=14.9Hz), 6.55-7.20 (3H, m), 7.04 (1 H, d, J=7.9Hz), 7.30-7,55 (3H, m), 7.70-8.05 (2H, m), 8.10-8.80 (1H, br).

Ejemplo 3

Ácido 2-cinnamoyl-7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) Se disolvieron 2-ter-butoxicarbonil-7-hidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo
(3,0 g) y 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etil-metansulfonato
(4,12 g) en tolueno (90 ml), y se agregaron carbonato de
potasio (4,0 g) e hidrato de fluoruro de tetraetilemonio
(1,5 g). La mezcla se agitó a 80° C durante 5 horas. La
mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml) y salmuera
saturada (100 ml), y se secó (Na₂SO₄). Se evaporó el
tolueno a presión reducida y el residuo obtenido se
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para
obtener 2-ter-butoxicarbonil-7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-
il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de
metilo (4,49 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 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 7 (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).

(2) El compuesto de (1) (14,0 g) se disolvió en ácido fórmico (42 ml), y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno-2-propanol 0,78 M (10,7 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo (300 ml) y agua (500 ml), y la mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, seguido por separación de las dos capas. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada (500 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)carboxilato de metilo (9,4 g).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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, $J=6.6\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.60 (3H, m), 7.85-8.15 (2H, m).

(3) El compuesto de (2) (0,4 g) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml), y se agregaron ácido cinnámico (0,2 g)

y clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,29 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (15 ml) y salmuera saturada (15 ml), y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-cinnanol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxilato de metilo (0,49 g).

IR ν (Nujol) cm⁻¹; 1788, 1734, 1639, 1616.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.4Hz), 3.00-3.30 (2H, br), 3.61 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.4Hz), 4.60-5.65 (3H, m), 6.60-6.85 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=15.1Hz), 7.06 (1H, d, J=8.1Hz), 7.25-8.75 (8H, m), 7.76 (1H, d, J=8.1Hz), 7.85-8.10 (2H, m), 12.20-13.00 (1H, br).

(4) El compuesto de (3) (0,47 g) se disolvió en una mezcla (11 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,59 ml). La mezcla se agitó a 50° C durante 30 minutos y se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La solución se concentró a presión reducida y los cristales

precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (0,45 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1740, 1641, 1612, 1570, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 2.36 (3H, s), 2.75-3.25 (2H, br), 2.92 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.40-5.60 (3H, m), 6.70-6.95 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-8.10 (12H, m), 12.20-13.00 (1H, br).

Ejemplo 4

Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico

(1) Se disolvió 7-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de etilo (81 mg) en tolueno (2 ml), y se agregaron 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilmetansulfonato (115 mg), carbonato de potasio (112 mg) e hidrato de fluoruro de tetraetilamonio (21 mg). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera saturada (20 ml), y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 7-[2-(5-metil-2-

1a)

58

feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoguinalina-3-carboxilato de etilo (87 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.37 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.23 (2H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 3.98 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.24 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 4.74 (1H, t, $J=4.1\text{Hz}$), 6.6-7.6 (1H, m), 7.8-8.1 (2H, m).

(2) El compuesto de (1) (87 mg) se disolvió en una mezcla (2 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (0.54 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La solución se concentró a presión reducida y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (65 mg).

IR v (Nujol) cm^{-1} : 1717, 1.599, 1504, 1460, 1377, 750, 718, 691.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.22 (2H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.45 (2H, s), 4.68 (1H, t, $J=3.6\text{Hz}$), 6.6-7.6 (1H, m), 7.8-8.1 (2H, m).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en los ejemplos 1-4.

Ejemplo 5

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

IR v (neto) cm^{-1} ; 1740, 1653, 1626, 1601.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.85 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.50-5.60 (3H, m), 5.95-6.55 (3H, m), 6.60-6.85 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15-7.35 (1H, m), 7.35-7.65 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

Ejemplo 6

Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1738, 1651, 1616, 1545, 1506.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.82 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.75-3.25 (2H, br), 2.91 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.19

(2H, t, J=6.4Hz), 4.35-5.30 (3H, m), 6.00-6.70 (3H, m), 6.82 (2H, s), 6.90-7.30 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.65 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 12.20-13.30 (1H, br).

Ejemplo 7

Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-octadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1739, 1647, 1616, 1576, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.42 (2H, m), 1.95-2.30 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.91 (2H, t, J=6.6Hz), 4.18 (2H, t, J=6.6Hz), 4.40-5.30 (3 H, m), 6.00-7.30 (5H, m), 6.81 (1H, s), 7.09 (7 H, d, J=7.8Hz), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

Ejemplo 8

Ácido 2-(2-hexinil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2235, 1732, 1634, 1583, 1553, 1506.

105

60 .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm); 0.95, 1.00 (3H, t, t, J=6.6Hz), 1.30-1.75 (2H, m), 2.70-3.30 (4H, br), 2.91 (2H, t, J=6.6Hz), 4.19 (2H, t, J=6.6Hz), 4.40-5.30 (3H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=7.9Hz), 7.35-7.70 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 12.20-13.00 (1H, br).

Ejemplo 9

Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-oxo-butiril)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm⁻¹; 1743, 1719, 1623, 1605.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm); 1.01, 1.06 (3H, t, t, J=7.0Hz), 2.35 (3H, s), 2.80 (2H, q, J=7.0Hz), 2.91 (2H, t, J=6.4Hz), 3.09 (2H, d, J=4.3Hz), 4.18 (2H, t, J=6.4Hz), 4.40-5.15 (3H, m), 6.65-6.90 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.6.5 (3H, m), 7.70-8.00 (2H, m).

Ejemplo 10

Ácido 2-etoxioxalil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm⁻¹; 1738, 1661, 1614, 1587, 1553, 1504.

60

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3). δ (ppm); 1.28, 1.36 (3H, t, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.32 (3H, s), 2.86 (2H, br-t), 2.95-3.40 (2H, m), 4.01 (2H, br-t), 4.37, 4.45 (2H, -q, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.60-5.10 (2H, m), 5.10-5.40 (1H, m), 6.40-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.30-7.55 (3H, m), 7.70-8.05 (3H, m).

Ejemplo 11

Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-octenoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1740, 1653, 1612, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.89 (3H, br-t), 1.10-1.75 (6H, m), 2.00-2.50 (2H, br-t), 2.32 (3H, s), 2.88 (2H, br-t), 2.95-3.40 (2H, m), 4.07 (2H, br-t), 4.50-5.10 (2H, m), 5.35-5.65 (1H, m), 6.31 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.55-7.20 (3H, m), 7.04 (1 H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30-7.55 (3H, m), 7.70-8.05 (2H, m), 8.05-8.40 (1H, br).

Ejemplo 12

Ácido 2-benzolamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) El compuesto del ejemplo 3 (2) (5 g) se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 6 M (20 ml) y metanol (15 ml), y se agregó nitrito de sodio (2,2 g) de a porciones bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua (300 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (100 ml), y se secó (Na_2SO_4), y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. Al residuo cristalino obtenido se agregó éter isopropílico, y la mezcla se filtró para obtener 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoil]-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)carboxilato de metilo como cristales (3,17 g).

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1742, 1639, 1612, 1553, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.20-3.50 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.50, 15 5.00 (2H, ABq, $J=19.2\text{Hz}$), 5.80-6.00 (1H, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.25-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) El compuesto de (1) (3,15 g) se suspendió en ácido acético al 50 % (30 ml) y se agregó cinc en polvo (1,95 g). La mezcla se agitó a 50°C durante 45 minutos y se agregó agua (300 ml). Tras neutralizar con hidrogenocarbonato de

sodio, se agregó acetato de etilo (500 ml), y se filtró un material insoluble. Se separaron las dos capas y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (300 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-amino-7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (1,88 g).

IR v (neto) cm^{-1} ; 3342, 1738, 1641, 1614, 1555, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.36 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.95-3.20 (2H, m), 3.36 (2H, br-s), 3.60-3.90 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.95-4.35 (4 H, m), 6.55 (1 H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=2.3, 8.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.60 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(3) El compuesto de (2) (0,5 g) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y se agregaron trietilamina (0,22 ml) y cloruro de benzilo (0,16 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se agregó acetato de etilo (30 ml). La mezcla se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó a presión reducida, y se agregó éter isopropílico al residuo cristalino obtenido. La filtración

199

dio como resultado 2-benzilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo como cristales (0,48 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3229, 1732, 1645, 1622, 1580, 1553, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.36 (3 H, s), 2.95 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.50 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.00-4.45 (5H, m), 6.55 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=2.3, 8.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15-7.60 (6H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 7.80-8.10 (2H, m), 8.21 (1H, br-s).

(4) El compuesto de (3) (0,45 g) se disolvió en una mezcla (11 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (2,64 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos y se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La solución se concentró a presión reducida y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (0,36 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3258, 1761, 1713, 1639, 1612, 1580, 1555, 1502.

66

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.65-3.20 (4H, m), 3.80-4.50 (5H, m), 6.55-6.90 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.20-8.15 (10H, m), 9.77 (1H, br-s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en los ejemplos 1-4 y 12.

Ejemplo 13

Ácido 2-(2,2-dimetilpropionilamino)-7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm⁻¹: 3341, 1703, 1624, 1553, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.92 (2H, br-t), 2.95-3.20 (2H, m), 3.60-3.90 (1H, m), 4.04 (2H, br-s), 4.13 (2H, br-t), 6.59 (1H, br-s), 6.71 (1H, br-d), 7.02 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.55 (3H, m), 7.70 (1H, br-s), 7.80-8.10 (2H, m), 8.50-10.20 (1H, br).

Ejemplo 14

Ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

201

66

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3350, 1715, 1645, 1614, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.45 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.90-3.40 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.08 (2H, br-s), 4.18 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 6.25 (1H, br-s), 6.63 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=1.8, 8.6\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 15

7-(2-(2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1744, 1653, 1626, 1603, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.33 (9H, s), 1.85 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.35 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.05-3.25 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.20 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.50-5.60 (3H, m), 6.05-6.45 (3H, m), 6.60-6.85 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.15-7.40 (1H, m), 7.43, 7.89 (4H, ABq, $J=8.6\text{Hz}$).

Ejemplo 16

~~68~~

7-(2-[2-(4-ter-butilfenil)-3-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

El compuesto del ejemplo 15 (470 mg) se disolvió en una mezcla (10 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (2,6 ml). La mezcla se agitó a 50° C durante 30 minutos y se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La solución se concentró a presión reducida, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en éter etílico (5 ml), y se agregaron ter-butilamina (0,11 ml) y éter diisopropílico (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (390 mg).

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3396, 1651, 1634, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.97 (9H, s), 1.33 (9H, s), 1.65-1.95 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.80-3.20 (2H, m), 2.93 (2H, t, 2 J=6.6Hz), 4.16 (2H, t, J=6.6Hz), 4.40-5.20 (3H, m), 5.95-6.45 (3H, m), 6.45-7.30 (7H, m), 7.42, 7.88 (4H, ABq, J=8.4Hz).

203

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en los ejemplos 1-4 y 16.

Ejemplo 17

2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2731, 2635, 2542, 1653, 1620, 7587, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.02 (9H, s), 1.60-2.10 (3H, m), 2.38 (3 H, s), 2.65-3.40 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.30-5.20 (3H, m), 5.60-7.35 (10H, m), 7.65, 8.06 (4H, ABq, $J=8.4\text{Hz}$).

Ejemplo 18

7-[2-[2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3393, 2735, 2631, 2546, 1657, 1599, 1556.

72

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (9H, s), 1.83 (3H, br-d), 2.35 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.16 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.35-5.20 (3H, m), 5.94-6.41 (3H, m), 6.41-7.36 (9H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 19

2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR ν (Nujol) cm⁻¹: 3393, 1651, 1616, 1585, 1556, 1501.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.98 (9H, s), 7.60-2.00 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.45-5.20 (3H, m), 5.80-6.40 (6H, m), 6.55-6.80 (2H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 6.92, 7.89 (4H, ABq, J=9.0 Hz), 7.05-7.40 (1H, m).

Ejemplo 20

2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(5-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR ν (Nujol) cm⁻¹: 3348, 1652, 1622, 1558, 1504.

205

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.01 (9H, s), 1.60-2.00 (3H, m), 2.35 (6H, s), 2.70-3.40 (4H, m), 4.16 (2H, br-t), 4.40-5.20 (2H, m), 5.60-6.45 (7H, m), 6.50-6.80 (2H, m), 6.85-7.20 (2H, m), 7.21, 7.85 (4H, ABq, J=8.1Hz).

Ejemplo 21

7-(2-(2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR ν (Nujol) cm⁻¹: 3410, 2855, 2735, 2621, 2546, 1651, 1622, 1507.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.99 (9H, s), 1.84 (3H, d, J=4.9 Hz), 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.90-3.28 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.43-5.20 (3H, m), 5.50-6.10 (3H, br), 6.10-6.42 (3H, m), 6.51-6.77 (2H, m), 6.85-7.20 (2H, m), 7.37 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.89 (2H, d).

Ejemplo 22

7-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1651, 1626, 1556, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.00 (9H, s), 1.60-2.05 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.40 (4H, m), 3.91, 3.94 (6H, s, s), 4.16 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.45-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (11H, m), 7.40-7.70 20 (2H, m).

Ejemplo 23

7-(2-[2-(3,4-metilendioxfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3396, 1651, 1622, 1556, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.97 (9H, s), 1.86 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.80-3.25 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.13 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.30-5.25 (1H, m), 5.98 (2H, s), 6.00-6.55 (3H, m), 6.00-7.35 (6H, m), 7.40-7.65 (2H, m).

Ejemplo 24

2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3099, 2733, 2633, 2544, 1651, 1614, 1556.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 + CDCl_3) δ (ppm); 1.11 (9H, s), 1.78 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.70-5.20 (13H, m), 5.97-6.52 (3H, m), 6.52-6.26 (6H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

Ejemplo 25

2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(o-tolil)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1651, 1630, 1622, 1599, 1587, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 1.11 (9H, s), 1.70-1.90 (3H, br-d), 2.36 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.70-3.40 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.40-5.20 (3H, m), 5.40-8.30 (3H, br), 5.90-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.15-7.50 (4H, m), 7.75-7.95 (1H, m).

Ejemplo 26

7-(2-[2-(4-benciloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1653, 1612, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.98 (9H, s), 1.65-1.95 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.80-3.40 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.30-5.10 (2H, m), 5.60-6.45 (7H, m), 6.50-6.80 (2H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 6.99, 7.89 (4H, ABq, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15-7.70 (6H, m).

Ejemplo 27

2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3402, 1651, 1622, 1556, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.98 (9H, s), 1.26 (6H, d), 1.70-1.95 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.70-3.30 (3H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-5.30 (3H, m), 5.80-7.40 (10H, m), 7.26, 7.88 (4H, ABq, $J=8.4\text{Hz}$).

Ejemplo 28

209

7-(2-(2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 2745, 2.637, 2.546, 1651, 1620, 1597, 1587, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.98 (9H, s), 1.60-1.95 (3H, m), 2.34 (6H, s), 2.60 (3H), 2.75-3.35 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.40-5.25 (3H, m), 5.95-6.40 (3H, m), 6.40-7.40 (7H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

Ejemplo 29

2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3404, 2729, 2623, 2532, 1653, 1603, 1553, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.02 (9H, s), 1.83 (3H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 2.40 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.97-3.32 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.41-5.18 (3H, m), 5.49-

76

6.40 (6H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.88-7.39 (2H, m), 8.09 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.27 (2H, d, J=9.0 Hz).

Ejemplo 30

7-(2-(2-(4-aminofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3341, 3227, 2733, 2635, 2546, 1651, 1612, 1583, 1556, 1502.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.03 (9H, s), 1.65-2.00 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.70-3.30 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=6.6Hz), 4.14-2.0 (2H, t, J=6.6Hz), 4.30-5.80 (6H, m), 5.95-6.45 (3H, m), 6.45-7.45 (6H, m), 7.72 (2H, ABq, J=8.4Hz).

Ejemplo 31

7-(2-(2-(4-dimetilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-7-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3398, 2741, 2635, 2548, 1651, 1614, 1556.

112

76

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.00 (9H, s), 1.84 (3H, d, J=5.3 Hz), 2.12 (3H, s), 2.70-3.38 (4H, m), 2.99 (6H, s), 4.15 (2H, t J=6.7 Hz), 4.30-5.16 (3H, m), 5.47-6.45 (6H, m), 6.53-7.40 (8H, m), 7.82 (2H, d, J=8.7 Hz).

Ejemplo 32

2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-[5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)oxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm⁻¹; 1655, 1626, 1595, 1545, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 0.98 (9H, s), 1.60-2.05 (3H, m), 2.20 (6H, s), 2.29, 2.34 (6H, s, s), 2.75-3.40 (4H, m), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz), 4.45-5.25 (3H, m), 5.80-7.40 (12H, m).

Ejemplo de referencia 1

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

(1) Se suspendió dihidrato de 3,5-dilodo-L-tilosina (25 g) en ácido clorhídrico concentrado (250 ml), y se

78

212

77

agregaron sucesivamente 1,2-dimetoxietano (18 ml) y formalina al 37 % (20 ml). La mezcla se calentó a 75° C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron además ácido clorhídrico concentrado (120 ml), 1,2-dimetoxietano (9 ml) y formalina al 37 % (10 ml), y la mezcla se agitó a 75° C durante 18 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con 1,2-dimetoxietano (20 ml) para obtener clorhidrato de ácido 7-hidroxi-6,8-diiodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxílico (12,8 g).

IR v (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 Hz), 7.71 (1H, s).

(2) El compuesto de (1) (12,8 g) se suspendió en etanol (500 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 15 horas. El etanol se evaporó a presión reducida, y se agregó acetato de etilo (300 ml). La mezcla se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (100 ml) y salmuera saturada (100 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para obtener 7-hidroxi-6,8-diiodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxilato de etilo (11,11 g).

72

213

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).

(3) Se suspendió Pd-C al 10 % (350 mg) en metanol (60 ml) y trietilamina (2,0 ml) y se agregó el compuesto de (2) (2,8 g). La mezcla se sometió a hidrogenación catalítica a temperatura ambiente a 3,0 kgf/cm² durante 3 horas. El Pd-C se filtró y el metanol se evaporó a presión reducida. Se agregó acetato de etilo (100 ml) al residuo obtenido y la mezcla se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó (Na₂SO₄). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para obtener 7-hidroxí-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1,14 g).

IR v (Nujol) cm⁻¹: 1732, 1607, 1516.

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 de (3) (1,13 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y se agregó di-ter-butildicarbonato (1,5 g). La mezcla se agitó a temperatura

82

214

ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con salmuera saturada (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (1,51 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3260, 1756, 1677, 1615, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, m), 3.08 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.41 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 4.60-5.25 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 5.00-6.00 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 2

2-ter-butoxicarbonil-7-hidroxi-1,2,3,4--
tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

El compuesto que figura en el título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1.

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, $J=6.1\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 3

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

El compuesto que figura en el título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1.

IR v (Nujol) cm^{-1} : 3279, 1736, 1618, 1580.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.70-3.35 (3H, m), 3.60-3.90 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 7.9\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 4

2-(2,4-hexadienoil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

(1) Se disolvió 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (1,24 g)

216

en cloruro de metileno, (25 ml), y se agregó trietilamina (5,0 ml). Se agregó por goteo cloruro de 2,4-hexadienoilo (2,1 ml) a la mezcla bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (20 ml), hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), y se secó (Na_2SO_4). El cloruro de metileno se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna. El aceite obtenido (1,04 g) se disolvió en metanol (20 ml), y se agregó de a porciones una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (3,0 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (0,65 g).

IR ν (neto) cm^{-1} : 3184, 1734, 1576, 1506..

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.84 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.80-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.30-5.10 (2H, m), 5.30-5.60 (1H, m), 5.70-6.50 (4H, m), 6.64 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.15-7.50 (1H, m).

83

212

Ejemplo de referencia 5

2-(2-heptenoil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

Se disolvió 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (0,9 g) en cloruro de metileno (10 ml), y se agregaron ácido 2-heptenoico (1,39 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,08 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó cloruro de metileno (20 ml). La mezcla se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), y se secó (Na₂SO₄). Se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (1,15 g).

IR v (neto) cm⁻¹; 3265, 1740, 1655, 1593, 1508.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 0.90 (3H, br-r), 1.10-1.70 (4H, m), 1.90-2.40 (2H, m), 3.00-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.35-5.65 (4H, m), 6.36 (1 H, d, J=13.2Hz), 6.55-6.80 (1 H, m), 6.64 (1H, s), 6.80-7.20 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=7.9Hz).

212

Ejemplo de referencia 6

7-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3S-carboxilato de etilo

(1) Se disolvió 4-metoxi-2-metilbenzoato de etilo (4,48 g) en tetracloruro de carbono (90 ml), y se agregaron N-bromosuccinimida (4n52 g) y peróxido de benzoilo (0,13 g). Tras mantener a reflujo durante 5 horas, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se filtró un material insoluble y el tetracloruro de carbono se evaporó a presión reducida. Se agregó éter (50 ml) al residuo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 2,5 M (30 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó (Na₂SO₄). El éter se evaporó a presión reducida para obtener un polvo (6,30 g). El polvo obtenido (6,30 g) y éster etílico de N-fenilglicina (3,72 g) se disolvieron en 2,6-lutidina (2,44 g), y la mezcla se agitó a 90° C durante 2 horas. Luego de dejar enfriar, se agregó agua (50 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (30 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secaron (Na₂SO₄). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para

219

81

obtener 2- ((etoxicarbonilmetil-fenil-amino)metil)-4-metoxibenzoato de etilo (4,16 g).

IR ν (neto) cm^{-1} ; 1747, 1707, 1605, 1506, 1261, 1184, 1128, 1036, 750, 692.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.38 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.5-6.9 (4H, m), 7.0-7.3 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(2) El compuesto de (1) (4,11 g) se disolvió en benceno (250 ml), y se agregó hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60 %, 1,77 g). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregó etanol (0,25 ml). La mezcla se mantuvo además a reflujo durante 6 horas y el exceso de hidruro de sodio se neutralizó con ácido acético. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5 % (50 ml), solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó (Na_2SO_4). El benceno se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 7-metoxi-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-3-carboxilato de etilo (2,39 g).

22

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1641, 1611, 1556, 1327, 1203, 1240, 1101, 1018, 822, 762.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.09 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.24 (2H, s), 5.19, 11.86 (1H, s, s), 6.5-7.4 (7H, m), 7.71, 8.06 (1H, d, d, $J=8.6$, 8.6Hz).

(3) El compuesto de (2) (500 ml) se suspendió en etanol (10 ml) y se agregó borhidruro de sodio (50 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El etanol se evaporó a presión reducida, y se agregó ácido clorhídrico 1 M (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (20 ml), y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-hidroxi-7-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de etilo (490 mg).

IR v (neto) cm^{-1} ; 3000-3200, 1732, 1599, 1504, 1462, 1381, 1277, 752, 692.

82

221

86

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.98 (3H, t, J=7.0Hz), 3.80 (3H, s), 3.9-4.2 (2H, m), 4.2-4.7 (2H, m), 4.8-5.2 (2H, m), 6.6-7.0 (5H, m), 7.2-7.5 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz).

(4) Se suspendió Pd-C al 10 % (húmedo) (150 mg) en ácido acético (10 ml) y se agregaron el compuesto de (3) (490 mg) y ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml). La mezcla se sometió a hidrogenación a 40° C y 4 kgf/cm² durante 6 horas. Se filtró el Pd-C y el ácido acético se evaporó a presión reducida. El residuo se neutralizó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml), y la capa de acetato de etilo se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), y se secó (Na₂SO₄). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 7-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de etilo (205 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J=7.0Hz), 3.25 (2H, d, J=4.4Hz), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 4.56 (2H, s), 4.76 (1H, t, J=4.4Hz), 6.6-7.4 (5H, m).

(5) El compuesto de (4) (205 mg) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml), y se agregó tribromuro de boro

82

222

(0,12 ml) a una temperatura no mayor a los -10° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agregaron cloruro de metileno (2,0 ml) y ácido clorhídrico 2 N (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se separaron las dos capas. La capa de cloruro de metileno se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y luego salmuera saturada (20 ml), y se secó (Na_2SO_4). Se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (100 ml).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.05 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.23 (2H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 4.01 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 4.75 (1H, t, $J=4.1\text{Hz}$), 5.01 (1H, br-s), 6.6-7.5 (8H, m).

Ejemplo de referencia 7

2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilmetansulfonato

Se agregaron 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etanol (20 g) y trietilamina (19,2 ml) al cloruro de metileno (200 ml) y, tras agregar por gotas cloruro de metansulfonilo (9,52 ml) a 0° C, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (200 ml),

89

223

88

hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), y se secó (Na₂SO₄). Se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (21,45 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.53 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=7.0Hz), 4.52 (2H, t, J=7.0Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo de referencia 8

2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

(1) Se suspendió 4-isopropilbenzamida (20,8 g) en tolueno (70 ml) y se agregó 4-bromopropionilacetato de metilo (24,2 g). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 14 horas. Se filtró un material insoluble y se adicionó acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna. Se agregó éter isopropílico al residuo cristalino obtenido y la mezcla se filtró para obtener 2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il]acetato de metilo (6,57 g).

42

221

IR v (neto) cm^{-1} ; 1744, 1643, 1614, 1582, 1556.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.26 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.93 (1H, hepteto, $J=6.8\text{Hz}$), 3.56 (2H, s), 3.71 (3H, s), 7.26, 7.90 (4H, ABq, $J=8.3\text{Hz}$).

(2) El compuesto de (1) (6,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (130 ml) y se agregó hidruro aluminico de litio (0,9 g) de a porciones a 0°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregaron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se filtró un material insoluble y se separaron las dos capas. La capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera saturada (70 ml), y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y una mezcla de n-hexano-éter isopropílico (1:1) se agregó al residuo cristalino obtenido. La filtración dio como resultado 2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etanol (3,25 g).

IR v (neto) cm^{-1} ; 3088, 1697, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.26 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.93 (1H, hepteto, $J=6.8\text{Hz}$), 3.54 (1H, br-s), 3.91 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.22, 7.87 (4H, ABq, $J=8.3\text{Hz}$).

97

225

(3) El compuesto de (2) (3,22 g) y trietilamina (2,75 ml) se agregaron al cloruro de metileno (30 ml) y se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (1,11 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. Se adicionó cloruro de metileno (30 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), y se secó (Na₂SO₄). Se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida y se agregó una mezcla de n-hexano-éter isopropílico (1:1) al residuo cristalino obtenido. La filtración dio como resultado el compuesto que figura en el título (3,63 g).

IR v (Nujol) cm⁻¹; 1643, 1614, 1582, 1556, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1.27 (6H, d, J=6.8Hz), 2.34 (3H, s), 2.70-3.20 (3H, m), 2.94 (3H, br-s), 4.51 (2H, t, J=6.6Hz), 7.28, 7.88 (4H, ABq, J=8.3Hz).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 8.

Ejemplo de referencia 9

2-[2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-
il]etilmetansulfonato

92

226

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1497.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.34 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.51 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.44, 7.88 (4H, ABq, $J=8.6\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 10

2-(5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1620.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.38 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 4.53 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.68, 8.08 (4H, ABq, $J=8.3\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 11

2-(2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1636, 1603, 1560, 1499.

93

227

92.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.51 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.94, 7.89 (4H, ABq, $J=8.7\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 12

2-(2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1643, 1611, 1587.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (3 H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.51 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.94, 7.89 (4H, ABq, $J=8.7\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 13

2-(5-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1634, 1616, 1582, 1556, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.52 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.23, 7.85 (4H, ABq, $J=8.1\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 14

94

277

2-[2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3400, 3090, 3034, 1643, 1605, 1582, 1551.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.35 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.96 (3H, s), 4.51 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 7.40, 7.90 (4H, ABq, $J=8.6$ Hz).

Ejemplo de referencia 15

2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1609, 1589, 1564, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.92, 3.96 (6H, s, s), 4.52 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.45-7.70 (2H, m).

Ejemplo de referencia 16

2-[2-(3,4-metilendioxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1637, 1608, 1566, 1560, 1504.

8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.95 (3H, s), 4.51 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.01 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35-7.65 (2H, m).

Ejemplo de referencia 17

2-[5-metil-2-(o-tolil)oxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} : 1645, 1607, 1580, 1549.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.94 (3H, br), 2.95 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.53 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 7.15-7.45 (3H, m), 7.80-8.05 (1H, m).

Ejemplo de referencia 18

2-[2-(4-benciloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1643, 1614, 1587, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.49 (2H, $J=6.7\text{Hz}$), 5.08 (2H, s), 7.38 (5H, br-s), 6.99, 7.88 (1H, ABq, $J=8.6\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 19

2-[2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3018, 2924, 2862, 1645, 1616, 1576, 1553, 1493.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.34 (6H, s), 2.60 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.53 (2H, $J=6.6\text{Hz}$), 6.95-7.20 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 20

2-[5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1638, 1601, 1553, 1522.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.40 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 8.11, 8.30 (4H, ABq, $J=9.0\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 21

2-[2-(4-dimetilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

Ejemplo de referencia 22

2-[5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)oxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 1645, 1609, 1589, 1564, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.20 (6H, s), 2.30, 2.33 (6H, s, s), 2.96 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 4.52 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.90 (2H, s).

Ejemplo experimental 1

Utilizando ratones machos KK-A ^{y} que eran modelos de diabetes en forma espontánea, que habían desarrollado diabetes debido a la resistencia a la insulina, y que mostraban un alto contenido de glucosa en plasma, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia, se ensayó la actividad farmacológica de los compuestos de ensayo.

Método de ensayo

Se extrajo sangre en ayunas de la vena de la cola de ratones machos KK-A ^{y} , y se midieron los niveles de glucosa y triglicéridos del plasma, usando kits de ensayo

disponibles comercialmente (ensayo de glucosa CII WAKO y ensayo G de triglicéridos WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Los ratones se agruparon (5 ratones por grupo) en un grupo de control y un grupo de administración, de modo que la desviación promedio y estándar del peso corporal y los niveles de glucosa en plasma y de triglicéridos en plasma en cada grupo eran casi iguales. Los compuestos de ensayo (compuestos de los ejemplos 2, 6, 8, 16, 26, 27 y 31) se suspendieron en solución de goma arábiga al 5 % y se administraron (10 mg/kg/día) por vía oral al grupo de administración durante 4 días consecutivos a partir del día siguiente. La solución de goma arábiga al 5 % se administró por vía oral al grupo de control. Se extrajo sangre en ayunas de la vena de la cola 24 horas después de la administración final y se midieron los niveles de glucosa y de triglicéridos en plasma. Se calculó la disminución de los niveles de glucosa y triglicéridos en plasma a partir de la siguiente fórmula. Los resultados se indican en la tabla 1.

Disminución (%) = [(promedio del grupo de control - promedio del grupo de administración del compuesto de ensayo) / promedio del grupo de control] x 100

Resultados

Tabla 1

Compuesto de ensayo	Disminución (%) en el nivel de glucosa	Disminución (%) en el nivel de triglicéridos
Ejemplo 2	46,8	44,9
Ejemplo 6	45,9	45,7
Ejemplo 8	46,1	55,2
Ejemplo 16	60,9	73,4
Ejemplo 26	43,7	67,8
Ejemplo 27	55,8	73,8
Ejemplo 31	39,4	20,1

Ejemplo experimental 2

Usando ratones db/db que muestran genéticamente altos niveles de glucosa en plasma, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y obesidad, se examinó la actividad farmacológica del compuesto de ensayo del ejemplo 6.

Método de ensayo

Se extrajo sangre en ayunas de la vena de la cola de ratones machos db/db, se midieron los niveles de glucosa y triglicéridos en plasma, usando kits de ensayo disponibles

234

comercialmente (ensayo de glucosa CII WAKO y ensayo G de triglicéridos WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Los ratones se agruparon (6 ratones por grupo) en un grupo de control y en grupos de administración del compuesto de ensayo (compuesto del ejemplo 6) (3 y 10 mg/kg/día), de modo que la desviación promedio y estándar del peso corporal y los niveles de glucosa en plasma y de triglicéridos en plasma en cada grupo eran casi iguales. El compuesto de ensayo se suspendió en solución de metilcelulosa al 0,5 % y se administró por vía oral durante 2 semanas consecutivas a partir del día siguiente. La solución de metilcelulosa al 0,5 % se administró por vía oral al grupo de control. Se extrajo sangre en ayunas de la vena de la cola 24 horas después de la administración final y se midieron los niveles de glucosa y de triglicéridos en plasma. Se calculó la disminución de los niveles de glucosa y triglicéridos en plasma a partir de la siguiente fórmula. Los resultados se indican en la tabla 2.

$$\text{Disminución (\%)} = \left[\frac{(\text{promedio del grupo de control} - \text{promedio del grupo de administración del compuesto de ensayo})}{\text{promedio del grupo de control}} \right] \times 100$$

Resultados

tel

235

100

Dosis	Disminución (%) en el nivel de glucosa	Disminución (%) en el nivel de triglicéridos
3 mg/kg/día	59,9	77,1
10 mg/kg/día	64,4	78,8

El compuesto de ensayo (compuesto del ejemplo 6) redujo los niveles de glucosa en plasma y triglicéridos hasta casi los niveles normales a una dosis de 3 y 10 mg/kg/día.

Ejemplo experimental 3

Usando ratas SD machos de 6 semanas de edad se examinó la toxicidad con una administración repetida.

Método de ensayo

Las ratas se agruparon (6 ratas por grupo) en un grupo de control y grupos de administración del compuesto de ensayo (compuesto del ejemplo 6) (30 y 100 mg/kg/día), de modo que la desviación promedio y estándar del peso corporal de las ratas era casi igual. El compuesto de ensayo se suspendió en solución de metilcelulosa al 0,5 % y se administró por vía oral durante 4 semanas consecutivas a partir del día siguiente. La solución de metilcelulosa al

702

236

0,5 % se administró por vía oral al grupo de control. Las ratas se dejaron en ayunas durante 16 horas desde el último día de la administración, se anestesiaron por administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (50 mg/kg) 24 horas después de la administración final y se extrajo sangre. Usando sangre con EDTA, se midieron el valor de hematocrito y el recuento de eritrocitos, y usando suero, se midieron AST (GOT) y ALT (GPT). Además, se calculó el volumen sanguíneo total. Se eliminaron la grasa blanca alrededor de los epididimos y el hígado y el corazón y se midieron los pesos brutos de los mismos.

Resultados

No se hallaron diferencias significativas en el peso corporal, el volumen sanguíneo total, el valor de hematocrito, el recuento de eritrocitos, los pesos de la grasa blanca alrededor de los epididimos, y el hígado y el corazón, y AST (GOT) y ALT (GPT) del grupo de administración del compuesto de ensayo (compuesto del ejemplo 6) (30 y 100 mg/kg/día) de aquellas del grupo de control.

Ejemplo experimental 4

1
2
3

016

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
84

•
•
•
•

No se hallaron diferencias significativas en el peso corporal, el volumen sanguíneo total, el valor de hematocrito, el recuento de eritrocitos, el peso de la grasa blanca alrededor del útero, y el hígado y el corazón, AST (GOT) y ALT (GPT) del grupo de administración del compuesto de ensayo (compuesto del ejemplo 6) (30 y 100 mg/kg/día) de aquéllas del grupo de control.

Aplicabilidad industrial

El nuevo derivado heterocíclico que tiene la fórmula (I') antes mencionada de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una acción hipoglucémica, una acción hipolipidémica en sangre, una acción que mejora la resistencia a la insulina y una acción que activa el PPAR, y son útiles como agente hipoglucémico, agente hipolipidémico, mejorador de la resistencia a la insulina, agente terapéutico de la diabetes, agente terapéutico de complicaciones diabéticas, mejorador de la tolerancia a la glucosa, agente antiarterioesclerosis, agente antiobesidad, agente antiinflamatorio, agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

231

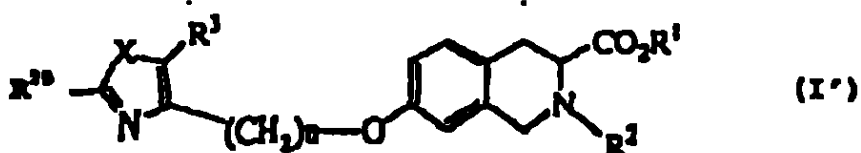
Esta aplicación se basa en la solicitud de patente N°
2001-161400 registrada en Japón, cuyos contenidos están
incorporados en la presente por referencia.

(

104

Reivindicaciones

1. Un nuevo derivado heterocíclico de la fórmula (I')



donde

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

R^2 es $-CO-C(R^4)-C(R^4)-R^3$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^3 es alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , arilo o heterociclo aromático, $-CO-C\equiv C-R^4$, donde R^4 es alquilo C_{1-3} , $CO-CO-R^4$, donde R^4 es alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , $-N(R^5)-CO-R^4$, donde R^5 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^4 es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , arilo o arilalcoxi C_{1-3} , o arilo,

R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

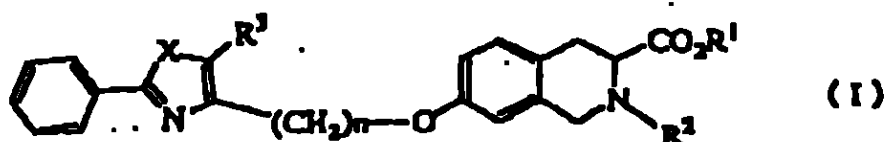
R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido, y

241

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un nuevo derivado heterocíclico de la fórmula (I)



donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈,

R² es -CO-C(R⁴)-C(R⁴)-R⁵, donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈, y R⁵ es alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, arilo o heterociclo aromático, -CO-C=C-R⁶, donde R⁶ es alquilo C₁₋₈, CO-CO-R⁷, donde R⁷ es alquilo C₁₋₈ o alcoxi C₁₋₈, -N(R⁸)-CO-R⁹, donde R⁸ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈, y R⁹ es alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, arilo o arilalcoxi C₁₋₈, o arilo,

R³ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y

708

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 2, donde, en la fórmula (I), R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un átomo de hidrógeno o metilo, X es un átomo de oxígeno, y n es 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 3, donde, en la fórmula (I), R² es -CO-C(R³)-C(R⁴)-R⁵, donde R³ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁵ es alquilo C₁₋₈, alquénilo C₂₋₈ o arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 3, donde, en la fórmula (I), R² es -CO-C=C-R⁶, donde R⁶ es alquilo C₁₋₈, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 4, donde, en la fórmula (I), R² es -CO-C(R³)-C(R⁴)-R⁵, donde R³ es un átomo de hidrógeno y R⁵ es

108

alquilo C₁₋₈ o alquenilo C₁₋₈, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 2, donde el derivado de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes puntos [1] a [12], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[1] Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[2] Ácido 2-(2-heptenol)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[3] Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-octadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[4] Ácido 2-(2-hexinol)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[5] Ácido 2-cinnamol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

244

[6] Ácido 7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-2-(2-oxobutiril)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[7] Ácido 2-etoxioxalil-7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[8] Ácido 7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-2-(2-octenoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[9] Ácido 2-benzoilamino-7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

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

[11] Ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

[12] Ácido 7-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3RS)-carboxílico.

MX

245

8. Una composición farmacéutica que contiene el nuevo derivado heterocíclico de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un agente farmacéutico que contiene el nuevo derivado heterocíclico de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está seleccionado del grupo que consiste en un agente hipoglucémico, un agente hipolipidémico, un mejorador de la resistencia a la insulina, un agente terapéutico de la diabetes, un agente terapéutico de complicaciones diabéticas, un mejorador de la tolerancia a la glucosa, un agente antiarterioesclerosis, un agente antiobesidad, un agente antiinflamatorio, un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

10. El derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de la fórmula (I') es cualquiera de los siguientes puntos [13] a [29], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

42

[13] Ácido 7-(2-(2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-
il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-
(3S)-carboxílico,

[14] Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(5-metil-2-
(4trifluorometilfenil)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[15] Ácido 7-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-
il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[16] Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(2-(4-
metoxifenil)-5 metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolin-(3S) carboxílico,

[17] Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(5-metil-2-(p-
tolil)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-
(3S)-carboxílico,

[18] Ácido 7-(2-(2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-
il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

247

[19] Ácido 7-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[20] Ácido 7-(2-(2-(3,4-metilendioxfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[21] Ácido 2-(2,4-hexadienoi)-7-(2-(2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[22] Ácido 2-(2,4-hexadienoi)-7-(2-(5-metil-2-(o-tolil)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[23] Ácido 7-(2-(2-(4-benciloxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[24] Ácido 2-(2,4-hexadienoi)-7-(2-(2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

774

24.8

[25] Ácido 7-(2-(2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[26] Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(5-metil-2-(4-nitrofenil)-oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[27] Ácido 7-(2-(2-(4-aminofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

[28] Ácido 7-(2-(2-(4-dimetilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

[29] Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico.

11. Una composición farmacéutica que comprende el nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

249

12. Un agente farmacéutico que contiene el nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está seleccionado del grupo que consiste en un agente hipoglucémico, un agente hipolipidémico, un mejorador de la resistencia a la insulina, un agente terapéutico de la diabetes, un agente terapéutico de complicaciones diabéticas, un mejorador de la tolerancia a la glucosa, un agente antiarterioesclerosis, un agente antiobesidad, un agente antiinflamatorio, un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

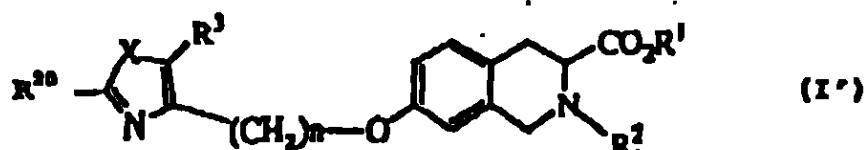
H6

250

102676

Resumen

El nuevo derivado heterocíclico de la presente invención es un nuevo derivado heterocíclico que tiene la fórmula (I')



donde R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es -CO-C(R⁴)-C(R⁵)-R⁶, donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R⁵ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo o heterociclo aromático, -CO-C≡C-R⁶, donde R⁶ es alquilo C₁₋₆ y similares, R³ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido, y n es un número entero de 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto (I') de la presente invención es útil como agente hipoglucémico, agente hipolipidémico, mejorador de la resistencia a la insulina, agente terapéutico de la diabetes, agente terapéutico de complicaciones diabéticas, mejorador de la tolerancia a la glucosa, agente antiarteriosclerosis, agente antiobesidad, agente antiinflamatorio, agente para la profilaxis o el

217

251

tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR y agente para
la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

172 14