

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDE



03 112805 00

Radicación: 03112805 00000000 Folios: 118
Fecha (IMP): 2003-12-29 13:50:34
Trámite: 011 PCI-PATENT 3/9 FASE NAC 411 PAT-SEMI-IMP
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SECRETARÍA DE ECONOMÍA

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.**

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

Nacionalidad o Domicilio: **Kyoto - JAPON**
Lugar de Constitución: **JAPON**

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO (74)

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**

Dirección: **CARRERA 9 No. 93-09**

Teléfono: **610 74 80** Fax: **610 07 06**
E-mail: **acastell@impsat.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número **38'779.654** TPA **70.819**

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **(VER ANEXO No. 1)**

Dirección: _____

Nacionalidad o Domicilio **(VER ANEXO No. 1)**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP02/05098 Fecha 27/05/02

Publicación Internacional No. WO 02/096904 Fecha 5/12/02

⑥

Título (54)

NUEVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS que comprenden un anillo tetrahidroisquinolina y sus farmacéuticos de las mismas

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/4925

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha

29/05/2001

(31) Número de Solicitud

181488/2001

⑨

Comprobante de pago No.

03-89.056

Fecha

Diciembre 5, 2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

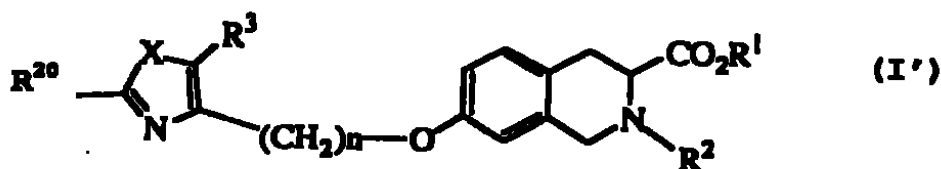
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

C.C. No. 39.779.654 Uaequén - TPA 70.819 C.S.J.

29 DIC. 2003

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6348
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO No. 1

INVENTORES

NOMBRE	DOMICILIO	NACIONALIDAD
1. MATSUI, Hiroshi	14-4, Mimatsu 3-chome, Nara-shi, Nara 631-0074 - JAPON	JAPONES
2. KOBAYASHI, Hideo	21-35, Gokashou-Obayashi, Uji-shi, Kyoto 611-0011 - JAPON	JAPONES
3. AZUKIZAWA, Satoru	303, Berumazon-YS, 128-1, Kuze Nakakuze-cho 2-chome, Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601 8213 JAPON	JAPONES
4. KASAI, Masayasu	3-1, Seikadai 4-chome, Seika-cho, Souraku-gun, Kyoto 619-0238 -JAPON	JAPONES
5. YOSHIMI, Akihisa	23-1, Jonan-cho 1-chome, Takatsuki-shi, Osaka 569-0056, JAPON	JAPONES
6. SHIRAHASE, Hiroaki	38-35, Imazato Kawahara, Nagaokakyo-shi, Kyoto 617-0814, JAPON	JAPONES

NIT : 800176089-2

Radicacion : 03112005 000000000 Folios: 118
Fecha (AM): 2003-12-29 13:56:34
Tramite : 011 PCI-PATENT J/P FASE NACI 011 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CHUBB LIMITED & COMPANY

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 89,056
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAMILO RESTREPO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9923056	05/12/2003	7,098,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

**ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. - COLOMBIA**

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: PODER conferido por la sociedad KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió la sociedad **KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.**, con domicilio en **38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444, JAPON**, debidamente legalizado por Apostilla bajo el No. **04221** el día **4 de Diciembre de 2003**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional en Colombia, para: **"NUEVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS Y USO FARMACÉUTICO DE LOS MISMOS"**.

Del Señor Jefe,

Acepto


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/4899-FNPCT

**AUTENTICACIÓN DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL**

(Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1988, art. 1 mod. 36)

Ante mí Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:

Ximena...
identificado con C.C. *30.406.303*

expedida en: *Bogotá* y tarjeta profesio-
nal de abogado(a) No. *26.117* del Consejo

Superior de la Judicatura, con documento di-
fusi- *Superintendencia*

y declaró que la firma puesta en este escrito es
suya.

Ximena...
Firma del declarante

En Bogotá D.C. a *26 de Julio*

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



**AUTENTICACIÓN DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL**

(Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1988, art. 1 mod. 36)

Ante mí Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:

Margarita...
identificado con C.C. *30.406.303*

expedida en: *Bogotá* y tarjeta profesio-
nal de abogado(a) No. *26.117* del Consejo

Superior de la Judicatura, con documento di-
fusi- *Superintendencia*

y declaró que la firma puesta en este escrito es
suya.

Margarita...
En Bogotá D.C. a *26 de Julio*

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



4811

66

PODER

El (los) suscrito (s) Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

domiciliado (s) en 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho,
Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444,
JAPON

nombra(n) por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-
09, Bogotá - Colombia para _____

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales, registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir este mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 1° de Diciembre del 2003

en Kyoto, Japón

por Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

Kazuhiko KITA0 - Representante

(Notary should execute on other side)

(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

of 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku,
Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 Japan

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and/or
MARGARITA CASTELLANOS A. attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09,
Bogotá - COLOMBIA to _____

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purposes we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, extension, renewal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) For the obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by or against us; and that in all the above matters they may substitute the Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court. Given and signed this 1st day of December, 2003

In Kyoto, Japan

by Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

Kazuhiko KITA0

Kazuhiko KITA0
Representative Director
and President

(Notary should execute on other side)

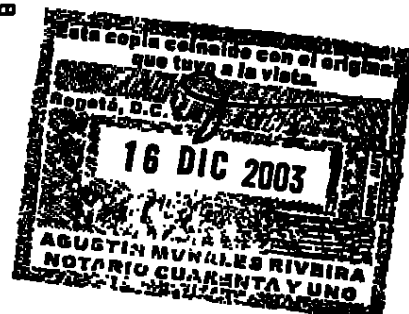
(Consular legalization necessary)

ALVARO CASTELLANOS M.&CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.

Tels: (571) 610 7420 / 60 / 80 - Fax: (571) 610 0706 - e-mail: acastell@impasar.net.co



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Shunichi TAKEUCHI

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Shunichi TAKEUCHI, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. - 4. 2003

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04221

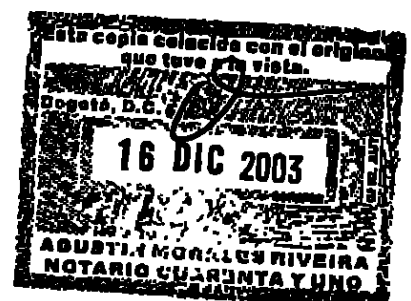
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





28

登簿番号平成15年第 558 号

囑託人は日本の法律の下に合法的に設立され
存在している、604-8444日本国京都府
京都市中京区西ノ京月輪町38番地に所在する
京都薬品工業株式会社代表取締役であり
添付の書類に署名する権限を有している北尾和彦
の代理人寺前美智子は当公証人の面前で
この委任状にある上記囑託人の署名
を自認した。
よってこれを認証する。

平成15年12月3日

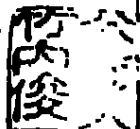
当公証人役場において

大阪市中央区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)

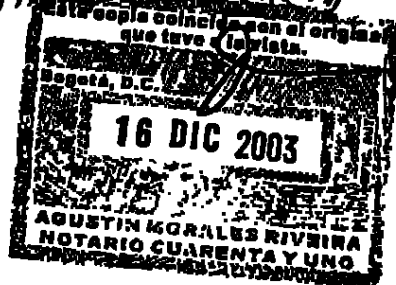
大阪法務局所属

公証人

竹内 俊一



大阪法務局所属公証人役場





98

Registered No. 553 - 2003

NOTARIAL CERTIFICATE

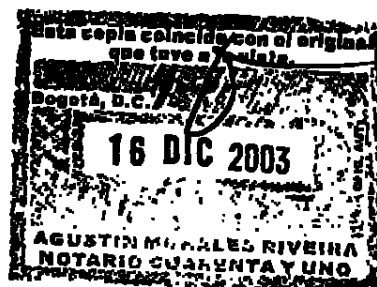
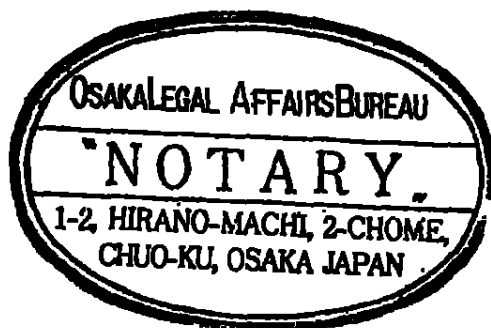
This is to certify that Michiko TERAMAE, an agent of Mr. Kazuhiko KITAO; Representative Director and President of Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd. being legally constituted and existing under the laws of Japan and located at 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 Japan, who is entitled to sign the attached document, has stated in my very presence that the said Mr. Kazuhiko KITAO acknowledged himself to have signed to the attached document.

Dated this 3rd day of December, 2003

Shunichi Takouchi

NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano-machi 2-chome
Chuo-ku, Osaka Japan





106

第 2773 号



証 明

大阪法務局所属公証人 竹内 俊一

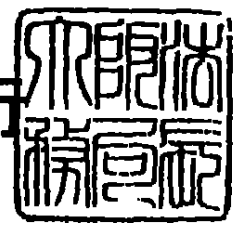
平成 15 年 12 月 3 日 付

平成 15 年 登録 第 558 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 15 年 12 月 4 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 小池 信行

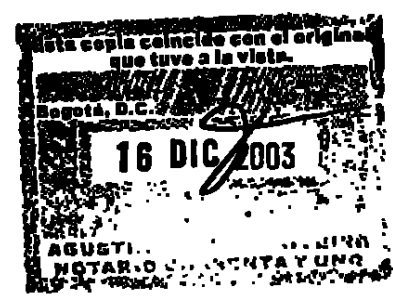


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 03.12.4

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/88 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.

(Anexo a documento de Poder de Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Registro No. 558-2003

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Michiko TERAMAE, agente del señor Kazuhiko KITAO, Director Representante y Presidente de Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd. La cual está legalmente constituida y existe bajo las leyes del Japón y está domiciliada en el No. 38 Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 Japón, quien tiene derecho a firmar el documento adjunto ha manifestado en mi propia presencia que dicho señor Kazuhiko KITAO reconoció el mismo haber firmado el documento adjunto.

Dado hoy día 3 de Diciembre, 2003.

(fdo) ilegible

NOTARIO

Oficina de Asuntos legales de Osaka

1-2, Hirano-machi 2-chome

Chuo-ku, Osaka, Japón

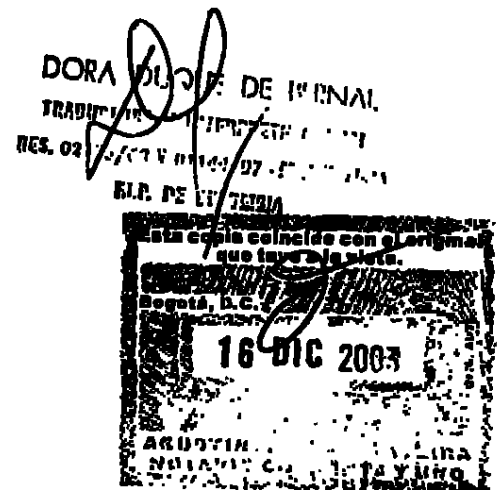
(Sello):

Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

1-2 Hirano-machi, 2-chome

Chuo-ku, Osaka, Japón



12

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido
impuesta por Notario, debidamente autorizado por la Oficina de Asuntos Legales
de Tokyo y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 03-12-4

Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Shunichi TAKEUCHI

3. actuando en su carácter de Notario Público de la Oficina de Asuntos legales
de Osaka

4. lleva el sello de Shunichi TAKEUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka

6. El 4 de Diciembre de 2003

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 04221

9. Sello:

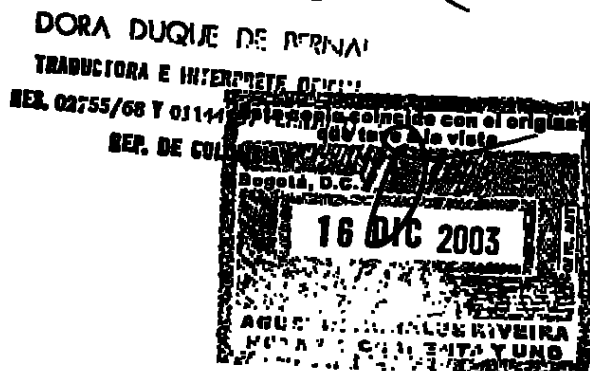
10: Firma

(fdo) Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

[Handwritten signature]





RECEIVED DE REGISTRO
SECRETARIA
DE FERIA

Para notacion

U. O. : 0.0

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO PRESENTE
LAS FI

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

13 DEC 15 A 11:11

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

P A T E N T S

4899

13

CESION

El (los) suscrito (s)
Hiroshi MATSUI, Hideo KOBAYASHI,
Satoru AZUKIZAWA, Masayasu KASAI,
Akihisa YOSHIMI y Hiroaki SHIRAHASE

en consideración al pago de la suma de
(US\$1.00.....), que he(mos)
recibido, por el presente documento cedo
(cedemos) a
Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

una compañía constituida de conformidad con las
leyes de JAPON

con oficinas en
38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku,
Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 JAPON

todos los derechos y títulos sobre la invención
denominada

"NUEVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS Y USO
FARMACEUTICO DE LOS MISMOS"

EL CESIONARIO firma también el presente y
declara que acepta dicha cesión

Dado y firmado hoy 1° de Diciembre del 2003
en Kyoto, Japón

ASSIGNMENT

The undersigned

Hiroshi MATSUI, Hideo KOBAYASHI,
Satoru AZUKIZAWA, Masayasu KASAI,
Akihisa YOSHIMI and Hiroaki SHIRAHASE

In consideration of the sum of
(US\$1.00.....), the receipt of which
is hereby acknowledged, by these presents do sell,
assign and transfer unto

Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

a corporation organized under the laws of
Japan

having a place of business at
38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku,
Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 Japan

all rights and title to the invention related to

NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND
MEDICINAL USE THEREOF

THE ASSIGNEE signs these presents and declares
that accepts the aforesaid assignment

Given and signed this 1st day of December, 2003
in Kyoto, Japan

Inventors

Hiroshi Matsui
Hiroshi MATSUI

Hideo Kobayashi
Hideo KOBAYASHI

Satoru Azukizawa
Satoru AZUKIZAWA

Masayasu Kasai
Masayasu KASAI

Akihisa Yoshimi
Akihisa YOSHIMI

Hiroaki Shirahase
Hiroaki SHIRAHASE

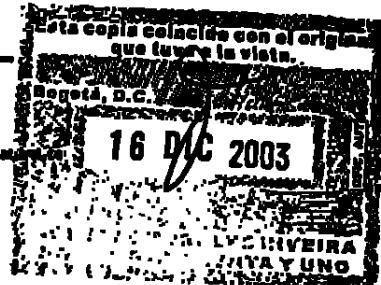
Assignee

Kazuhiko Kitao
Kazuhiko KITAO
Representative Director and President

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA.

Carrera 9 No. 73-05 - P.O. Box 8349 - Bogotá, Colombia
Tel: (371) 610 74 20 / 00 / 00 - Fax (371) 610 07 00 - e-mail: castellanos@bogota.com



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Shunichi TAKEUCHI

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Shunichi TAKEUCHI, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. - 4. 2003

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04223

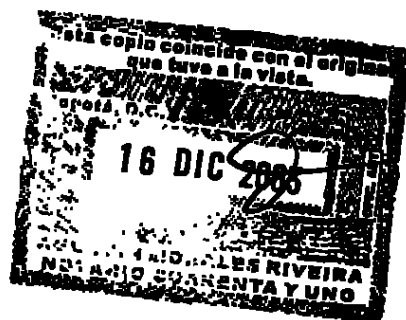
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



俊人

15¹⁵



登簿番号平成15年第 560 号

囑託人松井博、小林英夫、小豆澤智、笠井正恭、
吉見彰久、白波瀬弘明の代理人寺前美智子は
当公証人の面前でこの譲渡証書にある
上記囑託人の署名を自認した。
よってこれを認証する。

平成 15 年 12 月 3 日

当公証人役場において

大阪市中央区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)

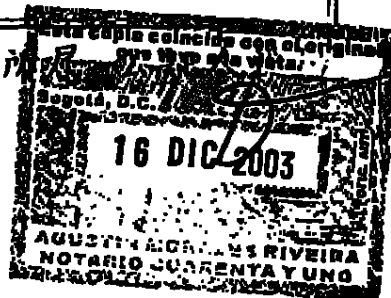
大阪法務局所属

公証人

竹内俊一



大阪法務局所屬

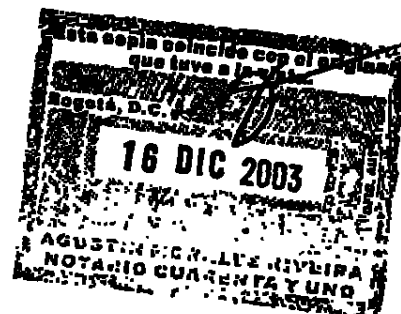


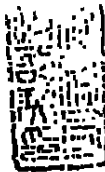
16

This is to certify that Michiko TERAMAE, an agent of Mr.

Shunichi Takeda

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano-machi 2-chome
Chuo-ku, Osaka Japan





17

第 2775 号



証 明

大阪法務局所属公証人

竹 内 俊 一

平成 15年 12月 3 日付

平成 15年 登録 第 560 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 15年 12月 4日

平成 年 月 日

大阪法務局長 小 池 信 行

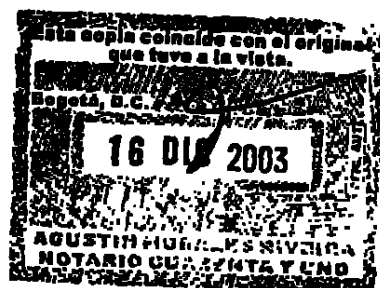


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 03.12.4

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



18¹⁸

_____**TRADUCCION OFICIAL No. 03-1206**_____

de un documento escrito en INGLÉS, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/88 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.

(Anexo a documento de cesión de Hiroshi MATSUI, Hideo KOBAYASHI, Satoru AZUKIZAWA, Masayasu KASAI, Akihisa YOSHIMI e Hiroaki SHIRAHASE)
Registro No. 560-2003

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Michiko TERAMAE, agente del señor Hiroshi MATSUI, señor Hideo KOBAYASHI, señor Satoru AZUKIZAWA, señor Masayasu KASAI, señor Akihisa YOSHIMI y señor Hiroaki SHIRAHASE ha manifestado en mi propia presencia que el señor Hiroshi MATSUI, señor Hideo KOBAYASHI, señor Satoru AZUKIZAWA, señor Masayasu KASAI, señor Akihisa YOSHIMI y señor Hiroaki SHIRAHASE reconocieron ellos mismos haber firmado el documento adjunto.

Dado hoy día 3 de Diciembre, 2003.

(fdo) ilegible

NOTARIO

Oficina de Asuntos legales de Osaka

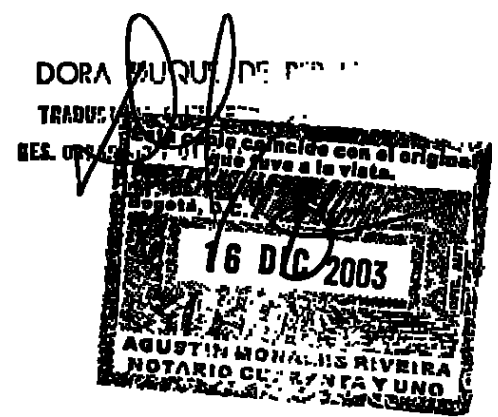
1-2, Hirano-machi 2-chome

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello): **Oficina de Asuntos Legales de Osaka**

NOTARIO

1-2 Hirano-machi, 2-chome



19 28

Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido
impuesta por Notario, debidamente autorizado por la Oficina de Asuntos Legales
de Tokyo y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 03-12-4

Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Shunichi TAKEUCHI

3. actuando en su carácter de Notario Público de la Oficina de Asuntos legales
de Osaka

4. lleva el sello de Shunichi TAKEUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka

6. El 4 de Diciembre de 2003

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 04223

9. Sello:

10. Firma

(fdo) Tsutomu HIGUCHI

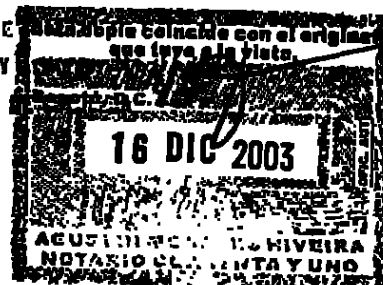
Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

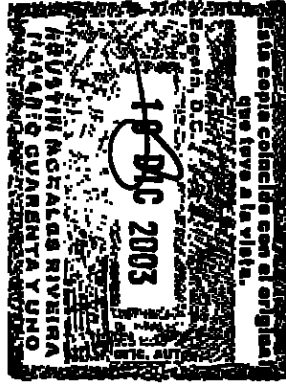
Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

DORA DUQUE DE TERNAL

TRADUCTORA E
RES. 03755/63 Y

REP. M





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Don Juan

087550

COYAFAMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE 1945
LAS FOLIOS 100-101

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

100 DEC 15 A 11:13

1845
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

4899 20

(12) 許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



INTERNATIONAL BUREAU OF
INTELECTUAL PROPERTY

(43) 国際公開日
2002 年 12 月 5 日 (05.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/096904 A1

(51) 国際特許分類: C07D 413/12, A61K 31/4725, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 29/00, 43/00

(YOSHIMI, Akihisa) [JP/JP]: 〒569-0056 大阪府 高槻市 城南町 1 丁目 2 3 番 1 号 Osaka (JP). 白波瀬 弘明 (SHIRAHASE, Hiroaki) [JP/JP]: 〒617-0814 京都府 長岡京市 今里川原 3 8 番地の 3 5 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03098

(22) 国際出願日: 2002 年 5 月 27 日 (27.05.2002)

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime): 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2001-161488 2001 年 5 月 29 日 (29.05.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米國を除く全ての指定国について): 京都薬品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]: 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 3 8 番地 Kyoto (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

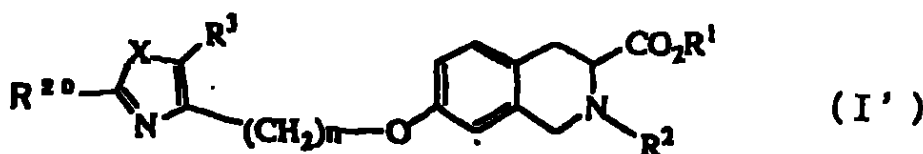
(75) 発明者/出願人 (米國についてのみ): 松井 博 (MATSUI, Hiroshi) [JP/JP]: 〒631-0074 奈良県 奈良市 三松 3 丁目 1 4 番 4 号 Nara (JP). 小林 英夫 (KOBAYASHI, Hideo) [JP/JP]: 〒611-0011 京都府 宇治市 五ヶ庄大林 2 1 番地 3 5 Kyoto (JP). 小豆澤 智 (AZUKIZAWA, Satoru) [JP/JP]: 〒601-8213 京都府 京都市 南区久世中久世町 2 丁目 1 2 8 番地 1 ベルメゾン Y S 3 0 3 号室 Kyoto (JP). 笠井 正巻 (KASAI, Masayasu) [JP/JP]: 〒619-0238 京都府 相楽郡 精華町精華台 4 丁目 3 番地 1 Kyoto (JP). 吉見 彰久

添付公開書類:
国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: 新規複素環誘導体およびその医薬用途



(57) Abstract: Novel heterocyclic derivatives represented by the following general formula (I') or pharmaceutically acceptable salts thereof: (I') wherein R¹ represents H or C₁₋₄ alkyl; R² represents -CO-C(R⁴)-C(R⁴)-R⁵ (wherein R⁴ represents H or C₁₋₄ alkyl; and R⁵ represents C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, aryl or an aromatic heterocycle), -CO-C^{*}R⁶ (wherein R⁶ represents C₁₋₄ alkyl), etc.; R³ represents H or C₁₋₄ alkyl; X represents O or S; R²⁰ represents optionally substituted phenyl; and n is an integer of from 1 to 4. These compounds (I') are useful as antihyperglycemics, antilipemics, insulin resistance-ameliorating drugs, remedies for diabetes, remedies for diabetic complications, drugs for ameliorating glucose tolerance insufficiency, antianteriosclerotics, antibiotics, anti-inflammatory agents, preventives/remedies for PPAR-mediate diseases and preventives/remedies for X syndrome.

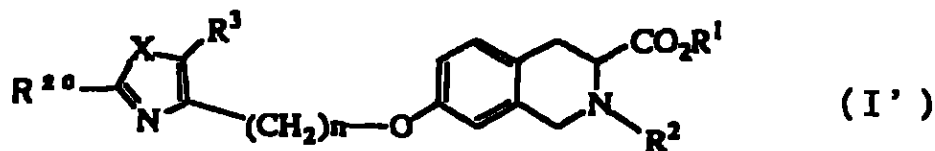
[続葉有]

WO 02/096904 A1



(57) 要約:

本発明にかかる新規複素環誘導体は、一般式 (I')



〔式中、 R^1 はH又は C_{1-8} アルキル、 R^2 は $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ (式中、 R^4 はH又は C_{1-4} アルキルを示し、 R^5 は C_{4-8} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、アリール又は芳香族複素環)、 $-CO-C\equiv C-R^6$ (式中、 R^6 は C_{1-8} アルキルを示す) 等、 R^3 はH又は C_{1-4} アルキル、XはO又はS、 R^{20} は置換されていてもよいフェニル、 n は1-4の整数を示す〕で表される新規複素環誘導体又はその医薬上許容される塩である。本発明の化合物 (I') は、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤として有用である。

SPECIFICATION**NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF****TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to a novel heterocyclic
5 derivative and a pharmaceutically acceptable salt thereof,
which have a hypoglycemic action, a blood hypolipidemic action,
an insulin resistance-improving action and a PPAR (peroxisome
proliferator-activated receptor)-activating action. The
present invention also relates to a pharmaceutical composition
10 comprising the above-mentioned novel heterocyclic derivative
or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Furthermore,
the present invention relates to a hypoglycemic agent, a
hypolipidemic agent, an insulin resistance improver, a
therapeutic agent of diabetes, a therapeutic agent of diabetic
15 complications, a glucose tolerance improver, an anti-
atherosclerosis agent, an anti-obesity agent, an
antiinflammatory agent, an agent for the prophylaxis or
treatment of PPAR-mediated diseases, and an agent for the
prophylaxis or treatment of syndrome X, all of which
20 comprising the above-mentioned novel heterocyclic derivative
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

As a therapeutic agent of diabetes, biguanide compounds
having, as a main action, an inhibitory action on glucose
25 absorption via the intestinal tract and on glucose release
from the liver, sulfonylurea compounds having an accelerating
action on insulin secretion as a main action, insulin and the
like have been employed. However, biguanide compounds cause
lactic acidosis, and sulfonylurea compounds sometimes cause
30 serious-hypoglycemia due to their strong hypoglycemic action.
Therefore, a due care should be given when in use of these
compounds. In recent years, there have been active researches
and developments of a therapeutic agent of diabetes, which is

22
22

free of these defects, with the consequence that various compounds having an insulin resistance-improving action have been found.

The insulin resistance plays an important role as a cause of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), along with decrease in the insulin secretion. As an agent that improves insulin resistance, various thiazolidine compounds are known. Examples of such compound include 5-[4-[(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)methoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinedione (general name: troglitazone) is described in USP 4572912 and EP0139421B1, 5-[[4-[2-(5-ethyl-pyridin-2-yl)ethoxy]phenyl]-methyl]-2,4-thiazolidinedione (general name: pioglitazone) is described in USP4687777 and EP0193256B1, and 5-[[4-[2-[N-methyl-N-(pyridin-2-yl)amino]ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (general name: rosiglitazone) is described in USP5002953 and EP0306228B1. However, these pharmaceutical agents that improve insulin resistance may cause side effects such as hepatopathy, retention of fluid, edema, megalocardia, obesity and the like. Thus, the development of a highly safe insulin resistance improver effective for NIDDM has been desired.

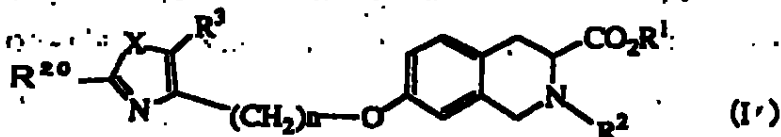
SUMMARY OF THE INVENTION

It is therefore an object of the present invention to provide a compound having a hypoglycemic action, a blood hypolipidemic action, an insulin resistance-improving action and a PPAR activating action, which has a structure completely different from that of conventional compounds and which is highly safe, thereby to increase the diversity in and to broaden the range of selection from hypoglycemic agents, hypolipidemic agents, insulin resistance improvers, therapeutic agents of diabetes, therapeutic agents of diabetic complications, glucose tolerance improvers, anti-atherosclerosis agents, anti-obesity agents, antiinflammatory

28
23

agents, agents for the prophylaxis or treatment of PPAR-mediated diseases and agents for the prophylaxis or treatment of syndrome X.

The present inventors have conducted intensive studies in an attempt to solve the above-mentioned problems and found that a heterocyclic derivative having a novel structure of the formula (I'):



wherein

R¹ is a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl,

R² is -CO-C(R⁴)=C(R⁴)-R⁵ wherein R⁴ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁵ is C₄₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, aryl or aromatic heterocycle; -CO-C≡C-R⁶ wherein R⁶ is C₁₋₈ alkyl, -CO-CO-R⁷

wherein R⁷ is C₁₋₈ alkyl or C₁₋₈ alkoxy, -N(R⁸)-CO-R⁹ wherein R⁸ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁹ is C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, aryl or aryl C₁₋₃ alkoxy, or aryl,

R³ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl,

X is an oxygen atom or a sulfur atom,

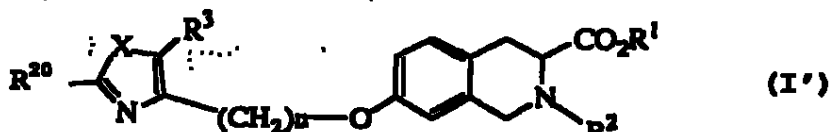
R²⁰ is optionally substituted phenyl, and

n is an integer of 1 to 4,

and a pharmaceutically acceptable salt thereof have a hypoglycemic action, a blood hypolipidemic action, an insulin resistance-improving action and a PPAR activating action, as well as high safety.

Accordingly, the present invention provides the following:

(1) A novel heterocyclic derivative of the formula (I')



wherein

R¹ is a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl,

R² is -CO-C(R⁴)=C(R⁴)-R⁵ wherein R⁴ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁵ is C₄₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, aryl or aromatic heterocycle, -CO-C≡C-R⁶ wherein R⁶ is C₁₋₈ alkyl, -CO-CO-R⁷ wherein R⁷ is C₁₋₈ alkyl or C₁₋₈ alkoxy, -N(R⁸)-CO-R⁹ wherein R⁸ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁹ is C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, aryl or aryl C₁₋₃ alkoxy, or aryl,

R³ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl,

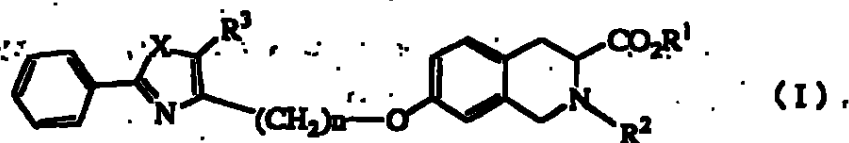
X is an oxygen atom or a sulfur atom,

R²⁰ is optionally substituted phenyl; and

n is an integer of 1 to 4,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(2) A novel heterocyclic derivative of the formula (I)



wherein

R¹ is a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl,

R² is -CO-C(R⁴)=C(R⁴)-R⁵ wherein R⁴ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁵ is C₄₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, aryl or aromatic heterocycle, -CO-C≡C-R⁶ wherein R⁶ is C₁₋₈ alkyl, -CO-CO-R⁷ wherein R⁷ is C₁₋₈ alkyl or C₁₋₈ alkoxy, -N(R⁸)-CO-R⁹ wherein R⁸ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁹ is C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, aryl or aryl C₁₋₃ alkoxy, or aryl,

R³ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl,

X is an oxygen atom or a sulfur atom, and

n is an integer of 1 to 4,

28
25
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(3) The novel heterocyclic derivative of the above-mentioned (2), wherein, in the formula (I), R^1 is a hydrogen atom, R^3 is a hydrogen atom or methyl, X is an oxygen atom, and n is 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(4) The novel heterocyclic derivative of the above-mentioned (3), wherein, in the formula (I), R^2 is $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ wherein R^4 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl and R^5 is C_{4-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl or aryl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(5) The novel heterocyclic derivative of the above-mentioned (3), wherein, in the formula (I), R^2 is $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{R}^6$ wherein R^6 is C_{1-8} alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(6) The novel heterocyclic derivative of the above-mentioned (4), wherein, in the formula (I), R^2 is $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ wherein R^4 is a hydrogen atom and R^5 is C_{4-8} alkyl or C_{2-8} alkenyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(7) The heterocyclic derivative of the above-mentioned (2), wherein the derivative of the formula (I) is any of the following [1] to [12], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

[1] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[2] 2-(2-heptenoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[3] 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2,4-octadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[4] 2-(2-hexynoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[5] 2-cinnamoyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-

- 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - [6] 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2-oxo-buteryl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - [7] 2-ethoxyoxalyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - [8] 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2-octenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - [9] 2-benzoylamino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - [10] 2-(2,2-dimethylpropionylamino)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - [11] 2-tert-butoxycarbonylamino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, and
 - [12] 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3RS)-carboxylic acid.
- (8) A pharmaceutical composition containing the novel heterocyclic derivative of any of the above-mentioned (2) to (7) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- (9) A pharmaceutical agent containing the novel heterocyclic derivative of any of the above-mentioned (2) to (7) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is selected from the group consisting of a hypoglycemic agent, a hypolipidemic agent, an insulin resistance improver, a therapeutic agent of diabetes, a therapeutic agent of diabetic complications, a glucose tolerance improver, an anti-arteriosclerosis agent, an anti-obesity agent, an antiinflammatory agent, an agent for the prophylaxis or treatment of PPAR-mediated diseases and an agent for the prophylaxis or treatment of syndrome X.
- (10) The heterocyclic derivative of the above-mentioned (1), wherein the derivative of the formula (I) is any of the

25

following [13] to [29], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

[13] 7-(2-[2-(4-tert-butylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-

5 carboxylic acid,

[14] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(4-

trifluoromethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[15] 7-(2-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-

10 (2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-

carboxylic acid,

[16] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-

methyloxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-

carboxylic acid,

15 [17] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(p-tolyl)oxazol-4-

yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic

acid,

[18] 7-(2-[2-(4-chlorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-

(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-

20 carboxylic acid,

[19] 7-(2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-

25 (yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-

(3S)-carboxylic acid,

[20] 7-(2-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-5-methyloxazol-4-

yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-

(3S)-carboxylic acid,

[21] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[2-(4-hydroxyphenyl)-5-

methyloxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-

carboxylic acid,

30 [22] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(o-tolyl)oxazol-4-

yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic

acid,

[23] 7-(2-[2-(4-benzyloxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-

2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-
carboxylic acid,

[24] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-{2-[2-(4-isopropylphenyl)-5-
methyloxazol-4-yl]ethoxy}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-
5 carboxylic acid,

[25] 7-{2-[2-(2,4-dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-
2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-
carboxylic acid;

[26] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-{2-[5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-
10 oxazol-4-yl]ethoxy}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-
carboxylic acid,

[27] 7-{2-[2-(4-aminophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-2-
-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-
carboxylic acid,

15 [28] 7-{2-[2-(4-dimethylaminophenyl)-5-methyloxazol-4-
yl]ethoxy}-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-
(3S)-carboxylic acid, and

[29] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-{2-[5-methyl-2-(2,4,6-
trimethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}-1,2,3,4-

20 tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid.

(11) A pharmaceutical composition containing the novel
heterocyclic derivative of the above-mentioned (1) or (10) or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(12) A pharmaceutical agent containing the novel heterocyclic
25 derivative of the above-mentioned (1) or (10) or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, which is selected
from the group consisting of a hypoglycemic agent, a
hypolipidemic agent, an insulin resistance improver, a
therapeutic agent of diabetes, a therapeutic agent of diabetic
30 complications, a glucose tolerance improver, an anti-
arteriosclerosis agent, an anti-obesity agent, an
antiinflammatory agent, an agent for the prophylaxis or
treatment of PPAR-mediated diseases and an agent for the

28
21
prophylaxis or treatment of syndrome X.

Detailed Description of the Invention

Each symbol used in the present specification is explained in the following.

5 As the substituent for R^{20} , alkyl optionally substituted by fluorine atom, alkoxy, halogen, hydroxyl group, amino and nitro are exemplified.

As the aforementioned alkyl optionally substituted by fluorine atom, linear or branched chain alkyl having 1 to 6 carbon atoms is preferable. Examples thereof include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, trifluoromethyl and the like, more preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl and trifluoromethyl.

15 As the aforementioned alkoxy, C_{1-4} alkoxy or aryl C_{1-4} alkoxy is preferable. The C_{1-4} alkoxy is a linear or branched chain alkoxy having 1 to 4 carbon atoms. It may have one oxygen, such as methoxy, ethoxy and propoxy, or two oxygens, such as methylenedioxy. The aryl C_{1-4} alkoxy is that wherein 20 the alkyl moiety is a linear or branched chain alkoxy having 1 to 4 carbon atoms and the aryl moiety is phenyl, naphthyl and the like. Examples thereof include benzyloxy, 1-naphthylmethoxy, 2-naphthylmethoxy, 1-phenylethoxy, 2-phenylethoxy, 1-naphthylethoxy, 2-naphthylethoxy, 2-(1-naphthyl)ethoxy, 3-phenylpropoxy, 3-(1-naphthyl)propoxy and 25 the like, more preferably benzyloxy, 2-phenylethoxy and 3-phenylpropoxy.

As the aforementioned halogen, fluorine, chlorine, iodine and the like are mentioned. Preferred are fluorine and 30 chlorine.

The aforementioned amino may be primary, secondary or tertiary. When amino is secondary or tertiary, the terminal alkyl is preferably a linear or branched chain alkyl having 1

20

to 4 carbon atoms, and the amino is more preferably -NH_2 and $\text{-N(CH}_3)_2$.

The number of substituent for R^{20} is, for example, 0 to 4, preferably 0 to 3. As used herein, when the number of the

substituent is 0, R^{20} is unsubstituted phenyl.

Particularly preferably, R^{20} is exemplified by phenyl, 4-tert-butylphenyl, 4-benzyloxyphenyl, 4-isopropylphenyl, 4-dimethylaminophenyl and the like.

The C_{1-4} alkyl for R^3 , R^4 and R^6 is a linear or branched chain alkyl having 1 to 4 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl and the like, preferably methyl, ethyl, propyl and isopropyl.

The C_{1-6} alkyl for R^1 is a linear or branched chain alkyl having 1 to 6 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl and the like, preferably methyl, ethyl, propyl and tert-butyl.

The C_{1-8} alkyl for R^2 , R^7 and R^8 is a linear or branched chain alkyl having 1 to 8 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl and the like, preferably methyl, ethyl, propyl, tert-butyl, pentyl and hexyl.

The C_{4-8} alkyl for R^5 is a linear or branched chain alkyl having 4 to 8 carbon atoms, such as butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl and the like, preferably butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl and hexyl.

The C_{2-8} alkenyl for R^5 is a linear or branched chain alkenyl having 2 to 8 carbon atoms, such as vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, isopropenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-

31²¹

hexenyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 5-heptenyl, 6-heptenyl, 1-octenyl, 2-octenyl, 3-octenyl, 4-octenyl, 5-octenyl, 6-octenyl, 7-octenyl and the like, preferably 1-propenyl, 1-butenyl, 1-pentenyl and 1-hexenyl.

As the aryl for R^2 , R^3 and R^4 , phenyl, naphthyl and the like, preferably phenyl, are exemplified.

As the aromatic heterocycle for R^5 , a monocyclic hetero ring and fused hetero ring having at least one hetero atom selected from the group of oxygen atom, nitrogen atom and sulfur atom is preferable. The fused heterocycle in the present invention is a two ring system, which encompasses one having hetero atoms on both rings. Preferable monocyclic hetero ring is a 5- or 6-membered ring. The hetero ring constituting a preferable fused hetero ring is 5- or 6-membered hetero ring, and the ring without a hetero ring constituting a preferable fused heterocycle is a 5 or 6-membered ring. The aromatic hetero ring is, for example, a monocyclic hetero ring, such as furyl, thienyl, pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl and the like; a fused hetero ring such as indolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, indazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazinyl, benzothiazinyl, furo[2,3-b]pyridyl, thieno[2,3-b]pyridyl, naphthyridinyl, imidazopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl and the like, which are preferably furyl, thienyl, pyridyl, oxazolyl, thiazolyl, indolyl, indolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, quinolyl and isoquinolyl.

The aryl C_{1-3} alkoxy for R^6 is, for example, that wherein the aryl moiety is preferably phenyl, naphthyl and the like, and the alkyl moiety is linear or branched chain alkoxy having

32

1 to 3 carbon atoms. Examples thereof include benzyloxy, 1-naphthylmethoxy, 2-naphthylmethoxy, 1-phenylethoxy, 2-phenylethoxy, 1-naphthylethoxy, 2-naphthylethoxy, 2-(1-naphthyl)ethoxy, 3-phenylpropoxy, 3-(1-naphthyl)propoxy and the like, preferably benzyloxy, 2-phenylethoxy and 3-phenylpropoxy.

The C_{1-8} alkoxy for R^1 and R^2 is preferably linear or branched chain alkoxy having 1 to 8 carbon atoms, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy and the like, preferably methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy and tert-butoxy.

R^3 is preferably a hydrogen atom.

R^4 is preferably $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ wherein R^4 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, and R^5 is C_{4-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl or aryl, or $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ wherein R^4 is C_{1-8} alkyl. More preferably, R^4 is $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ wherein R^4 is a hydrogen atom, and R^5 is C_{4-8} alkyl or C_{2-8} alkenyl.

R^5 is preferably a hydrogen atom or methyl.

X is preferably an oxygen atom.

n is preferably 2.

Preferable examples of the novel heterocyclic derivative of the formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof include

(1) 2-(2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

(2) 2-(2-(2-heptenoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

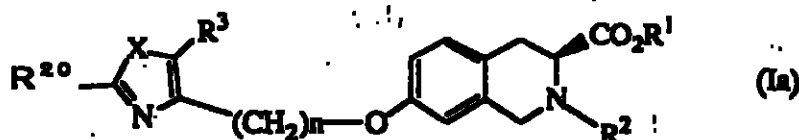
(3) 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2,4-octadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

- 33
37
- (4) 2-(2-hexynoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (5) 2-cinnamoyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (6) 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2-oxo-buteryl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (7) 2-ethoxyoxalyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (8) 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2-octenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (9) 2-benzoylamino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (10) 2-(2,2-dimethylpropionylamino)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (11) 2-tert-butoxycarbonylamino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (12) 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (13) 7-[2-[2-(4-tert-butylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (14) 2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (15) 7-[2-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (16) 2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 - (17) 2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-[5-methyl-2-(p-tolyl)oxazol-4-

- (17) 7-[2-[2-(4-chlorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (17) (20)
- (18) 7-[2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (18) (20)
- (19) 7-[2-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (19) (20)
- (20) 7-[2-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (20) (20)
- (21) 2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-[2-(4-hydroxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (21) (20)
- (22) 2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-[5-methyl-2-(o-tolyl)oxazol-4-yl]ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (22) (20)
- (23) 7-[2-[2-(4-benzyloxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (23) (20)
- (24) 2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-[2-(4-isopropylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (24) (20)
- (25) 7-[2-[2-(2,4-dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (25) (20)
- (26) 2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-[5-methyl-2-(4-nitrophenyl)oxazol-4-yl]ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (26) (20)
- (27) 7-[2-[2-(4-aminophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, (27) (20)
- (28) 7-[2-[2-(4-dimethylaminophenyl)-5-methyloxazol-4-

yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-
 (3S)-carboxylic acid,
 (29) 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(2,4,6-
 trimethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-
 tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The heterocyclic derivative (I') comprises stereoisomers
 due to an asymmetric carbon at the 3-position carbon of
 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline ring. The most preferable
 configuration is shown by the following formula (Ia)



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{20} , X and n are as mentioned above.

When, in the formula (I'), R^2 is $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$
 wherein R^4 and R^5 are as defined above, stereoisomers (cis form
 and trans form, or Z form and E form) are present at the
 double bond, both of which isomers are encompassed in the
 present invention.

The heterocyclic derivative (I') may form a
 pharmaceutically acceptable salt. When the heterocyclic
 derivative (I') has a basic group, an acid addition salt can
 be formed. The acid to form such acid addition salt is free of
 any particular limitation as long as it can form a salt with a
 basic moiety and is pharmaceutically acceptable. Examples of
 the acid include inorganic acids such as hydrochloric acid,
 sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid and the like, and
 organic acids such as oxalic acid, fumaric acid, maleic acid,
 citric acid, tartaric acid, methanesulfonic acid,
 toluenesulfonic acid and the like.

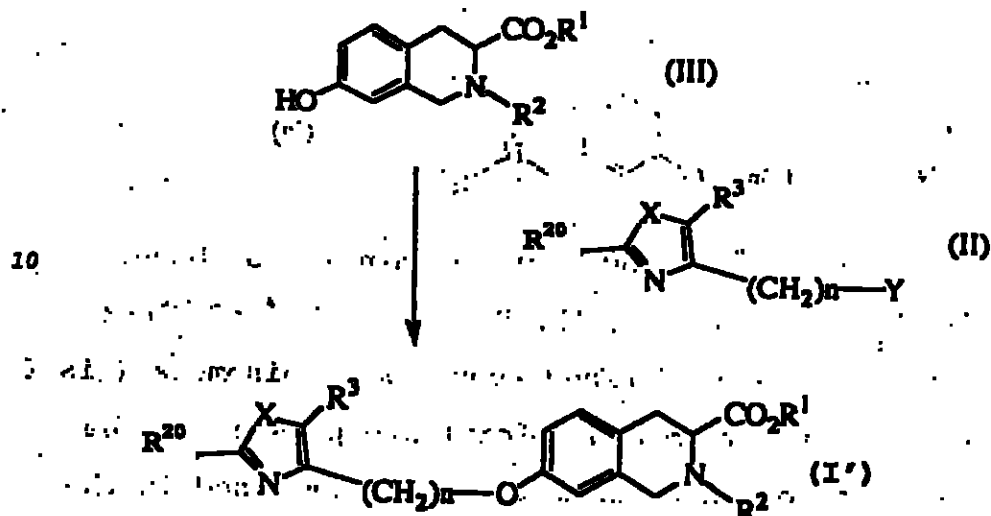
When the heterocyclic derivative (I') has an acidic group
 such as carboxyl group and the like, for example, alkali metal

26
36

salts (e.g., sodium salt, potassium salt and the like),
alkaline earth metal salts (e.g., calcium salt, magnesium salt
and the like), organic base salts (e.g., triethylamine salt,
dicyclohexylamine salt, pyridine salt, tert-butylamine salt
5 and the like) and the like.

The heterocyclic derivative (I') of the present invention
and a pharmaceutically acceptable salt thereof can be produced
by any of the following production methods.

Production Method 1



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{20} , X and n are as defined above, and Y is
hydroxy or a leaving group such as halogen atom (fluorine atom,
chlorine atom, bromine atom, iodine atom) or alkanesulfonyloxy
(e.g., methanesulfonyloxy, ethanesulfonyloxy,
15 propanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy and the like),
arylsulfonyloxy (e.g., phenylsulfonyloxy and tolylsulfonyloxy
and the like).

In Production Method 1, a compound having the formula
(II) (compound (II)) and a compound having the formula (III)
20 (compound (III)) are reacted to give a compound having the
formula (I') (compound (I')).

Production Method 1-a: When Y is hydroxy group, Production
Method 1 includes a dehydrating reaction such as Mitsunobu

reaction (Reagents for Organic Synthesis, by Fieser & Fieser, Vol. 6, 645) and the like. The reaction generally proceeds in the presence of a solvent using an azo compound and a phosphine. Examples of the azo compound include

5 azodicarboxylic acid di-C₁₋₄ alkyl (e.g., dimethyl azodicarboxylate, diethyl azodicarboxylate, diisopropyl azodicarboxylate and the like), azodicarboxamide (e.g., 1,1'-azobis(N,N'-dimethylformamide), 1,1'-

10 (azodicarbonyl)dipiperidine and the like) and the like. Examples of the phosphine include triarylphosphine (e.g., triphenylphosphine and the like), tri(C₁₋₈ alkyl)phosphine (e.g., tri-n-butylphosphine, tri-n-hexylphosphine, tri-n-octylphosphine and the like) and the like.

The solvent to be used in Production Method 1-a is free of any particular limitation as long as it is inert to the reaction. Examples thereof include dioxane, acetonitrile, tetrahydrofuran, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, benzene, toluene, xylene, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethyl sulfoxide and the like; and mixture of these and the like.

20 The amount of compound (II) to be used in Production Method 1-a is free of any particular limitation, and is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (III). The amount of the azo compound and the phosphine to be used is generally 1-3 moles, preferably 1-1.5 moles, per 1 mole of compound (III).

30 While the reaction conditions in Production Method 1-a, such as reaction temperature, reaction time and the like vary depending on the reaction reagent, reaction solvent and the like to be used, the reaction is generally carried out at -30°C to 50°C for 30 min. to about a dozen hours.

Production Method 1-b: When Y is a leaving group such as halogen atom or alkanesulfonyloxy (e.g., methanesulfonyloxy,

ethanesulfonyloxy, propanesulfonyloxy, (e.g., trifluoromethanesulfonyloxy and the like), arylsulfonyloxy (e.g., phenylsulfonyloxy, tolylsulfonyloxy and the like) and the like, Production Method 1-b is performed in a solvent similar to those used in Production Method 1-a in the presence of a base.

The base to be used in Production Method 1-b is free of any particular limitation, and is exemplified by inorganic bases such as alkali metal carbonates (e.g., sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate and the like); alkali metal hydroxides (e.g., sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like), metal hydride compounds (e.g., sodium hydride, potassium hydride, calcium hydride and the like) and the like; and organic bases such as alkali metal alcoholates (e.g., sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium-t-butoxide and the like), amines (e.g., triethylamine, diisopropylethylamine and the like) and the like.

The amount of compound (II) to be used in Production Method 1-b is free of any particular limitation, and is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (III). The amount of the base to be used is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (III).

In Production Method 1-b, a catalyst can be used in a solvent in the presence of a base. Preferable solvent is toluene and the catalyst is exemplified by quaternary ammonium salts such as tetramethyl ammonium bromide, tetraethyl ammonium bromide, tetrabutyl ammonium bromide, tetraethyl ammonium chloride, tetraethyl ammonium fluoride, benzyltrimethyl ammonium bromide and the like, and tris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amine. Preferably, tetraethylammonium fluoride or tris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amine is used. The amount of catalyst to be used is generally 0.1-1 mole,

3A

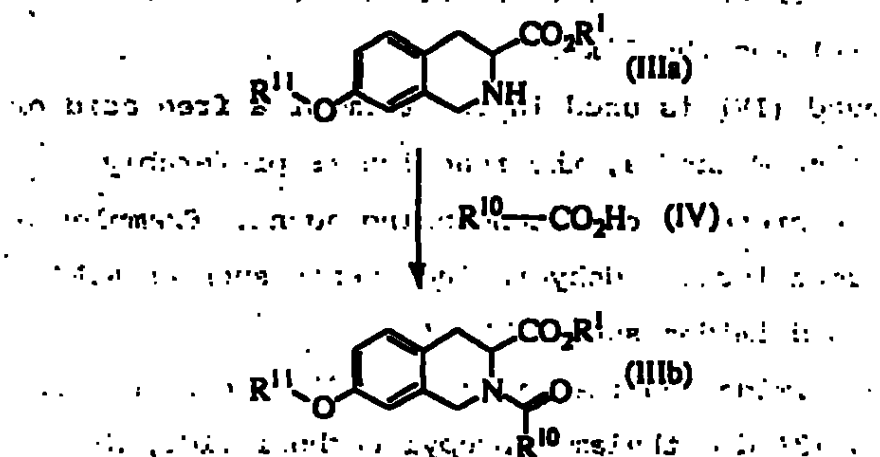
preferably 0.1-0.5 mole, per 1 mole of compound (III).

While the reaction conditions in Production Method 1-b, such as reaction temperature, reaction time and the like vary depending on the reaction reagent, reaction solvent and the like to be used, the reaction is generally carried out at -30°C to 150°C for 30 min to about a dozen hours.

In Production Method 1-b, R¹ in compound (III) is preferably C₁₋₆ alkyl group. In this case, compound (I') wherein R¹ is C₁₋₆ alkyl group is obtained, which can be hydrolyzed by a method known per se to give compound (I') wherein R¹ is hydrogen atom.

The compound (III) can be produced by any of the following methods.

Production Method-a: In the formula (III), a compound having the formula (IIIb) (compound (IIIb)) wherein R² is -CO-C(R⁴)=C(R⁴)-R⁵ wherein R⁴ and R⁵ are as defined above, -CO-C≡C-R⁶ wherein R⁶ is as defined above, or -CO-CO-R⁷ wherein R⁷ is as defined above, is produced.



wherein R¹ is as defined above, R¹⁰ is -C(R⁴)=C(R⁴)-R⁵ wherein R⁴ and R⁵ are as defined above, -C≡C-R⁶ wherein R⁶ is as defined above, or -CO-R⁷ wherein R⁷ is as defined above, and R¹¹ is a hydrogen atom or a hydroxy-protecting group.

The hydroxy-protecting group for R¹¹ is exemplified by

20

ethers such as methyl ether, isopropyl ether, tert-butyl ether, benzyl ether, allyl ether, methoxymethyl ether, tetrahydropyranyl ether, p-bromophenacyl ether, trimethylsilyl ether and the like, acetals, esters such as formyl, acetyl, 5 monochloroacetyl, dichloroacetyl, trifluoroacetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, benzoyl, methanesulfonyl, benzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl and the like.

10 In Production Method-a, the compound (IV) is subjected to the reaction not only in the form of a free acid but also in the form of a salt (e.g., sodium, potassium, calcium, triethylamine, pyridine and the like), a reactive derivative (e.g., acid halide such as acid chloride, acid bromide and the 15 like; acid anhydride; mixed acid anhydride with substituted phosphoric acid (e.g., dialkylphosphoric acid and the like), alkyl carbonate (e.g., monoethyl carbonate and the like), and the like; active amide which is an amide with imidazole and the like; esters such as cyanomethyl ester, 4-nitrophenyl 20 ester and the like) and the like.

When compound (IV) is used in the form of a free acid or a salt in Production Method-a, the reaction is preferably carried out in the presence of a condensing agent. Examples of the condensing agent include dehydrating agents such as N,N'- 25 disubstituted carbodiimides such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide and the like; carbodiimide compounds such as 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, N-cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimide, N-cyclohexyl-N'-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimide and the like; azolide 30 compounds (e.g., N,N'-carbonyldiimidazole, N,N'-thionyl diimidazole and the like) and the like. When these condensing agents are used, the reaction is considered to proceed via a reactive derivative of compound (IV).

41
21

In Production Method-a, the reaction between compound (IIIa) and compound (IV) is generally carried out in an inert solvent. Examples of the solvent include acetone, dioxane, acetonitrile, chloroform, benzene, methylene chloride, ethylene chloride, tetrahydrofuran, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, pyridine, water and the like, mixtures of these and the like. In addition, a base such as triethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, potassium carbonate and the like can be used. When a base is used, the amount of the base to be used is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (IIIa).

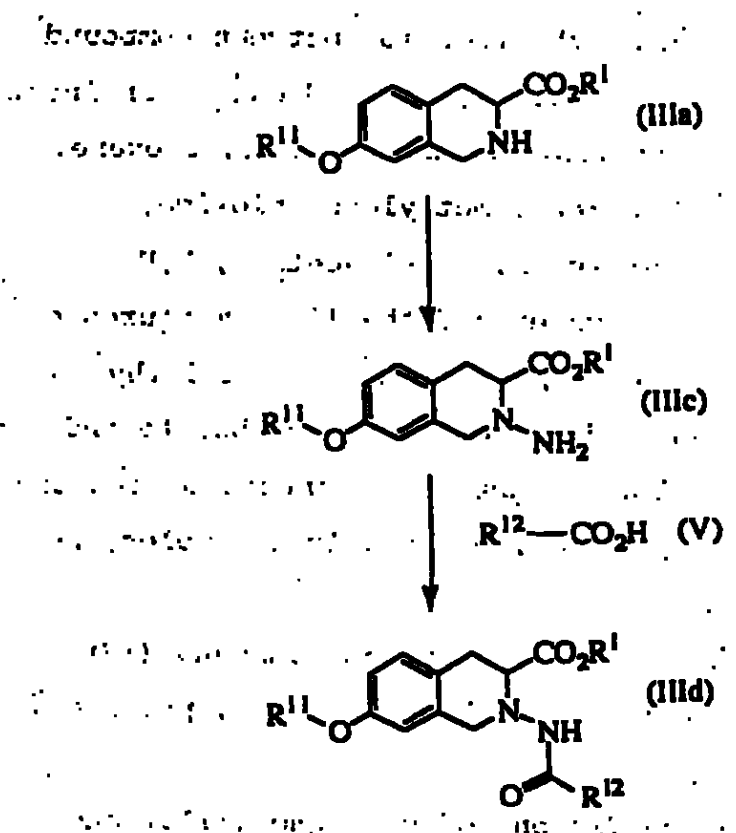
In Production Method-a, the amount of compound (IV) to be used is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (IIIa).

While the reaction conditions of compound (IIIa) and compound (IV) in Production Method-a, such as reaction temperature, reaction time and the like vary depending on the reaction reagent, reaction solvent and the like to be used, the reaction is generally carried out at -30°C to 150°C for 30 min to about a dozen hours.

In Production Method-a, R^{11} of compound (IIIa) is preferably a hydroxy-protecting group. In this case, a compound (IIIb) (wherein R^{11} is a hydroxy-protecting group) is obtained, which is removed by a method known per se to give compound (IIIb) wherein R^{11} is a hydrogen atom.

Production Method-b-1: A compound having the formula (IIId) (compound (IIId)) wherein, in the formula (III), R^2 is $-N(R^5)-CO-R^6$ wherein R^5 is as defined above, and R^6 is C_{1-8} alkyl or aryl, is produced.

42
42



wherein R^1 and R^{11} are as defined above, and R^{12} is C_{1-8} alkyl or aryl.

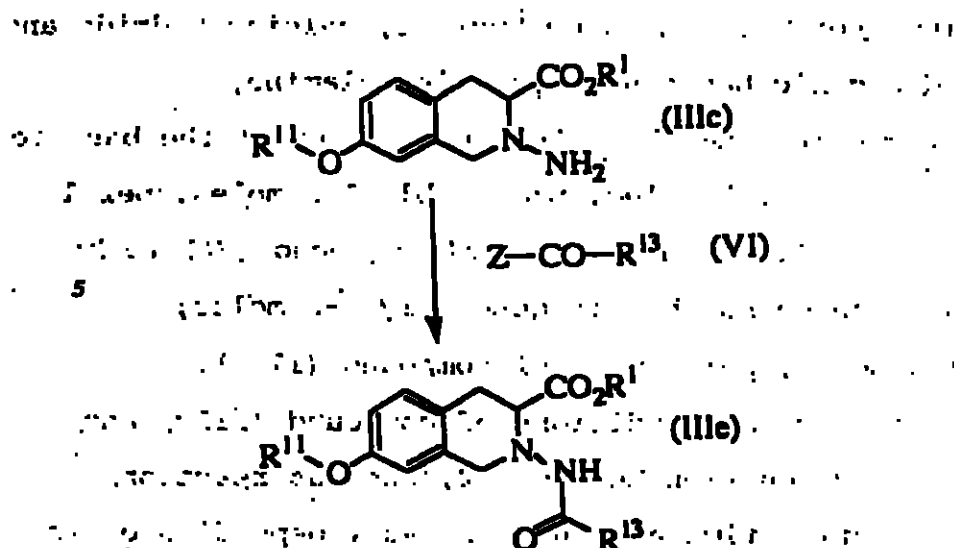
In Production Method-b-1, amino group is introduced into the 2-position of the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline skeleton of compound (IIIa) to give a compound having the formula (IIIc) (compound (IIIc)), which is reacted with a compound having the formula (V) (compound (V)) to give a compound having the formula (IIId) (compound (IIId)).

10 The compound (IIIc) can be produced by a method known per se, such as reacting compound (IIIa) with chloramine, hydroxylamine-o-sulfonate, o-sulfonyl or o-acylhydroxylamine and the like, or reducing an N-nitroso form of compound (IIIa) and the like.

15 In Production Method-b-1, compound (IIIc) and compound (V) are reacted in the mode of reaction and reaction conditions similar to those of the reaction between compound (IIIa) and compound (IV) in Production Method-a.

43
57

Production Method-b-2: A compound having the formula (IIIe) (compound (IIIe)) wherein, in the formula (III), R^2 is $-N(R^8)-CO-R^9$, wherein R^8 is as defined above, and R^9 is C_{1-3} alkoxy or aryl C_{1-3} alkoxy, is produced.



wherein R^1 and R^{11} are as defined above, R^{13} is C_{1-3} alkoxy, aryl C_{1-3} alkoxy, and Z is a halogen atom (fluorine atom, chlorine atom, bromine atom or iodine atom).

In Production Method-b-2, compound (IIIc) is reacted with
10 a compound having the formula (VI) (compound (VI)) to give a compound having the formula (IIIe) (compound (IIIe)).

In Production Method-b-2, the reaction between compound (IIIc) and compound (VI) can be carried out in a solvent inert to the reaction in the presence of a base. Examples of the
15 solvent include dioxane, acetonitrile, tetrahydrofuran, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, benzene, toluene, xylene, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethyl sulfoxide and the like, mixtures of these and the like.

20 The base to be used in Production Method-b-2 is free of any particular limitation, and is exemplified by inorganic bases such as alkali metal carbonates (e.g., sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate

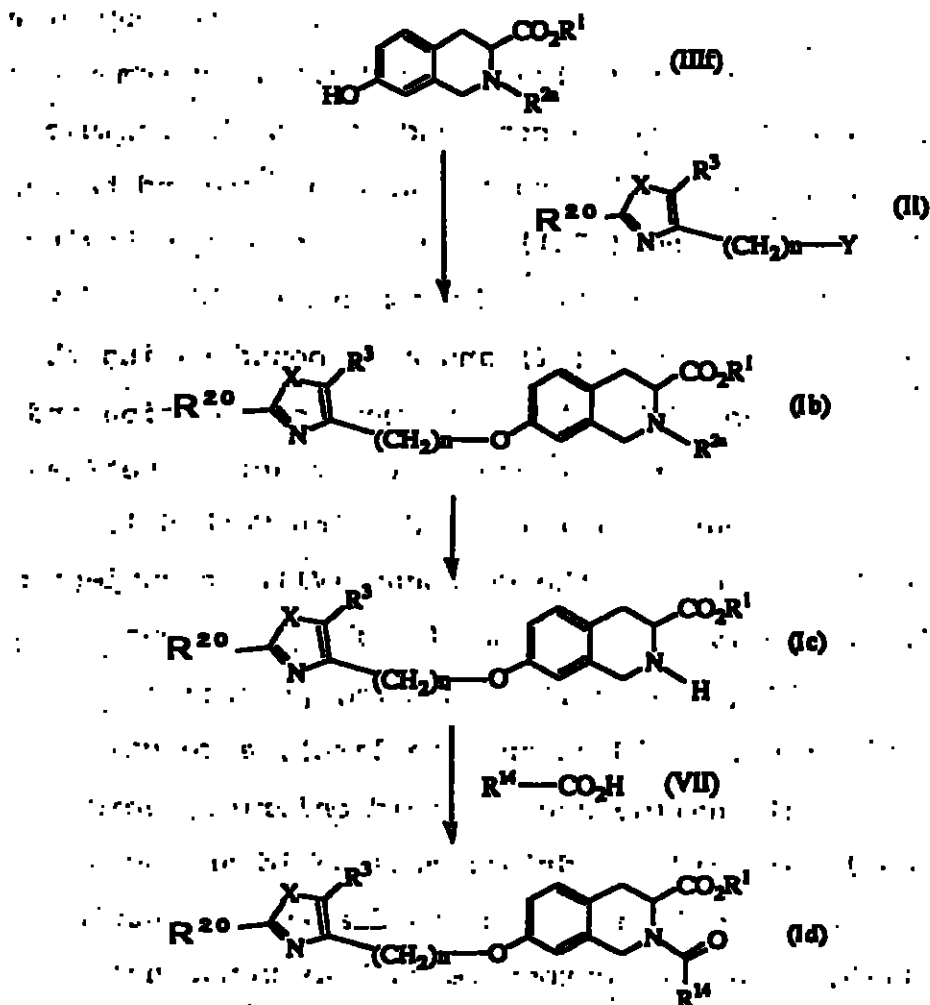
44

(3) and the like), alkali metal hydroxides (e.g., sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like) and the like; alkali metal alcoholates such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium-t-butoxide and the like; metal hydride compounds such as sodium hydride, potassium hydride, calcium hydride and the like; and organic bases such as triethylamine, diisopropylethylamine and the like. The amount of the base to be used is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (IIIc). The amount of compound (VI) to be used in Production Method-b-2 is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (IIIc).

While the reaction conditions of compound (IIIc) and compound (VI) in Production Method-b-2, such as reaction temperature, reaction time and the like vary depending on the reaction reagent, reaction solvent and the like to be used, the reaction is generally carried out at -30°C to 150°C for 30 min to about a dozen hours.

In Production Method-b-1 and Production Method-b-2, R^{11} of compound (IIIa) and compound (IIIc) is preferably a hydroxy-protecting group. In this case, a compound (IIId) and a compound (IIIe) wherein R^{11} is a hydroxy-protecting group is obtained, which is removed by a method known per se to give a compound (IIId) and a compound (IIIe) wherein R^{11} is a hydrogen atom.

Production Method 2



wherein R^1 , R^3 , R^{20} , X and n are as defined above, R^{2a} is an amino-protecting group, and R^{14} is $-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ wherein R^4 and R^5 are as defined above, $-C\equiv C-R^6$ wherein R^6 is as defined above, or $-CO-R^7$ wherein R^7 is as defined above.

The amino-protecting group for R^{2a} is exemplified by formyl, monochloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl, trifluoroacetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, diphenylmethyloxycarbonyl, methoxymethylcarbonyl, methoxymethyloxycarbonyl, trimethylsilyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, 2-methylsulfonylethyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl (hereinafter to be also referred to as Boc),

A6
24b

trityl and the like.

In Production Method 2, the amino-protecting group of a compound having the formula (Ib) (compound (Ib)) is removed by a method known per se to give a compound having the formula (Ic) (compound (Ic)), which is reacted with a compound having the formula (VII) (compound (VII)) to give a compound having the formula (Id) (compound (Id)). The compound (Ib) can be produced by reacting compound (II) and a compound having the formula (IIIIf) (compound (IIIIf)) in the mode of reaction and reaction conditions similar to those of the reaction between compound (II) and compound (III) in Production Method 1.

In Production Method 2, the compound (VII) is subjected to the reaction not only in the form of a free acid but also in the form of a salt (e.g., salt of sodium, potassium, calcium, triethylamine, pyridine and the like), a reactive derivative (e.g., acid halide such as acid chloride, acid bromide and the like; acid anhydride; mixed acid anhydride with substituted phosphoric acid such as dialkylphosphoric acid and the like, with alkylcarbonate such as monoethyl carbonate and the like, and the like; active amide which is an amide with imidazole and the like; esters such as cyanomethyl ester, 4-nitrophenyl ester and the like) and the like.

When compound (VII) is used in the form of a free acid or a salt in Production Method 2, the reaction is preferably carried out in the presence of a condensing agent. Examples of the condensing agent include dehydrating agents such as N,N'-disubstituted carbodiimides (e.g., N,N'-dicyclohexylcarbodiimide and the like); carbodiimide compounds such as 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, N-cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimide, N-cyclohexyl-N'-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimide and the like; azolide compounds (e.g., N,N'-carbonyldiimidazole, N,N'-thionyl-diimidazole and the like) and the like; and the like.

47
✓

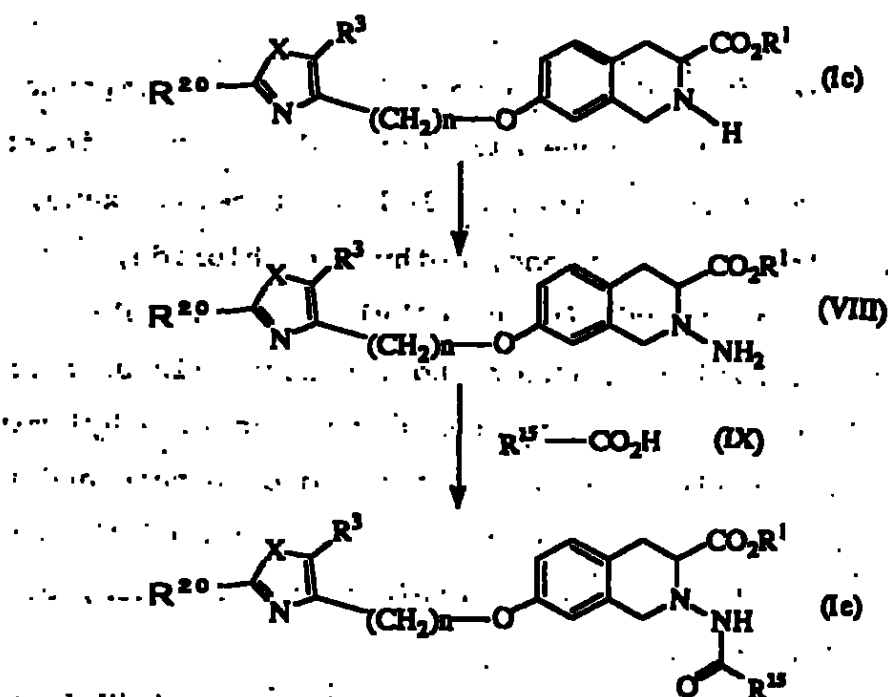
When these condensing agents are used, the reaction is considered to proceed via a reactive derivative of compound (VII).

In Production Method 2, the reaction between compound (Ic) and compound (VII) is generally carried out in an inert solvent. Examples of the solvent include acetone, dioxane, acetonitrile, chloroform, benzene, methylene chloride, ethylene chloride, tetrahydrofuran, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, pyridine, water and the like, mixtures of these and the like. In addition, a base such as triethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, potassium carbonate and the like can be used. When a base is used, the amount of the base to be used is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (Ic).

In Production Method 2, the amount of compound (VII) to be used is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (Ic).

While the reaction conditions of compound (Ic) and compound (VII) in Production Method 2, such as reaction temperature, reaction time and the like vary depending on the reaction reagent, reaction solvent and the like to be used, the reaction is generally carried out at -30°C to 150°C for 30 min to about a dozen hours.

Production Method 3



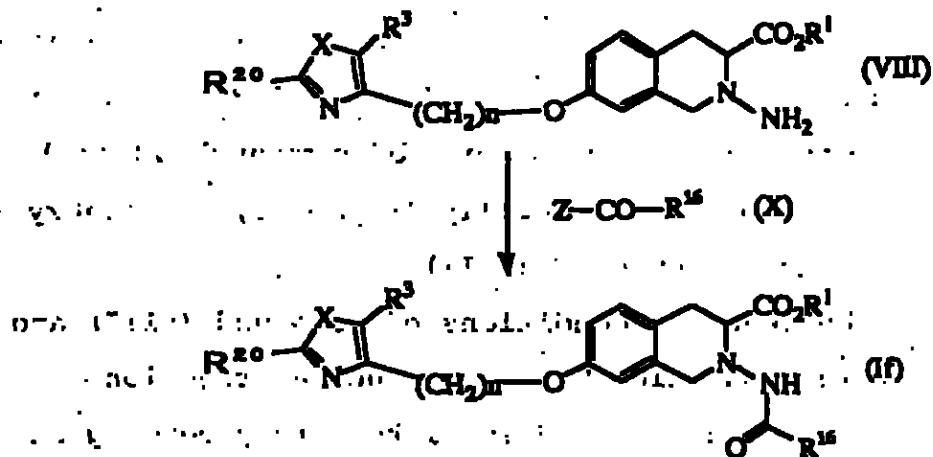
wherein R^1 , R^3 , R^{20} , X and n are as defined above, and R^{15} is C_{1-8} alkyl or aryl.

5 In Production Method 3, amino group is introduced into the 2-position of the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline skeleton of compound (Ic) to give a compound having the formula (VIII) (compound (VIII)), which is reacted with a compound having the
10 formula (IX) (compound (IX)) to give a compound having the formula (Ie) (compound (Ie)).

The compound (VIII) can be produced by a method known per se, such as reacting compound (Ic) with chloramine, hydroxylamine-o-sulfonate, o-sulfonyl or o-acylhydroxylamine and the like, or reducing an N-nitroso form of compound (Ic)
15 and the like.

In Production Method 3, compound (VIII) and compound (IX) are reacted in the mode of reaction and reaction conditions similar to those of the reaction between compound (Ic) and compound (VII) in Production Method 2.

20 Production Method 4



wherein R^1 , R^3 , R^{20} , X and n are as defined above, R^{16} is C_{1-3} alkoxy or aryl C_{1-3} alkoxy, and Z is a halogen atom (fluorine atom, chlorine atom, bromine atom or iodine atom).

5. In Production Method 4, compound (VIII) is reacted with a compound having the formula (X) (compound (X)) to give a compound having the formula (If) (compound (If)).

In Production Method 4, the reaction between compound (VIII) and compound (X) can be carried out in an inert solvent in the presence of a base. Examples of the solvent include dioxane, acetonitrile, tetrahydrofuran, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, benzene, toluene, xylene, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethyl sulfoxide and the like, mixtures of these and the like.

7 The base to be used in Production Method 4 is free of any particular limitation, and is exemplified by inorganic bases such as alkali metal carbonates (e.g., sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate 20 and the like), alkali metal hydroxides (e.g., sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like) and the like; alkali metal alcoholates such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium-t-butoxide and the like; metal hydride compounds such as sodium hydride, potassium hydride, calcium hydride and

50

the like; and organic bases such as triethylamine, diisopropylethylamine and the like. The amount of the base to be used is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (VIII). The amount of compound (X) to be used
5 in Production Method 4 is generally 1-5 moles, preferably 1-3 moles, per 1 mole of compound (VIII).

While the reaction conditions of compound (VIII) and compound (X) in Production Method 4, such as reaction temperature, reaction time and the like vary depending on the
10 reaction reagent, reaction solvent and the like to be used, the reaction is generally carried out at -30°C to 150°C for 30 min to about a dozen hours.

The heterocyclic derivative (I') obtained in the above-mentioned Production Methods 1-4 may be isolated by a general
15 method, and optionally purified by a general method such as recrystallization, preparative thin-layer chromatography, column chromatography and the like.

The heterocyclic derivative (I') may be converted to a pharmaceutically acceptable salt thereof by a method known per
20 se.

The pharmaceutical composition comprising the heterocyclic derivative (I') or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention may contain an additive and the like. As an additive, exemplified are excipient (e.g.,
25 starch, lactose, sugar, calcium carbonate, calcium phosphate, and the like), binder (e.g., starch, gum arabic,

carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, crystalline cellulose and the like), lubricant (e.g., magnesium stearate, talc and the like), disintegrator (e.g.,
30 carboxymethylcellulose, calcium, talc and the like), and the like.

The above-mentioned components are mixed to give a preparation for oral administration, such as capsule, tablet,

51 57

powder, granule, dry syrup and the like, or a preparation for parenteral administration, such as injection, suppository and the like, according to a method known per se.

While the dose of the heterocyclic derivative (I') or a pharmaceutically acceptable salt thereof may vary according to the administration subject, symptom and other factors, when it is orally administered to an adult patient with, for example, diabetes, diabetic complication or hyperlipidemia, the single dose is approximately 1 to 500 mg, which is administered 1 to 3 times a day.

The heterocyclic derivative (I') and a pharmaceutically acceptable salt of the present invention show a superior hypoglycemic action, a blood hypolipidemic action, an insulin resistance-improving action and a PPAR activating action in mammals (e.g., human, horse, cattle, dog, cat, rat, mouse, hamster and the like), and are useful as a hypoglycemic agent, a hypolipidemic agent, an insulin resistance improver, a therapeutic agent of diabetes, a therapeutic agent of diabetic complication, a glucose tolerance improver, an anti-atherosclerosis agent, an anti-obesity agent, an antiinflammatory agent, an agent for the prophylaxis and treatment of PPAR-mediated disease and an agent for the prophylaxis and treatment of syndrome X. To be specific, the heterocyclic derivative (I') and a pharmaceutically acceptable salt of the present invention are useful for the prophylaxis and treatment of diabetes, diabetic complication, hyperlipidemia, atherosclerosis, hyperglycemia, diseases caused by insulin resistance glucose intolerance, diseases caused by insulin resistance, obesity, inflammation, PPAR-mediated disease and syndrome X.

The present invention is explained in more detail by Examples and Reference Examples, which are not to be construed as limitative.

51
52

Example

Example 1

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

5 Methyl 2-(2-heptenoyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate (200 mg) and 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl methanesulfonate (355 mg) were dissolved in toluene (6 ml), and potassium carbonate (260 mg) and tetraethylammonium fluoride hydrate (40 mg) were added. 10 The mixture was stirred at 80°C for 10 h. Ethyl acetate (30 ml) was added to the reaction mixture, and the mixture was washed with water (30 ml) and saturated brine (20 ml), and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel 15 column chromatography to give the title compound (250 mg).

IR ν (neat) 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 20 (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).

Example 2

2-(2-heptenoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

25 The compound (0.40 g) of Example 1 was dissolved in a mixture (9.5 ml) of tetrahydrofuran-methanol (3:1), and 1M aqueous lithium hydroxide solution (2.4 ml) was added. The mixture was stirred at 50°C for 30 min. The reaction mixture was acidified with 10% aqueous citric acid solution, and the 30 solution was concentrated under reduced pressure. The precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.36 g).

IR ν (Nujol) cm⁻¹; 1740, 1653, 1612, 1553, 1506.

53
53

¹H-NMR (CDCl₃) 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 (1H, d, J=7.9Hz), 7.30-7.55 (3H, m), 7.70-8.05 (2H, m), 8.10-8.80 (1H, br).

Example 3

2-cinnamoyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid
(1) Methyl 2-tert-butoxycarbonyl-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate (3.0 g) and 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl methanesulfonate (4.12 g) were dissolved in toluene (90 ml), and potassium carbonate (4.0 g) and tetraethylammonium fluoride hydrate (1.5 g) were added. The mixture was stirred at 80°C for 5 h. The reaction mixture was washed with water (100 ml) and saturated brine (100 ml), and dried (Na₂SO₄). Toluene was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 2-tert-butoxycarbonyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate (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 (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) The compound of (1) (14.0 g) was dissolved in formic acid (42 ml), and 8.78 M hydrogenchloride 2-propanol solution (10.7 ml) was added under ice-cooling. The mixture was stirred at room temperature for 20 min. To the reaction mixture were added ethyl acetate (300 ml) and water (500 ml), and the mixture was neutralized with sodium hydrogen carbonate, which was followed by separation of two layers. The obtained ethyl

5A
5A

(acetate layer) was washed with saturated brine (500 ml) and dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate (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) The compound of (2) (0.4 g) was dissolved in methylene chloride (4 ml), and cinnamic acid (0.2 g) and 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.29 g) were added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Ethyl acetate (30 ml) was added, and the mixture was washed with 10% aqueous citric acid solution (15 ml) and saturated brine (15 ml), and dried (Na_2SO_4). The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 2-cinnamoyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate (0.49 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1788, 1734, 1639, 1616.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.00-3.30 (2H, br), 3.61 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.60-5.65 (3H, t, m), 6.60-6.85 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.25-8.75 (8H, m), 7.76 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.85-8.10 (2H, m), 12.20-13.00 (1H, br).

(4) The compound of (3) (0.47 g) was dissolved in a mixture (11 ml) of tetrahydrofuran-methanol (3:1), and 1M aqueous lithium hydroxide solution (2.59 ml) was added. The mixture was stirred at 50°C for 30 min and acidified with 10% aqueous

58
57

citric acid solution. The solution was concentrated under reduced pressure and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.45 g).

IR (Nujol) cm^{-1} : 1740, 1641, 1612, 1578, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

Example 4

7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid

(1) Ethyl 7-hydroxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (81 mg) was dissolved in toluene (2 ml), and 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl methanesulfonate (115 mg), potassium carbonate (112 mg) and tetraethylammonium fluoride hydrate (21 mg) were added. The mixture was stirred at 80°C for 12 h. To the reaction mixture was added water (10 ml), and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 ml), washed with saturated brine (20 ml), and dried (Na_2SO_4). The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography to give ethyl 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (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 (11H, m), 7.8-8.1 (2H, m).

(2) The compound of (1) (87 mg) was dissolved in a mixture (2 ml) of tetrahydrofuran-methanol (3:1), and 1M aqueous lithium hydroxide solution (0.54 ml) was added. The mixture was stirred at 50°C for 2 h and acidified with 10% aqueous citric acid solution. The solution was concentrated under reduced pressure and the precipitated crystals were collected by

filtration to give the title compound (65 mg).

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1717, 1599, 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 (11H, m), 7.8-8.1 (2H, m).

The following compounds were synthesized in the same manner as in Examples 1-4.

Example 5

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

IR ν (neat) 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).

Example 6

2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

IR ν (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, $J=6.4\text{Hz}$), 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, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35-7.65 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 12.20-13.30 (1H, br).

Example 7

7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2,4-octadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

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

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42 (2H, m), 1.95-2.30 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.91 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.40-5.30 (3H, m), 6.00-

54
57

7.30 (5H, m), 6.81 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=7.8Hz), 7.35-7.65

(3H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

Example 8

2-(2-hexynoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

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

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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).

Example 9

7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2-oxo-butyryl)-

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1743, 1719, 1623, 1605.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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), 7.35-7.65 (3H, m),

7.70-8.00 (2H, m).

Example 10

2-ethoxyoxalyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1738, 1661, 1614, 1587, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ (ppm); 1.28, 1.36 (3H, t, t, J=6.8Hz), 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=6.8Hz), 4.60-5.10 (2H, m), 5.10-5.40

(1H, m), 6.40-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=7.2Hz), 7.30-7.55

(3H, m), 7.70-8.05 (2H, m).

Example 11

7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2-octenoyl)-

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

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

58
52

¹H-NMR (CDCl₃) 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=14.8Hz), 6.55-7.20 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=7.9Hz), 7.30-7.55 (3H, m), 7.70-8.05 (2H, m), 8.05-8.40 (1H, br).

Example 12
2-benzoylamino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

(1) The compound of Example 3 (2) (5 g) was dissolved in a mixture of 6M hydrochloric acid (20 ml) and methanol (15 ml), and sodium nitrite (2.2 g) was added by portions under ice-cooling. The mixture was stirred at room temperature for 15 h. Water (300 ml) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (300 ml). The ethyl acetate layer was washed with saturated brine (100 ml), and dried (Na₂SO₄), and ethyl acetate was evaporated under reduced pressure. To the obtained crystalline residue was added isopropyl ether, and the mixture was filtrated to give methyl 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate as crystals (3.17 g).

IR (Nujol) cm⁻¹: 1742, 1639, 1612, 1553, 1508.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz), 3.20-3.50 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 4.50, 5.08 (2H, ABq, J=19.2Hz), 5.80-6.00 (1H, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) The compound of (1) (3.15 g) was suspended in 50% acetic acid (30 ml) and zinc powder (1.95 g) was added. The mixture was stirred at 50°C for 45 min and water (300 ml) was added. After neutralization with sodium hydrogen carbonate, ethyl acetate (500 ml) was added, and an insoluble material was filtered off. Two layers were separated and the ethyl acetate layer was washed with saturated brine (300 ml) and dried

56
59

(Na₂SO₄) Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography to give methyl 2-amino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate (1.88 g).

IR v_{max} (neat) cm⁻¹; 3342, 1738, 1641, 1614, 1555, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 2.36 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.8Hz), 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 (4H, m), 6.55 (1H, d, J=2.3Hz), 6.71 (1H, dd, J=2.3, 8.4Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.60 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(3) The compound of (2) (0.5 g) was dissolved in methylene chloride (5 ml), and triethylamine (0.22 ml) and benzoyl chloride (0.16 ml) were added under ice-cooling. The mixture was stirred at room temperature for 20 min and ethyl acetate (30 ml) was added. The mixture was washed with 10% aqueous citric acid solution (20 ml) and saturated brine (20 ml), and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure, and isopropyl ether was added to the obtained

crystalline residue. Filtration gave methyl 2-benzoylamino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate as crystals (0.48 g).

IR v_{max} (Nujol) cm⁻¹; 3229, 1732, 1645, 1622, 1580, 1553, 1508.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 3.00-3.50 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.00-4.45 (5H, m), 6.55 (1H, d, J=2.3Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.3, 8.4Hz), 7.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.15-7.60 (6H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 7.80-8.10 (2H, m), 8.21 (1H, br-s).

(4) The compound of (3) (0.45 g) was dissolved in a mixture (11 ml) of tetrahydrofuran-methanol (3:1), and 1M aqueous lithium hydroxide solution (2.64 ml) was added. The mixture was stirred at 50°C for 30 min and acidified with 10% aqueous citric acid solution. The solution was concentrated under

reduced pressure and the precipitated crystals were collected by filtration to give the title compound (0.36 g).

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

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 2.34 (3H, s), 2.65-3.20 (4H, m), 3.80-4.50 (5H, m), 6.55-6.90 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.20-8.15 (10H, m), 9.77 (1H, br-s).

The following compounds were synthesized in the same manner as in Examples 1-4 and 12.

Example 13

2-(2,2-dimethylpropionylamino)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3341, 1703, 1624, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.55 (3H, m), 7.70 (1H, br-s), 7.80-8.10 (2H, m), 8.50-10.20 (1H, br).

Example 14

2-tert-butoxycarbonylamino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid

IR ν (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).

Example 15

methyl 7-[2-[2-(4-tert-butylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy]-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

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

4
61

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1.33 (9H, s); 1.85 (3H, d, J=5.1Hz),
2.35 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.6Hz); 3.05-3.25 (2H, m), 3.59
(3H, s), 4.20 (2H, t, J=6.6Hz), 4.50-5.60 (3H, m), 6.05-6.45
(3H, m), 6.60-6.85 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.1Hz), 7.15-7.40
5 (1H, m), 7.43, 7.89 (4H, ABq, J=8.6Hz).

Example 16.

tert-butylamine 7-(2-[2-(4-tert-butylphenyl)-5-methyloxazol-4-
yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-
3-(3S)-carboxylate

The compound of Example 15 (470 mg) was dissolved in a
mixture (10 ml) of tetrahydrofuran-methanol (3:1), and 1M
aqueous lithium hydroxide solution (2.6 ml) was added. The
mixture was stirred at 50°C for 30 min and acidified with 10%
aqueous citric acid solution. The solution was concentrated
15 under reduced pressure, and the precipitated crystals were
collected by filtration. The obtained crystals were dissolved
in ethyl ether (5 ml), and tert-butylamine (0.11 ml) and
diisopropyl ether (20 ml) were added. The mixture was stirred
at room temperature for 20 min and the precipitated crystals
20 were collected by filtration to give the title compound (390
mg).

IR ν (Nujol) cm⁻¹; 3396, 1651, 1634, 1558, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) 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,
25 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).

The following compounds were synthesized in the same
manner as in Examples 1-4 and 16.

Example 17.

30 tert-butylamine-2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(4-
trifluoromethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

IR ν (Nujol) cm⁻¹; 2731, 2635, 2542, 1653, 1620, 1587, 1506.

62
62
1H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1.02 (9H, s), 1.60-2.10 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.65-3.40 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.4Hz), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 4.30-5.20 (3H, m), 5.60-7.35 (10H, m), 7.65, 8.06 (4H, ABq, J=8.4Hz).

5 Example 18

tert-butylamine 7-(2-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

IR ν (Nujol) cm⁻¹; 3393, 2735, 2631, 2546, 1651, 1599, 1556.

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).

Example 19

15 tert-butylamine 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

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

1H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 0.98 (9H, s), 1.60-2.00 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6Hz), 3.83 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=6.6Hz), 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=9.0Hz), 7.05-7.40 (1H, m).

Example 20

25 tert-butylamine 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(p-tolyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

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

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).

Example 21
tert-butylamine 7-{2-[2-(4-chlorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3418, 2855, 2735, 2631, 2546, 1651, 1622, 1587.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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).

Example 22
tert-butylamine 7-{2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

IR ν (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, $J=6.4$ Hz), 4.45-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (11H, m), 7.40-7.70 (2H, m).

Example 23
tert-butylamine 7-{2-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

IR ν (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, $J=6.6$ Hz), 4.15 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.30-5.25 (1H, m), 5.98 (2H, s), 6.00-6.55 (3H, m), 6.00-7.35 (8H, m), 7.40-7.65 (2H, m).

Example 24
tert-butylamine 2-(2,4-hexadienoyl)-7-{2-[2-(4-hydroxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

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

6A
62

$^1\text{H-NMR}$ (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).

5. Example 25

tert-butylamine 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(o-tolyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1651, 1638, 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).

15 Example 26

tert-butylamine 7-(2-[2-(4-benzyloxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

IR ν (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, $J=6.4$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=6.4$ 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, $J=8.8$ Hz), 7.15-7.70 (6H, m).

25 Example 27

tert-butylamine 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[2-(4-isopropylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

IR ν (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, $J=6.8$ Hz), 3.40-3.60 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.40-5.30 (3H, m), 5.80-7.40 (10H, m), 7.26, 7.88 (4H, ABq, $J=8.4$ Hz).

68
69
Example 28

tert-butylamine 7-{2-[2-(2,4-dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

5 IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2745, 2637, 2546, 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),

10 6.40-7.40 (7H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

Example 29

tert-butylamine 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(4-nitrophenyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

15 IR v (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), 5.49-6.40 (6H, br),

20 6.50-6.80 (2H, m), 6.88-7.39 (2H, m), 8.09 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),

8.27 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

Example 30

tert-butylamine 7-{2-[2-(4-aminophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

25 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, $J=6.6\text{Hz}$), 4.14

30 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.30-5.80 (6H, m), 5.95-6.45 (3H, m), 6.45-

7.45 (6H, m), 7.72 (2H, ABq, $J=8.4\text{Hz}$).

Example 31

tert-butylamine 7-{2-[2-(4-dimethylaminophenyl)-5-

66

methyloxazol-4-yl]ethoxy}-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate
IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3398, 2741, 2635, 2548, 1651, 1614, 1556.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.00 (9H, s), 1.84 (3H, d, $J=5.3$ Hz),
2.32 (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).

Example 32

tert-butylamine 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(2,4,6-
trimethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1655, 1626, 1595, 1545, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.98 (9H, s), 1.60-2.05 (3H, m), 2.20
(6H, s), 2.29, 2.34 (6H, s), 2.75-3.40 (4H, m), 4.19 (2H, t,
 $J=6.8$ Hz), 4.45-5.25 (3H, m), 5.80-7.40 (12H, m).

Reference Example 1

ethyl 2-tert-butoxycarbonyl-7-hydroxy-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

(1) 3,5-Diiodo-L-tylosin dihydrate (25 g) was suspended in
conc. hydrochloric acid (250 ml), and 1,2-dimethoxyethane (18
ml) and 37% formalin (20 ml) were successively added. The
mixture was heated to 75°C over 30 min. To the reaction
mixture were further added conc. hydrochloric acid (120 ml),
1,2-dimethoxyethane (9 ml) and 37% formalin (10 ml), and the
mixture was stirred at 75°C for 18 h. The precipitated
crystals were collected by filtration and washed with 1,2-
dimethoxyethane (20 ml) to give 7-hydroxy-6,8-diiodo-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid hydrochloride

(12.8 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1751, 1599, 1578.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 3.00-3.30 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.30
(1H, dd, $J=5.9, 9.5$ Hz), 7.71 (1H, s).

(2) The compound of (1) (12.8 g) was suspended in ethanol (500

62
b2
ml) and conc. hydrochloric acid (10 ml) was added. The mixture was refluxed for 15 h. Ethanol was evaporated under reduced pressure, and ethyl acetate (300 ml) was added. The mixture was washed with saturated (aqueous) sodium hydrogen carbonate (100 ml) and saturated brine (100 ml) and dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure to give ethyl 7-hydroxy-6,8-diiodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-

carboxylate (11.11 g).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-4.10 (5H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, s).

(3) 10% Pd-C (350 mg) was suspended in methanol (60 ml) and triethylamine (2.0 ml) and the compound of (2) (2.8 g) was added. The mixture was subjected to catalytic hydrogenation at room temperature at 3.0 kgf/cm² for 3 h. Pd-C was filtered off and methanol was evaporated under reduced pressure. Ethyl acetate (100 ml) was added to the obtained residue and the mixture was washed with saturated brine (100 ml) and dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure to give ethyl 7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-

carboxylate (1.14 g).
IR (Nujol) cm^{-1} : 1732, 1607, 1516.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 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, $J=8.4\text{Hz}$).

(4) The compound of (3) (1.13 g) was dissolved in tetrahydrofuran (20 ml), and di-tert-butyl dicarbonate (1.5 g) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Ethyl acetate (30 ml) was added to the reaction mixture, and the mixture was washed with saturated brine (20 ml) and dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography to give the title compound (1.51 g).

IR (Nujol) cm^{-1} : 3260, 1756, 1671, 1615, 1506.

68
62

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, J=5.2Hz), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 4.41 (1H, d, J=15.5Hz), 4.60-5.25 (1H, m), 4.65 (1H, d, J=15.5Hz), 5.00-6.00 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=8.1Hz).

Reference Example 2

methyl 2-tert-butoxycarbonyl-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

The title compound was obtained in the same manner as in Reference Example 1.

IR ν (Nujol) cm⁻¹; 3261, 1755, 1672, 1614, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, J=5.2Hz), 3.63 (3H, s), 4.40 (1H, d, J=16.5Hz), 4.60-5.25 (1H, m), 4.66 (1H, d, J=16.5Hz), 5.60-6.60 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=8.1Hz).

Reference Example 3

methyl 7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

The title compound was obtained in the same manner as in Reference Example 1.

IR ν (Nujol) cm⁻¹; 3279, 1736, 1618, 1580.

¹H-NMR (CDCl₃) 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=2.4Hz), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 7.9Hz), 6.96 (1H, d, J=7.9Hz).

Reference Example 4

methyl 2-(2,4-hexadienoyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate

(1) Methyl 7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate (1.24 g) was dissolved in methylene chloride (25 ml), and triethylamine (5.0 ml) was added. 2,4-Hexadienoyl chloride (2.1 ml) was added dropwise to the mixture under ice-cooling. The mixture was stirred at the same temperature for 15 min, washed with 10% aqueous citric acid solution (20 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (20 ml) and

19
69

1) saturated brine (20 ml), and dried (Na₂SO₄). Methylene chloride was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography. The obtained oil (1.04 g) was dissolved in methanol (20 ml), and 1M aqueous lithium hydroxide solution (3.0 ml) was added by portions at room temperature over 1 h. The mixture was acidified with 10% aqueous citric acid solution and extracted with ethyl acetate (50 ml). The ethyl acetate layer was washed with saturated brine (20 ml), and dried (Na₂SO₄). Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography to give the title compound (0.65 g).

IR v (neat) cm⁻¹: 3184, 1734, 1576, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.84 (3H, d, J=5.0Hz), 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=7.9Hz), 6.99 (1H, d, J=7.9Hz), 7.15-7.50 (1H, m).

Reference Example 5

methyl 2-(2-heptenoyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate
Methyl 7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylate (0.9 g) was dissolved in methylene chloride (10 ml), and 2-heptenoic acid (1.39 g), and 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (2.08 g) were added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min and methylene chloride (20 ml) was added. The mixture was washed with 10% aqueous citric acid solution (20 ml) and saturated brine (20 ml), and dried (Na₂SO₄). Methylene chloride was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography to give the title

compound (1.15 g).

IR v (neat) cm⁻¹: 3265, 1740, 1655, 1593, 1508.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (3H, br-t), 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

26
0

(4H, m); 6.36 (1H, d, J=15.2Hz), 6.55-6.80 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.80-7.20 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=7.9Hz).

Reference Example 6

Ethyl 7-hydroxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate

(1) Ethyl 4-methoxy-2-methylbenzoate (4.48 g) was dissolved in carbon tetrachloride (90 ml), and N-bromosuccinimide (4.52 g) and benzoyl peroxide (0.13 g) were added. After refluxing for 5 h, the mixture was stirred at room temperature for 10 h. An insoluble material was filtered off and carbon tetrachloride was evaporated under reduced pressure. Ether (50 ml) was added to the residue, and the mixture was washed with 2.5M aqueous sodium hydroxide solution (30 ml) and saturated brine (50 ml), and dried (Na₂SO₄). Ether was evaporated under reduced pressure to give a powder (6.30 g).

The obtained powder (6.30 g) and N-phenylglycine ethyl ester (3.72 g) were dissolved in 2,6-lutidine (2.44 g), and the mixture was stirred at 90°C for 2 h. After allowing to cool, water (50 ml) was added, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate (30 ml). The ethyl acetate layers were combined and washed with 1M hydrochloric acid (30 ml) and saturated brine (50 ml), and dried (Na₂SO₄). Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography to give ethyl 2-

[(ethoxycarbonylmethyl-phenyl-amino)methyl]-4-methoxybenzoate (4.16 g).

IR ν (neat) cm⁻¹: 1747, 1707, 1605, 1506, 1261, 1184, 1128, 1036, 750, 692.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 3.74 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 4.33 (2H, q, J=7.1Hz), 5.01 (2H, s), 6.5-6.9 (4H, m), 7.0-7.3 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz).

(2) The compound of (1) (4.11 g) was dissolved in benzene (250

71
72
ml), and sodium hydride (60% oil suspension, 1.77 g) was added.

The mixture was stirred for 15 min and ethanol (0.25 ml) was added. The mixture was further refluxed for 6 h and excess sodium hydride was neutralized with acetic acid. The reaction mixture was washed with 5% aqueous citric acid solution (50 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (50 ml) and saturated brine (50 ml), and dried (Na_2SO_4). Benzene was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography to give ethyl 7-methoxy-4-oxo-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (2.39 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1641, 1611, 1556, 1327, 1283, 1248, 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, $J=8.6, 8.6\text{Hz}$).

(3) The compound of (2) (500 mg) was suspended in ethanol (10 ml) and sodium borohydride (58 mg) was added under ice-cooling.

The mixture was stirred for 20 min and further stirred at room temperature for 3 h. Ethanol was evaporated under reduced

pressure, and 1M hydrochloric acid (10 ml) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (30 ml) and the ethyl

acetate layer was washed with saturated brine (20 ml) and

dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated under reduced

pressure and the obtained residue purified by column

chromatography to give ethyl 4-hydroxy-7-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (490 mg).

IR ν (neat) cm^{-1} ; 3800-3200, 1732, 1599, 1504, 1462, 1381, 1277, 752, 692.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.98 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 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, $J=8.4\text{Hz}$).

(4) 10% Pd-C (wet) (150 mg) was suspended in acetic acid (10

ml) and the compound of (3) (490 mg) and conc. hydrochloric acid (1.0 ml) were added. The mixture was subjected to hydrogenation at 40°C and 4 kgf/cm² for 6 h. Pd-C was filtered off and acetic acid was evaporated under reduced pressure. The residue was neutralized with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The mixture was extracted with ethyl acetate (20 ml), and the ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (100 ml) and saturated brine (100 ml), and dried (Na₂SO₄). Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography to give ethyl 7-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (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 (8H, m).

(5) The compound of (4) (205 mg) was dissolved in methylene chloride (4 ml), and boron tribromide (0.12 ml) was added at a temperature of not higher than -10°C. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. Methylene chloride (20 ml) and 2M hydrochloric acid (10 ml) were added under ice-cooling, and two layers were separated. The methylene chloride layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (20 ml) and then saturated brine (20 ml), and dried (Na₂SO₄). Methylene chloride was evaporated under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography to give the title compound (100 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1.05 (3H, t, J=7.1Hz), 3.23 (2H, d, J=4.1Hz), 4.01 (2H, q, J=7.1Hz), 4.50 (2H, s), 4.75 (1H, t, J=4.1Hz), 5.01 (1H, br-s), 6.6-7.5 (8H, m).

30 Reference Example 7

2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl) ethyl methanesulfonate

2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl) ethanol (20 g) and triethylamine (19.2 ml) were added to methylene chloride (200

23
27

ml), and, after dropwise addition of methanesulfonyl chloride (9.52 ml) at 0°C, the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. The reaction mixture was washed with 10% aqueous citric acid solution (200 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (100 ml) and saturated brine (100 ml), and dried (Na₂SO₄). Methylene chloride was evaporated

under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography to give the title compound (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).

(1) **Reference Example 8**

2-[2-(4-isopropylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl methanesulfonate

15 (1) 4-Isopropylbenzamide (20.8 g) was suspended in toluene (70 ml) and methyl 4-bromopropionylacetate (24.2 g) was added. The mixture was refluxed for 14 h. An insoluble material was filtered off and ethyl acetate (50 ml) was added. The mixture was washed successively with water (50 ml) and saturated brine (50 ml), and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography. Isopropyl ether was added to the obtained crystalline residue and the mixture was filtrated to give methyl 2-[2-(4-isopropylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]acetate (6.57 g).

IR: ν (neat) cm⁻¹: 1744, 1643, 1614, 1582, 1556.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (6H, d, J=6.8Hz), 2.34 (3H, s), 2.93 (1H, heptet, J=6.8Hz), 3.56 (2H, s), 3.71 (3H, s), 7.26, 7.90 (4H, ABq, J=8.3Hz).

30 (2) The compound of (1) (6.5 g) was dissolved in tetrahydrofuran (130 ml) and lithium aluminum hydride (0.9 g) was added by portions, at 0°C. The mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Ethyl acetate (100 ml) and water

74
72
(50 ml) were added. An insoluble material was filtered off and two layers were separated. The ethyl acetate layer was washed successively with water (100 ml) and saturated brine (70 ml), and dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated under reduced pressure and a mixture of n-hexane-isopropyl ether (1:1) was added to the obtained crystalline residue. Filtration gave 2-[2-(4-isopropylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethanol (3.25 g).

IR (neat), 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, heptet, $J=6.8\text{Hz}$), 3.54 (1H, br-s), 3.91 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.22, 7.87 (4H, ABq, $J=8.3\text{Hz}$).

(3) The compound of (2) (3.22 g) and triethylamine (2.75 ml) were added to methylene chloride (30 ml), and methanesulfonyl chloride (1.11 ml) was dropwise added at 0°C . The mixture was stirred at the same temperature for 20 min. Methylene chloride (30 ml) was added, and the mixture was washed successively with 10% aqueous citric acid solution (30 ml) and saturated brine (30 ml), and dried (Na_2SO_4). Methylene chloride was evaporated under reduced pressure and a mixture of n-hexane-isopropyl ether (1:1) was added to the obtained crystalline residue. Filtration gave the title compound (3.63 g).

IR (Nujol), cm^{-1} ; 1643, 1614, 1582, 1556, 1506.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.27 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.70-3.20 (3H, m), 2.94 (3H, br-s), 4.51 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.28, 7.88 (4H, ABq, $J=8.3\text{Hz}$).

The following compounds were synthesized in the same manner as in Reference Example 8.

Reference Example (9) 2-[2-(4-tert-butylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl

methanesulfonate

IR (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=8.6Hz).

Reference Example 10

2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)oxazol-4-yl]ethyl
methanesulfonate

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

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

Reference Example 11

10 2-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl
methanesulfonate

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.33 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.6Hz),
2.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.51 (2H, t, J=6.6Hz), 6.94, 7.89
15 (4H, ABq, J=8.7Hz).

Reference Example 12

2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl
methanesulfonate

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1611, 1587.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.33 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.6Hz),
2.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.51 (2H, t, J=6.6Hz), 6.94, 7.89
(4H, ABq, J=8.7Hz).

Reference Example 13

2-[5-methyl-2-(p-tolyl)oxazol-4-yl]ethyl methanesulfonate

25 IR v (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=6.6Hz), 2.94 (3H, s), 4.52 (2H, t, J=6.6Hz), 7.23, 7.85 (4H,
ABq, J=8.1Hz).

Reference Example 14

30 2-[2-(4-chlorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl

methanesulfonate

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=8.6Hz).

Reference Example 15

2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl

5 methanesulfonate

IR ν (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=6.6Hz), 2.95 (3H, s), 3.92, 3.96 (6H, s, s), 4.52 (2H, t, J=6.6Hz), 6.91 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45-7.70 (2H, m).

Reference Example 16

2-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl

methanesulfonate

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.33 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.7Hz),

2.95 (3H, s), 4.51 (2H, t, J=6.7Hz), 6.01 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.65 (2H, m).

Reference Example 17

2-[5-methyl-2-(o-tolyl)oxazol-4-yl]ethyl methanesulfonate

IR ν (neat) 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=6.6Hz), 4.53 (2H, q, J=6.6Hz), 7.15-7.45 (3H, m), 7.80-8.05 (1H, m).

Reference Example 18

2-[2-(4-benzyloxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl

25 methanesulfonate

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=6.7Hz), 4.49 (2H, J=6.7Hz), 5.08 (2H, s), 7.38 (5H, br-s), 6.99, 7.88 (1H, ABq, J=8.6Hz).

Reference Example 19

2-[2-(2,4-dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl

methanesulfonate

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

32
27

1493 (s)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 2.34 (6H, s), 2.60 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.6Hz), 4.53 (2H, t, J=6.6Hz), 6.95-7.20 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8.4Hz).

Reference Example 20

2-[5-methyl-2-(4-nitrophenyl)oxazol-4-yl]ethyl

methanesulfonate

IR ν (Nujol) cm⁻¹; 1638, 1601, 1553, 1522.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 2.40 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=6.4Hz), 4.53 (2H, t, J=6.4Hz), 8.11, 8.30 (4H, ABq, J=9.0Hz).

Reference Example 21

2-[2-(4-dimethylaminophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl

methanesulfonate

Reference Example 22

2-[5-methyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)oxazol-4-yl]ethyl

methanesulfonate

IR ν (neat) cm⁻¹; 1645, 1609, 1589, 1564, 1510.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 2.20 (6H, s), 2.30, 2.33 (6H, s, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz), 2.96 (3H, s), 4.52 (2H, t, J=6.6Hz), 6.90 (2H, s).

Experimental Example 1

Using male KK-A^y mice, which were spontaneously diabetic models, which had developed diabetes due to insulin resistance, and which showed high plasma glucose, hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia, the pharmacological activity of the test compounds was examined.

Test method

Blood was drawn under a non-fasting state from the tail vein of male KK-A^y mice, and the glucose and triglyceride levels of the plasma were measured using commercially available assay kits (glucose CII-test WAKO and triglyceride G-test WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). The mice

28
26

were grouped (5 mice per group) into a control group and an administration group, such that the mean and standard deviation of the body weight and the plasma glucose and plasma triglyceride levels in each group were nearly the same. The test compounds (compounds of Examples 2, 6, 8, 16, 26, 27 and 31) were suspended in 5% gum arabic solution and administered (10 mg/kg/day) orally to the administration group for 4 consecutive days from the next day. The 5% gum arabic solution was orally administered to the control group. Blood was drawn under a non-fasting state from the tail vein 24 hours after the final administration and the glucose and triglyceride levels of the plasma were measured. The decrease in the plasma glucose and triglyceride levels was calculated from the following formula. The results are shown in Table 1.

Decrease (%) = [(mean of control group - mean of test compound administration group) / mean of control group] X 100.

Results

Table 1

Test compound	Decrease (%) in glucose level	Decrease (%) in triglyceride
Example 2	46.8	44.9
Example 6	45.9	45.7
Example 8	46.1	55.2
Example 16	60.9	73.4
Example 26	43.7	67.8
Example 27	55.8	73.8
Example 31	39.4	20.1

Experimental Example 2

Using db/db mice genetically showing high plasma glucose, hypertriglyceridemia, insulin resistance and obesity, the

pharmacological activity of the test compound of Example 6 was examined.

Test method

Blood was drawn under a non-fasting state from the tail vein of male db/db mice, the glucose level and triglyceride level of the plasma were measured using commercially available assay kits (glucose CII-test WAKO and triglyceride G-test WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). The mice were grouped (6 mice per group) into a control group and test compound (compound of Example 6) administration groups (3 and 10 mg/kg/day), such that the mean and standard deviation of the body weight and the plasma glucose and plasma triglyceride levels in each group were nearly the same. The test compound was suspended in 0.5% methylcellulose solution and

administered orally for 2 consecutive weeks from the next day.

The 0.5% methylcellulose solution was orally administered to the control group. Blood was drawn under a non-fasting state from the tail vein 24 hours after the final administration and

the glucose and triglyceride levels of the plasma were

measured. The decrease in the plasma glucose and triglyceride levels was calculated from the following formula. The results

are shown in Table 2.

$\text{Decrease (\%)} = \left[\frac{(\text{mean of control group} - \text{mean of test compound administration group})}{\text{mean of control group}} \right] \times 100$

25

Results

Table 2 shows the results of the decrease in plasma glucose and triglyceride levels in the test compound administration groups (3 and 10 mg/kg/day) compared to the control group. The results are shown in Table 2.

Dose	Decrease (%) in glucose level	Decrease (%) in triglyceride level
3 mg/kg/day	59.9	77.1
10 mg/kg/day	64.4	78.8

86
20
The test compound (compound of Example 6) decreased the plasma glucose and triglyceride levels to almost the normal levels at the dose of 3 and 10 mg/kg/day.

Experimental Example 3

Using 6-week-old male SD rats, toxicity by repeat administration was examined.

Test method

The rats were grouped (6 rats per group) into a control group and test compound (compound of Example 6) administration groups (30 and 100 mg/kg/day), such that the mean and the standard deviation of the body weight of the rats were nearly the same. The test compound was suspended in 0.5% methylcellulose solution and administered orally for 4 consecutive weeks from the next day. The 0.5% methylcellulose solution was orally administered to the control group. The rats were fasted for 16 hr from the last day of administration, anesthetized by intraperitoneal administration of pentobarbital sodium (50 mg/kg). 24 hr after the final administration and the blood was drawn. Using EDTA-added blood, hematocrit value and erythrocyte count were measured, and using serum, AST (GOT) and ALT (GPT) were measured. In addition, the total blood volume was calculated. The white fat around the epididymides, and the liver and heart were removed and wet weights thereof were measured.

Results

There was found no significant difference in the body weight, total blood volume, hematocrit value, erythrocyte count, weights of white fat around the epididymides, and the liver and heart, and AST (GOT) and ALT (GPT) of the test compound (compound of Example 6) administration (30 and 100 mg/kg/day) group from those of the control group.

Experimental Example 4

Using 6-week-old female Wistar rats, toxicity by repeat

81
21

administration was examined.

Test method

The rats were grouped (6 rats per group) into a control group and test compound (compound of Example 6) administration groups (30 and 100 mg/kg/day), such that the mean and the standard deviation of the body weight of the rats were nearly the same. The test compound was suspended in 0.5% methylcellulose solution and administered orally for 2 consecutive weeks from the next day. The 0.5% methylcellulose solution was orally administered to the control group. The rats were fasted for 16 hr from the last day of administration, anesthetized by intraperitoneal administration of pentobarbital sodium (50 mg/kg) 24 hr after the final administration and the blood was drawn. Using EDTA-added blood, hematocrit value and erythrocyte count were measured, and using serum, AST (GOT) and ALT (GPT) were measured. In addition, the total blood volume was calculated. The white fat around the uterus, and the liver and heart were removed and wet weights thereof were measured.

Results

There was found no significant difference in the body weight, total blood volume, hematocrit value, erythrocyte count, weight of white fat around the uterus, and the liver and heart, AST (GOT) and ALT (GPT) of the test compound (compound of Example 6) administration (30 and 100 mg/kg/day) group from those of the control group.

Industrial Applicability

The novel heterocyclic derivative having the above-mentioned formula (I') of the present invention and a pharmaceutically acceptable salt thereof have a hypoglycemic action, a blood hypolipidemic action, an insulin resistance improving action and a PPAR activating action, and are useful as a hypoglycemic agent, a hypolipidemic agent, an insulin

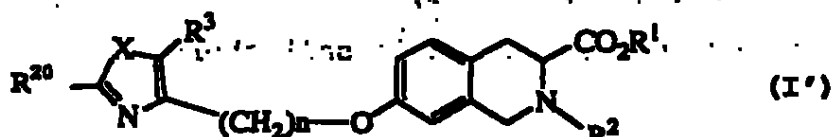
82
72

resistance improver, a therapeutic agent of diabetes, a
therapeutic agent of diabetic complications, a glucose
tolerance improver, an anti-arteriosclerosis agent, an anti-
obesity agent, an antiinflammatory agent, an agent for the
prophylaxis or treatment of PPAR-mediated diseases and an
agent for the prophylaxis or treatment of syndrome X.

This application is based on patent application No.
2001-161488 filed in Japan, the contents of which are hereby
incorporated by reference.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A novel heterocyclic derivative of the formula (I')



5 R¹ is a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl,

R² is -CO-C(R⁴)=C(R⁴)-R⁵ wherein R⁴ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁵ is C₄₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, aryl or aromatic heterocycle, -CO-C≡C-R⁶ wherein R⁶ is C₁₋₈ alkyl, -CO-CO-R⁷ wherein R⁷ is (C₁₋₈ alkyl or C₁₋₈ alkoxy), -N(R⁸)-CO-R⁹

10 wherein R⁸ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁹ is C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, aryl or aryl C₁₋₃ alkoxy, or aryl,

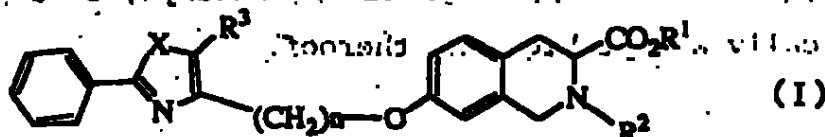
R³ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl,

X is an oxygen atom or a sulfur atom,

R²⁰ is optionally substituted phenyl; and

15 n is an integer of 1 to 4, inclusive, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A novel heterocyclic derivative of the formula (I)



20 wherein R¹ is a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl;

R² is -CO-C(R⁴)=C(R⁴)-R⁵ wherein R⁴ is a hydrogen atom or C₁₋₄

alkyl, and R⁵ is C₄₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, aryl or aromatic heterocycle, -CO-C≡C-R⁶ wherein R⁶ is C₁₋₈ alkyl, -CO-CO-R⁷

25 wherein R⁷ is C₁₋₈ alkyl or C₁₋₈ alkoxy, -N(R⁸)-CO-R⁹

wherein R⁸ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁹ is C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, aryl or aryl C₁₋₃ alkoxy, or aryl,

84
74

R^3 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl,
 X is an oxygen atom or a sulfur atom, and
 n is an integer of 1 to 4,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The novel heterocyclic derivative of claim 2, wherein, in the formula (I), R^1 is a hydrogen atom, R^3 is a hydrogen atom or methyl, X is an oxygen atom, and n is 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The novel heterocyclic derivative of claim 3, wherein, in the formula (I), R^2 is $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ wherein R^4 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl and R^5 is C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl or aryl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The novel heterocyclic derivative of claim 3, wherein, in the formula (I), R^2 is $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ wherein R^4 is C_{1-8} alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The novel heterocyclic derivative of claim 4, wherein, in the formula (I), R^2 is $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ wherein R^4 is a hydrogen atom and R^5 is C_{1-8} alkyl or C_{2-8} alkenyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The heterocyclic derivative of claim 2, wherein the derivative of the formula (I) is any of the following [1] to [12], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

[1] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic

acid,

[2] 2-(2-heptenoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic

acid,

8
25

[3] 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2,4-octadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[4] 2-(2-hexynoyl)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[5] 2-cinnamoyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[6] 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2-oxobutyryl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[7] 2-ethoxyoxalyl-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[8] 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(2-octenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[9] 2-benzoylamino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[10] 2-(2,2-dimethylpropionylamino)-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[11] 2-tert-butoxycarbonylamino-7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, and

[12] 7-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3RS)-carboxylic acid.

8. A pharmaceutical composition containing the novel heterocyclic derivative of any of claims 2 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical agent containing the novel heterocyclic derivative of any of claims 2 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is selected from the group consisting of a hypoglycemic agent, a hypolipidemic agent, an insulin resistance improver, a therapeutic agent of diabetes,

86

a therapeutic agent of diabetic complications, a glucose tolerance improver, an anti-arteriosclerosis agent, an anti-obesity agent, an antiinflammatory agent, an agent for the prophylaxis or treatment of PPAR-mediated diseases and an agent for the prophylaxis or treatment of syndrome X.

10. The heterocyclic derivative of claim 1, wherein the derivative of the formula (I') is any of the following [13] to

[29]; or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

[13] 7-(2-[2-(4-tert-butylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-

carboxylic acid,

[14] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-

15 tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[15] 7-(2-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[16] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[17] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(p-tolyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

25 [18] 7-(2-[2-(4-chlorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[19] 7-(2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid;

30 [20] 7-(2-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

28
48

[21] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[2-(4-hydroxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[22] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(o-tolyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[23] 7-(2-[2-(4-benzyloxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

10 [24] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[2-(4-isopropylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[25] 7-(2-[2-(2,4-dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[26] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(4-nitrophenyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[27] 7-(2-[2-(4-aminophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid,

[28] 7-(2-[2-(4-dimethylaminophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)-2-(2,4-hexadienoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid, and

25 [29] 2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-[5-methyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid.

11. A pharmaceutical composition comprising the novel
30 heterocyclic derivative of claim 1 or 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

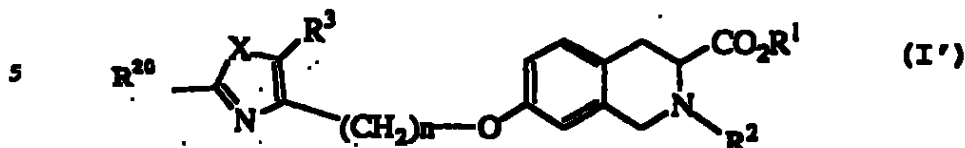
12. A pharmaceutical agent containing the novel heterocyclic

derivative of claim 1 or 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is selected from the group consisting of a hypoglycemic agent, a hypolipidemic agent, an insulin resistance improver, a therapeutic agent of diabetes, a therapeutic agent of diabetic complications, a glucose tolerance improver, an anti-arteriosclerosis agent, an anti-obesity agent, an antiinflammatory agent, an agent for the prophylaxis or treatment of PPAR-mediated diseases and an agent for the prophylaxis or treatment of syndrome X.

10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-123-124-125-126-127-128-129-130-131-132-133-134-135-136-137-138-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150-151-152-153-154-155-156-157-158-159-160-161-162-163-164-165-166-167-168-169-170-171-172-173-174-175-176-177-178-179-180-181-182-183-184-185-186-187-188-189-190-191-192-193-194-195-196-197-198-199-200-201-202-203-204-205-206-207-208-209-210-211-212-213-214-215-216-217-218-219-220-221-222-223-224-225-226-227-228-229-230-231-232-233-234-235-236-237-238-239-240-241-242-243-244-245-246-247-248-249-250-251-252-253-254-255-256-257-258-259-260-261-262-263-264-265-266-267-268-269-270-271-272-273-274-275-276-277-278-279-280-281-282-283-284-285-286-287-288-289-290-291-292-293-294-295-296-297-298-299-300-301-302-303-304-305-306-307-308-309-310-311-312-313-314-315-316-317-318-319-320-321-322-323-324-325-326-327-328-329-330-331-332-333-334-335-336-337-338-339-340-341-342-343-344-345-346-347-348-349-350-351-352-353-354-355-356-357-358-359-360-361-362-363-364-365-366-367-368-369-370-371-372-373-374-375-376-377-378-379-380-381-382-383-384-385-386-387-388-389-390-391-392-393-394-395-396-397-398-399-400-401-402-403-404-405-406-407-408-409-410-411-412-413-414-415-416-417-418-419-420-421-422-423-424-425-426-427-428-429-430-431-432-433-434-435-436-437-438-439-440-441-442-443-444-445-446-447-448-449-450-451-452-453-454-455-456-457-458-459-460-461-462-463-464-465-466-467-468-469-470-471-472-473-474-475-476-477-478-479-480-481-482-483-484-485-486-487-488-489-490-491-492-493-494-495-496-497-498-499-500-501-502-503-504-505-506-507-508-509-510-511-512-513-514-515-516-517-518-519-520-521-522-523-524-525-526-527-528-529-530-531-532-533-534-535-536-537-538-539-540-541-542-543-544-545-546-547-548-549-550-551-552-553-554-555-556-557-558-559-560-561-562-563-564-565-566-567-568-569-570-571-572-573-574-575-576-577-578-579-580-581-582-583-584-585-586-587-588-589-590-591-592-593-594-595-596-597-598-599-600-601-602-603-604-605-606-607-608-609-610-611-612-613-614-615-616-617-618-619-620-621-622-623-624-625-626-627-628-629-630-631-632-633-634-635-636-637-638-639-640-641-642-643-644-645-646-647-648-649-650-651-652-653-654-655-656-657-658-659-660-661-662-663-664-665-666-667-668-669-670-671-672-673-674-675-676-677-678-679-680-681-682-683-684-685-686-687-688-689-690-691-692-693-694-695-696-697-698-699-700-701-702-703-704-705-706-707-708-709-710-711-712-713-714-715-716-717-718-719-720-721-722-723-724-725-726-727-728-729-730-731-732-733-734-735-736-737-738-739-740-741-742-743-744-745-746-747-748-749-750-751-752-753-754-755-756-757-758-759-760-761-762-763-764-765-766-767-768-769-770-771-772-773-774-775-776-777-778-779-780-781-782-783-784-785-786-787-788-789-790-791-792-793-794-795-796-797-798-799-800-801-802-803-804-805-806-807-808-809-810-811-812-813-814-815-816-817-818-819-820-821-822-823-824-825-826-827-828-829-830-831-832-833-834-835-836-837-838-839-840-841-842-843-844-845-846-847-848-849-850-851-852-853-854-855-856-857-858-859-860-861-862-863-864-865-866-867-868-869-870-871-872-873-874-875-876-877-878-879-880-881-882-883-884-885-886-887-888-889-890-891-892-893-894-895-896-897-898-899-900-901-902-903-904-905-906-907-908-909-910-911-912-913-914-915-916-917-918-919-920-921-922-923-924-925-926-927-928-929-930-931-932-933-934-935-936-937-938-939-940-941-942-943-944-945-946-947-948-949-950-951-952-953-954-955-956-957-958-959-960-961-962-963-964-965-966-967-968-969-970-971-972-973-974-975-976-977-978-979-980-981-982-983-984-985-986-987-988-989-990-991-992-993-994-995-996-997-998-999-1000-1001-1002-1003-1004-1005-1006-1007-1008-1009-1010-1011-1012-1013-1014-1015-1016-1017-1018-1019-1020-1021-1022-1023-1024-1025-1026-1027-1028-1029-1030-1031-1032-1033-1034-1035-1036-1037-1038-1039-1040-1041-1042-1043-1044

Abstract

The novel heterocyclic derivative of the present invention is a novel heterocyclic derivative having the formula (I')



wherein R¹ is a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl, R² is -CO-C(R⁴)=C(R⁴)-R⁵ wherein R⁴ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, and R⁵ is C₄₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, aryl or aromatic heterocycle, -CO-C≡C-R⁶ wherein R⁶ is C₁₋₈ alkyl and the like, R³ is a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl, X is an oxygen atom or a sulfur atom, R²⁰ is optionally substituted phenyl, and n is an integer of 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound (I') of the present invention is useful as a hypoglycemic agent, a hypolipidemic agent, an insulin resistance improver, a therapeutic agent of diabetes, a therapeutic agent of diabetic complications, a glucose tolerance improver, an anti-arteriosclerosis agent, an anti-obesity agent, an antiinflammatory agent, an agent for the prophylaxis or treatment of PPAR-mediated diseases and an agent for the prophylaxis or treatment of syndrome X.

10
15
20

Derivados heterocíclicos y sus farmacológicos de los mismos

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo derivado heterocíclico y a una sal farmacológicamente 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 FFAA (receptor activado por el proliferador de peroxisoma). La presente invención también se refiere a una composición farmacológica que comprende al nuevo derivado heterocíclico recién mencionado o una sal farmacológicamente 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 FFAA y un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X, los cuales comprenden todos el nuevo derivado

insulina. Como agente que mejora la resistencia a la insulina se conocen varios compuestos de tiazolidina. Los ejemplos de esos compuestos incluyen: 5-[[4-[[6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametiloxan-2-il]metil]benzil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: troglitazona) se describe en la USP 4572912 y EP0139422B1, 5-[[4-[[2-(3-etil-piridin-2-il)etoxi]etil]metil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: pioglitazona) se describe en la USP 4607777 y EP0132362B1, y 5-[[4-[[2-(N-metil-N-(piridin-2-il)amino)etoxi]etil]metil]-2,4-tiazolidindiona (nombre general: rosiglitazona) se describe en la USP 5062863 y EP0306728B1. Sin embargo, estos agentes farmacológicos que mejoran la resistencia a la insulina pueden causar efectos colaterales como hepatopatía, retención de líquidos, edema, miocardiopatía, 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 FFAA, que tiene una estructura completamente diferente a la de los compuestos convencionales y que es altamente segura,

heterocíclico mencionado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

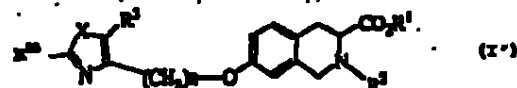
Antecedentes de la invención

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 tomarse suficiente cuidado cuando se usan estos compuestos. En las últimas 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

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 FFAA 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

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R² es -CO-C(R')-C(R'')-R³, donde R' es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R'' es alquilo C₁₋₄,

algunillo C_{1-4} , arilo o heterociclo aromático, $-CO-CO-R^1$, donde R^1 es alquilo C_{1-4} , $CO-CO-R^1$, donde R^1 es alquilo C_{1-4} o alicilo C_{1-4} , $-S(R^2)-CO-R^3$, donde R^2 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^3 es alquilo C_{1-4} , alicilo C_{1-4} , arilo o arilalcoxi C_{1-4} , 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,

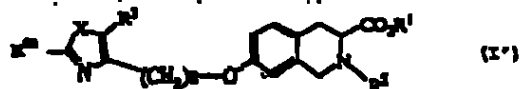
R^2 es fenilo opcionalmente sustituido, y

n es un número entero de 1 a 4,

y una sal farmacológicamente 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 FFA, así como una elevada seguridad.

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

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



donde

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

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

R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

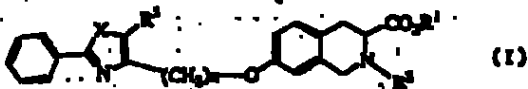
X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R^4 es fenilo opcionalmente sustituido, y

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

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



donde

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

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

R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

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

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacológicamente 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 farmacológicamente aceptable de los mismos.

(4) El nuevo derivado heterocíclico del punto (3)

antes mencionado, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-CO-C(R^4)-C(R^5)-R^6$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^5 es alquilo C_{1-4} , algunillo C_{1-4} o arilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(5) El nuevo derivado heterocíclico del punto (3)

antes mencionado, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-CO-CO-R^7$, donde R^7 es alquilo C_{1-4} , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(6) El nuevo derivado heterocíclico del punto (4)

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

(7) El derivado heterocíclico del punto (2) antes

mencionado, donde el derivado de la fórmula (I) es

92
an

cualquiera de los siguientes puntos (1) a (12), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

(1) Ácido 2-(2,4-bisodianoil)-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(2) Ácido 2-(2-heptanoil)-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(3) Ácido 7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-octadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(4) Ácido 2-(2-hexanoil)-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(5) Ácido 2-cincoanoil-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(6) Ácido 7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(3-octotril)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(7) Ácido 2-etiloxanoil-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(8) Ácido 7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-octanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(9) Ácido 2-benzoilamino-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(10) Ácido 2-(2,3-dimetilpropionilamino)-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

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

(12) Ácido 7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico.

(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

11

(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 antitumor, un agente antiinflamatorio, un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mediadas por el VIH 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 (20), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

(13) Ácido 7-[2-(2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-bisodianoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(14) Ácido 2-(2,4-bisodianoil)-7-[2-(3-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

12

(15) Ácido 7-[2-(2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-bisodianoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(16) Ácido 2-(2,4-bisodianoil)-7-[2-(2-(4-metilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(17) Ácido 2-(2,4-bisodianoil)-7-[2-(3-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(18) Ácido 7-[2-(2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-bisodianoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(19) Ácido 7-[2-(2-(3,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-bisodianoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

(20) Ácido 7-[2-(2-(3,4-metilendioxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-bisodianoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3S)-carbonílico,

[21] Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(2-(4-hidroxifenil)-5-metiloctano-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3B)-carbonílico,

[22] Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-(6-tolil)octano-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3B)-carbonílico,

[23] Ácido 7-(2-(2-(4-benzodioxifenil)-5-metiloctano-4-il)etoxi)-2-(2,4-benzodioxol)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3B)-carbonílico,

[24] Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(2-(4-isopropilfenil)-5-metiloctano-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3B)-carbonílico,

[25] Ácido 7-(2-(2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloctano-4-il)etoxi)-2-(2,4-benzodioxol)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3B)-carbonílico,

[26] Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-(4-nitrofenil)octano-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3B)-carbonílico,

[27] Ácido 7-(2-(2-(4-aminoetil)-5-metiloctano-4-il)etoxi)-2-(2,4-benzodioxol)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3B)-carbonílico,

[28] Ácido 7-(2-(2-(4-dimetilaminoetil)-5-metiloctano-4-il)etoxi)-2-(2,4-benzodioxol)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3B)-carbonílico, y

[29] Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)octano-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3B)-carbonílico.

(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 salicilizado 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 anticolesterol, 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 R^1 , se da como ejemplo alquilo opcionalmente sustituido por átomo de flúor, alcoli, halógeno, grupo hidroxilo, amina y nitró.

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 alcoli antes mencionado, se prefiere el alcoli C_{1-4} o arilalcoli C_{6-9} . El alcoli C_{1-4} es un alcoli de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Puede tener un anillo, como metoxi, etoxi y propoxi, o dos anillos, como metilendioxo. El arilalcoli C_{6-9} es igual

donde la parte alquilo es un alcoli 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 benziloxi, 1-naftilmetoxi, 2-naftilmetoxi, 1-fenilmetoxi, 2-fenilmetoxi, 1-naftilmetoxi, 2-naftilmetoxi, 2-(1-naftil)etoxi, 3-fenilpropoxi, 3-(1-naftil)propoxi y similares, más preferentemente benziloxi, 2-fenilmetoxi y 3-fenilpropoxi.

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

El amina antes mencionado puede ser primario, secundario o terciario. Cuando el amina 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 amina es, más preferentemente, $-NH_2$ y $-N(CH_3)_2$.

El número de sustituyentes para R^2 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^2 es fenilo insustituído.

De preferencia particular, R^2 está ejemplificado por fenilo , 4-ter-butilfenilo , 4-bencilsulfenilo , $4\text{-isopropilsulfenilo}$, $4\text{-dimetilaminofenilo}$ 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^6 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^7 , R^8 y R^9 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_{1-8} para R^{10} es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 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_{2-8} para R^1 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^1 , R^2 y R^3 , se ejemplifican el fenilo, naftilo y similares, preferentemente, el fenilo.

Como heterociclo aromático para R^4 , se prefiere un heterociclo monocíclico y un heterociclo fundido que tienen al menos un heteroátomo seleccionado del grupo de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y átomos de azufre. El heterociclo fundido en la presente invención es un sistema bicíclico, que comprende uno que tiene heteroátomos en

ambos anillos. El heterociclo monocíclico preferido es un anillo de 5-6 miembros. El heterociclo que constituye un heterociclo fundido preferido es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, y el anillo sin un heterociclo que constituye un heterociclo fundido preferido es un anillo de 5 ó 6 miembros. El heterociclo aromático es, por ejemplo, un heterociclo monocíclico como furilo, tiamilo, piridilo, imidazolidilo, pirazolidilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, triazolidilo, tiadiazolidilo, cuediazolidilo, piridiazolidilo, pirimidinilo o pirazinilo y similares; un heterociclo fundido como indolilo, indolinilo, indolizolidilo, isindolizolidilo, indoxililo, benzofuranilo, benzotiofeno, benzimidazolidilo, benzoxazolidilo, benzotriazolidilo, quinolilo, isquinolilo, benzimidazolidilo, benzotiazolidilo, fur[2,3-b]piridilo, tiaz[3,3-b]piridilo, naftiridinilo, imidazopiridilo, oxazopiridilo, tiazopiridilo y similares, los cuales son, preferentemente, furilo, tiamilo, piridilo, oxazolidilo, triazolidilo, indolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofeno, quinolilo o isquinolilo.

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 bencilo, 1-naftilmetilo, 2-

naftilmetilo, 1-fenilmetilo, 2-fenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo, 3-fenilpropilo, 3-(1-naftil)propilo y similares, preferentemente bencilo, 2-fenilmetilo y 3-fenilpropilo.

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

R^3 es, preferentemente, un átomo de hidrógeno o metilo.

R^4 es, preferentemente, un átomo de oxígeno.

a es, preferentemente, 2.

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

(1) Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

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

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

(4) Ácido 2-(2-hexenoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(5) Ácido 2-cincoenoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(6) Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-octadeciloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(14) Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(15) 7-[2-(2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(16) Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(17) Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(18) Ácido 7-[2-(2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(19) Ácido 7-[2-(2-(3,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(7) Ácido 2-etoxiacetil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

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

(9) Ácido 2-benzilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(10) Ácido 2-(2,2-dimetilpropilamino)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(11) Ácido 2-ter-butoxicarbamilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

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

(13) Ácido 7-[2-(2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(20) Ácido 7-[2-(2-(3,4-metildioxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(21) Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(22) Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(23) Ácido 7-[2-(2-(4-benziloxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(24) Ácido 2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(25) 7-[2-(2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3H)-carbonílico,

(26) Ácido 2-(2,4-bisoxadienil)-7-(2-[5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3H)-carboxílico,

(27) Ácido 7-[2-(2-(4-aminoxanil)-8-metiloctanil-4-il]etoxi]-2-(2,4-bisoxadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3H)-carboxílico,

(28) Ácido 7-[2-(2-(4-dimetilaminoxanil)-8-metiloctanil-4-il]etoxi]-2-(2,4-bisoxadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3H)-carboxílico,

(29) Ácido 2-(2,4-bisoxadienil)-7-(2-[5-metil-2-(2,4,6-trinitrofenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3H)-carboxílico,

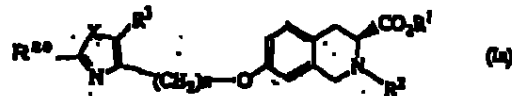
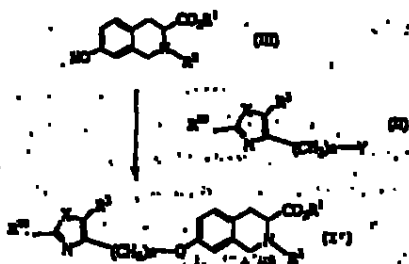
y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

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

Cuando el derivado heterocíclico (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 dietilhexilamina, sal de piridina, sal de ter-butilamina y similares) y otros.

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

Método de producción 1



donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷, R⁷⁸, R⁷⁹, R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸, R⁸⁹, R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸, R⁹⁹, R¹⁰⁰.

Cuando en la fórmula (I'), R¹ es -CO-C(R²)-C(R³)-R⁴, donde R² y R³ son tal como se definieron con anterioridad, los estereoisómeros (forma cis y forma trans, o forma E y forma Z) están presentes en el doble enlace, ambos isómeros están comprendidos en la presente invención.

El derivado heterocíclico (I') puede formar una sal farmacológicamente 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 farmacológicamente 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 maléico, ácido maláico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido talamsulfónico y similares.

donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷, R⁷⁸, R⁷⁹, R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸, R⁸⁹, R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸, R⁹⁹, R¹⁰⁰.

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 1-2

Cuando Y es un grupo hidroxilo, el método de producción 1 incluye la reacción de deshidratación como la reacción de Mitsunobu (Reagents for Organic Synthesis de Fieser & Fieser, vol. 6, 648) y similares. La reacción procede, en general, en presencia de un solvente usando un compuesto am y una fosfina. Los ejemplos del compuesto am incluyen di-álquilo C₁₋₄ de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, dimetilazodicarboxilato, dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato y similares), azodicarbonamida

(por ejemplo, 1,1-anhidro- N,N' -dimetilformamida), 1,1'-(azodicarbonil)digiperidina y similares) y otras. Los ejemplos de la fosfina incluyen triarilfosfina (por ejemplo, trifenilfosfina y similares), triaril C₄-fosfina (por ejemplo, tri-*n*-butilfosfina, tri-*n*-amilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina y similares) y otras.

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 dicloro, acetatril, 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 1-3 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (III). La cantidad de compuesto (I) 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

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 alcoxisulfonilamí (por ejemplo, metansulfonilamí, etansulfonilamí, propansulfonilamí, trifluorometansulfonilamí y similares), arilsulfonilamí (por ejemplo, fenilsulfonilamí, toilsulfonilamí y similares) y otros, el método de producción 1-b se lleva a cabo en un solvente similar a aquellos 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), hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro 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

alcoholatos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, *n*-butoxido de potasio y similares), amidas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y similares) y otras.

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, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de benziltrimetilamonio y similares, y tri[2-(2-metoxietil)etil]amina. Preferentemente, se usa cloruro de tetraetilamonio o tri[2-(2-metoxietil)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).

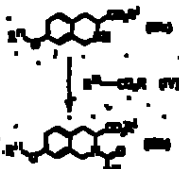
Mientras las condiciones de reacción en el método de producción 1-b, como la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y similares, varían en función del reactivo, el solvente de reacción y similares a usar, la reacción se lleva a cabo generalmente de -30° C a 100° C durante 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

En el método de producción 1-b, R¹ es el compuesto (III) es, preferentemente, un grupo alquilo C₁₋₄. En este caso, se obtiene el compuesto (I'), donde R¹ es un grupo alquilo C₁₋₄ el cual puede hidrolizarse mediante un método conocido por se para obtener el compuesto (I''), donde R¹ 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 (IIIa) (compuesto (IIIb)), donde R¹ es -CO(R')-C(R')-R², donde R' y R² son tal como se definieron con anterioridad, -CO-CO-R², donde R² es tal como se definió con anterioridad, o -CO-CO-R², donde R² es tal como se definió con anterioridad.



donde R^1 es tal como se definió con anterioridad, R^2 es $-C(R^3)=C(R^4)-R^5$, donde R^3 y R^4 son tal como se definió con anterioridad, $-C-C-R^6$, donde R^6 es tal como se definió con anterioridad, o $-CO-R^7$, donde R^7 es tal como se definió con anterioridad, y R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo de protección hidrúmi.

El grupo de protección hidrúmi para R^5 está ejemplificado por éteres como éter metílico, éter isopropílico, éter *tert*-butílico, éter bencilico, éter alílico, éter metoximetílico, éter tetrahidropirranílico, éter *p*-bromofenilico, éter trietilalílico y similares, acetales, éteres como formilo, acetilo, monometilacetilo, dicloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, etoxiacetilo, benciloacetilo, *p*-nitrobenciloacetilo, 2,2,2-tricloroetoxiacetilo, benzilo, metansulfonilo, benzensulfonilo, *p*-toluenesulfonilo 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 (IIIa) y el compuesto (IV) se lleva a cabo, generalmente, en un solvente inerte. Los ejemplos del solvente incluyen acetona, dicloro, 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 1-5 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (IIIa).

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 (IIIa).

Mientras las condiciones de reacción de compuesto (IIIa) 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

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, monometilcarbonato y similares, y otros; ésteres activos que son ésteres con imidazol y similares; ésteres como éster de clorometilo, éster de 4-nitrofenilo y similares) y otros.

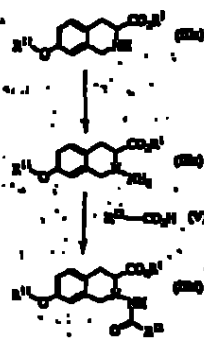
Cuando el compuesto (IV) se usa en forma de un ácido libre o una sal en el método de producción a, la reacción se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del agente de condensación incluyen agentes de deshidratación como carbodiimidas *N,N'*-disustituidas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

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^5 del compuesto (IIIa) es, preferentemente, un grupo de protección hidrúmi. En este caso, se obtiene un compuesto (IIb), donde R^5 es un grupo de protección hidrúmi, que se elimina con un método conocido por se para obtener el compuesto (IIb), donde R^5 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 (IIId), R^6 es $-N(R^7)-CO-R^8$, donde R^7 es tal como se definió con anterioridad, y R^8 es alquilo C_{1-6} o arilo.



donde R^1 y R^2 son tal como se definieron con anterioridad, y R^3 es alquilo C_{1-4} 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-tetrahidroacquinolina 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 (IIIc) (compuesto (IIIc)).

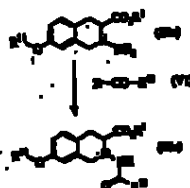
El compuesto (IIIc) puede producirse por un método conocido por se, haciendo reaccionar el compuesto (IIIa) con cloramina, hidroxilamina o sulfonato, o sulfonilo o o-

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 (IIIc) (compuesto (IIIc)) donde, en la fórmula (IIIc), R^1 es $N(R^2)-CO-R^3$, donde R^2 es tal como se definió con anterioridad, y R^3 es alquilo C_{1-4} o arilalquilo C_{1-4} .



donde R^1 y R^2 son tal como se definieron con anterioridad, R^3 es alquilo C_{1-4} , arilalquilo C_{1-4} , y R^4 es un átomo de

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 (IIIa) con un compuesto que tiene la fórmula (VI) (compuesto (VI)), para obtener un compuesto que tiene la fórmula (IIIc) (compuesto (IIIc)).

En el método de producción b-2, la reacción entre el compuesto (IIIa) 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: dióxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares. Las bases 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), hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares) y otros; alcoholatos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butoxido de potasio y similares; compuestos de hidruro

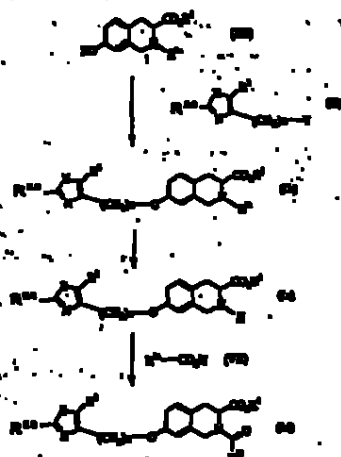
metálicos como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y similares; y bases orgánicas como trietilamina, diisopropilamino y similares. La cantidad de la base a usar es, en general, de 1-3 moles, preferentemente de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (IIIa). La cantidad de compuesto (VI)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

Mientras las condiciones de reacción del compuesto (IIIa) 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 $-30^{\circ}C$ a $120^{\circ}C$ durante 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

En el método de producción b-1 y el método de producción b-2, R^4 del compuesto (IIIa) y el compuesto (IIIc) es, preferentemente, un grupo de protección hidroxil. En este caso, se obtiene un compuesto (IIIc) y un compuesto (IIIc), donde R^4 es un grupo de protección hidroxil, que se elimina con un método conocido por se para obtener un compuesto (IIIc) y un compuesto (IIIc), donde R^4 es un átomo de hidrógeno.

108

Método de producción 2



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son tal como se definieron con anterioridad, R^5 es un grupo de protección amio, y R^6 es $-C(R^7)(R^8)-R^9$, donde R^7 y R^8 son tal como se definieron con anterioridad, $-C(R^7)-R^9$, donde R^9 es tal como se definió con anterioridad, o $-CO-R^9$, donde R^9 es tal como se definió con anterioridad.

El grupo de protección amio para R^5 está ejemplificado por formilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo,

metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benzoiloxycarbonilo, p-nitrobenzoxicarbonilo, difenilacetiloxycarbonilo, metoximetiloxycarbonilo, metoximetiloxycarbonilo, trimetilacetilo, 2,2,2-tricloroacetiloxycarbonilo, 2-aminometiloxycarbonilo, metoximetiloxycarbonilo (de ahora en más denominado también como Boc), tritilo y similares.

En el método de producción 2, el grupo de protección amio de un compuesto que tiene la fórmula (Ib) (compuesto (Ib)) se elimina con un método conocido por 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 (III) (compuesto (III)) 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

ácido; anhídrido ácido mixto con ácido fosfórico sustituido como ácido dialquilfosfórico y similares, con alquilcarbonato como monometilcarbonato y similares, y otros), ácidos activos, como ácidos, con imidazol y similares, ésteres, comp. éster, éster, éster, 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'-dimetilaminopropil)carbodiimida, N -ciclohexil- N' -metilformilcarbodiimida, N -ciclohexil- N' -(4-dimetilaminociclohexil)carbodiimida y similares; compuestos de anilida (por ejemplo, N,N' -carbonyldiimidazol, N,N' -clonildimidazol y similares) y otros, y similares.

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

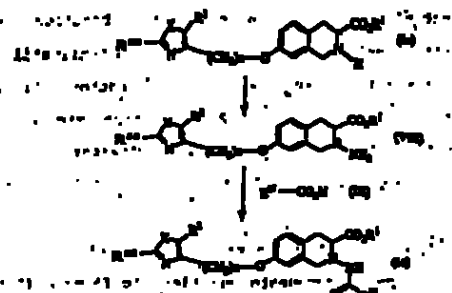
En el método de producción 2, la reacción entre el compuesto (Ic) y el compuesto (VII) se lleva a cabo, en

general, en un solvente inerte. Los ejemplos del solvente incluyen acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, benceno, alcano 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



donde R^1 , R^2 , R^3 , X y a son tal como se definieron con anterioridad, y R^4 es alquilo C_{1-6} o arilo.

En el método de producción 3, se introduce el grupo amina en la posición 2 del esqueleto de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina 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 (Ic) (compuesto (Ic)).

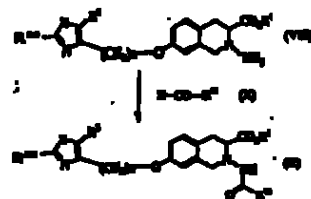
El compuesto (VIII) puede producirse por un método conocido por se, como haciendo reaccionar el compuesto (Ic) con cloramina, hidroxilamina-*o*-sulfonato, *o*-sulfonilo u *o*-acilhidroxilamina y similares, *o* reduciendo una forma *N*-nitrosa del compuesto (Ic) y similares.

En el método de producción 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: dióxido de carbono, acetronitrilo, tetrahidrofuran, 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), hidruídos de metales alcalinos (por ejemplo, hidruído de sodio, hidruído de potasio y similares) y otros; alcoholatos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, *t*-butoxido de potasio y similares; compuestos de hidruro metálicos 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 1-3 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 1-3 moles,

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 las 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^3 , X y a son tal como se definieron con anterioridad, R^4 es alquilo C_{1-6} o arilalquilo C_{1-6} , y X 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 (IX) (compuesto (IX)).

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 1, 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 farmacológicamente aceptable del mismo por un método conocido por se.

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

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

Mientras que la dosis del derivado heterocíclico (I') o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con el sujeto de administración, el sistema 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 - 300 mg, que se administra de 1 a 3 veces por día.

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

muestra mayor acción hipoglucémica, acción hipolipidémica en sangre, acción mejoradora de la resistencia a la insulina y acción que activa el FFA en mamíferos (por ejemplo, humanos, caballos, vacas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y similares), y son útiles como agente hipoglucémico, 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 antiaterosclerótico, agente antiobesidad, agente antiinflamatorio, agente para la profilaxis y el tratamiento de una enfermedad mediada por un FFA y agente para la profilaxis y el tratamiento del síndrome X. Para ser específicas, el derivado heterocíclico (I') y una sal farmacológicamente 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 FFA y el síndrome X.

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

Ejemplo 1

Ejemplo 1

2-(2-heptanoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3(2H)-carbonilato de metilo

Se disolvieron, 2-(2-heptanoil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3(2H)-carbonilato de metilo (200 ml) y 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilmetansulfonato (365 mg) en tolueno (5 ml), y se agregaron carbonato de potasio (260 mg) o 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 (30 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 (280 mg).

IR y (anillo) cm⁻¹: 1740, 1601, 1622, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.92 (2H, br-t), 1.10-1.00 (4H, m), 1.60-2.40 (2H, m), 2.37 (2H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz), 2.90-3.20 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=4.6Hz), 4.50-5.00 (2H, m), 6.00-6.50 (1H, m), 6.60-7.20

(2H, m), 7.04 (1H, d, J=7.8Hz), 7.30-7.60 (2H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 2

Ácido 2-(2-heptanoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3(2H)-carbonílico

El compuesto (0.40 g) del ejemplo 1 se disolvió en una mezcla (5.5 ml) de tetrahidrofuran-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (2.4 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa de ácido nítrico al 10%, y la solución se concentró a presión reducida. Las cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (0.36 g).

IR y (anillo) cm⁻¹: 1740, 1601, 1622, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.91 (2H, br-t), 1.10-1.75 (4H, m), 2.90-3.50 (2H, br), 2.31 (2H, s), 2.98 (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 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=7.8Hz), 7.30-7.55 (2H, m), 7.70-8.00 (2H, m), 8.10-8.80 (1H, br).

103

Figura 3

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

(1) Se disolvió en 2-ter-butoxicarbonyl-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-carboxilato de metilo (3,8 g) y 2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etil-metansulfonato (4,12 g), en tolueno (30 ml), y se agregaron carbonato de potasio (4,8 g) e hidrato de cloruro de tetraetilamonio (1,8 g). La mezcla se agitó a 80° C durante 8 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), y se secó (Na_2SO_4). 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-butoxicarbonyl-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-carboxilato de metilo (4,49 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.46, 1.50 (3H, s, s), 2.36 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.8Hz), 2.90-3.20 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.8Hz), 4.50, 4.60 (2H, s, s), 4.70-4.90, 5.00-5.20 (1H, m, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=6.4Hz), 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-propenal 8,79 N (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 (300 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 (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 7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-carboxilato de metilo (9,4 g).

IR v (NaJol) cm^{-1} : 3400, 1744, 1643, 1612, 1578, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.50 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.90-3.20 (4H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.04 (2H, m), 4.21 (2H, t, J=6.8Hz), 4.57 (1H, d, J=2.0Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.0, 6.8Hz), 7.00 (1H, d, J=6.8Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 7.85-8.15 (2H, m).

(3) El compuesto de (2) (9,4 g) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml), y se agregaron ácido cianámico (0,2 g)

y clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)propilcarbodiimida (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 (Na_2SO_4). El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-cinnamyl-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-carboxilato de metilo (0,48 g).

IR v (NaJol) cm^{-1} : 1786, 1734, 1630, 1616.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.4Hz), 3.00-3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.4Hz), 4.60-4.65 (2H, m), 4.60-4.65 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=15.1Hz), 7.06 (1H, d, J=6.1Hz), 7.25-7.75 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=6.1Hz), 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 N (2,50 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 (0,46 g).

IR v (NaJol) cm^{-1} : 1740, 1641, 1612, 1578, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.75-3.25 (2H, br), 2.92 (2H, t, J=6.4Hz), 4.20 (2H, t, J=6.4Hz), 4.40-5.00 (3H, m), 4.70-4.95 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=6.4Hz), 7.30-8.10 (12H, m), 12.20-13.00 (1H, br).

Figura 4

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

(1) Se disolvió 7-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-carboxilato de etilo (81 mg) en tolueno (2 ml), y se agregaron 2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etilmetansulfonato (115 mg), carbonato de potasio (112 mg) e hidrato de cloruro 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 extrae 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-(3-metil-2-

5-milomani-4-il)etoni]-2-Zetil-1,2,3,4- (1)

tetrahidroisquinolina-3-carboxilato de Etila (87 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.1Hz), 2.37 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.7Hz), 3.23 (2H, d, J=4.1Hz), 3.88 (2H, q, J=7.1Hz), 4.24 (2H, t, J=6.7Hz), 4.22 (2H, s), 4.74 (1H, t, J=4.1Hz), 6.6-7.6 (1H, m), 7.8-8.1 (2H, m).

(2) El compuesto de (1) (87 mg) se disolvió en una muestra (2 ml) de tetrahidrofurano-metanol (2:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (0.54 ml). La mezcla se agitó a 80° C durante 2 horas y se acidificó con una solución acuosa de ácido nítrico 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 (KBr) cm⁻¹: 1717, 1599, 1564, 1460, 1377, 780, 710, 681.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=6.3Hz), 3.22 (2H, d, J=3.6Hz), 4.09 (2H, t, J=6.3Hz), 4.48 (2H, s), 4.68 (1H, t, J=3.6Hz), 6.6-7.6 (1H, m), 7.8-8.1 (2H, m).

(2H, t, J=6.4Hz), 4.35-5.30 (3H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.82 (2H, s), 6.90-7.30 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=6.1Hz), 7.3.8-7.65 (2H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 12.20-13.30 (1H, br).

Ejemplo 7

Ácido 7-[2-(3-metil-2-fenilamoni-4-il)etoni]-4-(2,4-octadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxílico

IR v (KBr) cm⁻¹: 1739, 1647, 1616, 1576, 1563.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.42 (3H, m), 1.95-2.30 (2H, m), 2.35 (2H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.91 (2H, t, J=6.8Hz), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz), 4.40-5.30 (3H, m), 6.00-7.30 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.00 (7H, d, J=7.8Hz), 7.35-7.65 (2H, m), 7.78-8.08 (2H, m).

Ejemplo 8

Ácido 2-(2-benzoni)-7-[2-(3-metil-2-fenilamoni-4-il)etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxílico

IR v (KBr) cm⁻¹: 2235, 1732, 1634, 1563, 1553, 1506.

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

Ejemplo 9

2-(2,4-benzadienil)-7-[2-(3-metil-2-fenilamoni-4-il)etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxilato de metilo

IR v (nato) cm⁻¹: 1740, 1653, 1626, 1601.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.85 (3H, d, J=5.1Hz), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.8Hz), 3.00-3.25 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.22 (2H, t, J=6.8Hz), 4.60-5.60 (3H, m), 5.88-6.55 (2H, m), 6.60-6.85 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=6.4Hz), 7.15-7.35 (2H, m), 7.35-7.65 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

Ejemplo 10

Ácido 2-(2,4-benzadienil)-7-[2-(3-metil-2-fenilamoni-4-il)etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxílico

IR v (KBr) cm⁻¹: 1739, 1651, 1616, 1545, 1506.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.82 (3H, d, J=4.4Hz), 2.36 (3H, s), 2.70-3.25 (2H, br), 2.91 (2H, t, J=6.4Hz), 4.19

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93, 1.00 (3H, t, t, J=6.8Hz), 1.30-1.75 (2H, m), 2.70-3.20 (4H, br), 2.91 (2H, t, J=6.8Hz), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz), 4.40-5.30 (3H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=7.8Hz), 7.35-7.70 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 12.20-13.00 (1H, br).

Ejemplo 11

Ácido 7-[2-(3-metil-2-fenilamoni-4-il)etoni]-2-(2-oxobutiril)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxílico

IR v (KBr) cm⁻¹: 1743, 1719, 1623, 1605.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.91, 1.96 (3H, t, t, J=7.8Hz), 2.35 (3H, s), 2.80 (2H, q, J=7.8Hz), 2.91 (2H, t, J=6.4Hz), 3.00 (2H, d, J=4.3Hz), 4.19 (2H, t, J=6.4Hz), 4.40-5.15 (3H, m), 6.65-6.90 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=6.1Hz), 7.35-7.6.5 (3H, m), 7.70-8.00 (2H, m).

Ejemplo 12

Ácido 2-etenilamoni-7-[2-(3-metil-2-fenilamoni-4-il)etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxílico

IR v (KBr) cm⁻¹: 1739, 1661, 1616, 1567, 1553, 1504.

1035

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.28, 1.36 (3H, t, t, J=6.6Hz), 2.12 (3H, s), 2.66 (2H, br-t), 2.78-3.40 (2H, m), 4.01 (2H, br-t), 4.37, 4.45 (2H, q, q, J=6.8Hz), 4.60-5.10 (2H, m), 5.10-5.40 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=7.2Hz), 7.30-7.35 (3H, m), 7.70-8.05 (3H, m).

Ejemplo 11

Ácido 7-[2-(5-metil-2-fenilamino-4-il)etoxi]-2-(3-octanil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxílico

IR v (KBr) cm⁻¹: 1740, 1653, 1612, 1583, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.99 (3H, br-t), 1.10-1.78 (3H, m), 2.00-2.30 (2H, br-t), 2.12 (3H, s), 2.66 (2H, br-t), 2.85-3.40 (2H, m), 4.07 (2H, br-t), 4.60-5.10 (2H, m), 5.15-5.65 (1H, m), 6.31 (1H, d, J=14.8Hz), 6.55-7.20 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=7.0Hz), 7.30-7.35 (3H, m), 7.70-8.05 (3H, m), 8.05-8.40 (1H, br).

Ejemplo 13

Ácido 2-benzilamino-7-[2-(5-metil-2-fenilamino-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxílico

sodio, se agregó acetato de etilo (300 ml), y se filtró en material insoluble. Se separaron las dos capas y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (300 ml) y se secó (Na₂SO₄). 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-fenilamino-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxilato de metilo (1.00 g).

IR v (nato) cm⁻¹: 3342, 1738, 1641, 1614, 1555, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.8Hz), 2.85-3.30 (2H, m), 3.36 (2H, br-s), 3.60-3.90 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.95-4.35 (4H, m), 6.35 (1H, d, J=2.3Hz), 6.71 (1H, dd, J=2.3, 8.4Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.15 (3H, m).

(3) El compuesto de (2) (0.8 g) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y se agregaron trietilamina (0.22 ml) y cloruro de bencilo (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% (30 ml) y salmuera saturada (20 ml), y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó a presión reducida, y se agregó éter isopropílico al residuo cristalino obtenido. La filtración

(1) El compuesto del ejemplo 3 (2) (3 g) se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 6 N (20 ml) y metanol (15 ml), y se agregó nitrato 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 (Na₂SO₄), 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-fenilamino-4-il)etoxi]-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxilato de metilo como cristales (3.17 g).

IR v (KBr) cm⁻¹: 1742, 1639, 1612, 1583, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz), 3.20-3.50 (2H, m), 3.68 (2H, s), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 4.50, 4.80 (2H, ABq, J=18.2Hz), 5.00-6.00 (1H, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.65 (3H, m), 7.80-8.16 (2H, m).

(2) El compuesto de (1) (3.15 g) se suspendió en ácido acético al 50 % (30 ml) y se agregó cianuro de potasio (1.93 g). La mezcla se agitó a 50° C durante 45 minutos y se agregó agua (300 ml). Tras neutralizar con hidrogenocarbonato de

ácido como resultado 2-benzilamino-7-[2-(5-metil-2-fenilamino-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(3H)-carboxilato de metilo como cristales (0.48 g).

IR v (KBr) cm⁻¹: 3229, 1732, 1643, 1622, 1590, 1583, 1505.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=6.8Hz), 3.00-3.30 (2H, m), 3.06 (3H, s), 4.00-4.40 (3H, m), 6.35 (1H, d, J=2.3Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.3, 8.4Hz), 7.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.15-7.60 (3H, m), 7.60-7.60 (2H, m), 7.80-8.10 (3H, m), 8.21 (1H, br-s).

(4) El compuesto de (3) (0.45 g) se disolvió en una mezcla (11 ml) de tetrahidrofurfano-metanol (3:1), y se agregó salmuera acuosa de hidróxido de litio 1 N (2.64 ml). La mezcla se agitó a 90° 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 v (KBr) cm⁻¹: 3258, 1761, 1713, 1639, 1612, 1590, 1555, 1505.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.34 (2H, s), 2.65-3.20 (4H, m), 3.80-4.50 (2H, m), 6.55-6.90 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=6.8Hz), 7.30-8.15 (1H, m), 8.71 (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-(2,2-dimetilpropionilamino)-7-(2-(5-metil-2-feniloxanil-4-il)etanol)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3H)-carboxílico

IR v (KBr) cm⁻¹: 3241, 1763, 1614, 1553, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (9H, s), 2.35 (2H, s), 2.92 (2H, br-t), 3.55-3.20 (2H, m), 3.65-3.90 (1H, m), 4.94 (2H, br-s), 4.13 (2H, br-t), 6.50 (1H, br-s), 6.71 (1H, br-d), 7.02 (1H, d, J=6.4Hz), 7.20-7.55 (2H, m), 7.70 (1H, br-s), 7.80-8.10 (2H, m), 8.50-10.20 (1H, br).

Ejemplo 14

Ácido 2-ter-butilcarboxilamino-7-(2-(5-metil-2-feniloxanil-4-il)etanol)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3H)-carboxílico

7-(2-(2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxanil-4-il)etanol)-2-(2,4-benzodioxil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3H)-carboxilato de ter-butilamina

El compuesto del ejemplo 13 (470 mg) se disolvió en una muestra (10 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 1.0 M (2.6 ml). La muestra 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 dietililico (30 ml). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (380 mg).

IR v (KBr) cm⁻¹: 3386, 1651, 1634, 1580, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (9H, s), 1.33 (2H, s), 1.65-1.95 (2H, m), 2.35 (2H, s), 2.65-3.20 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.8Hz), 4.16 (2H, t, J=6.8Hz), 4.40-5.20 (3H, m), 5.55-6.45 (2H, m), 6.45-7.30 (7H, m), 7.42, 7.88 (4H, ABq, J=6.4Hz).

IR v (KBr) cm⁻¹: 3350, 1710, 1645, 1614, 1553, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.45 (9H, s), 2.35 (2H, s), 2.80-3.40 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=6.1Hz), 4.00 (2H, br-s), 4.16 (2H, t, J=6.1Hz), 6.25 (1H, br-s), 6.63 (1H, d, J=1.8Hz), 6.75 (1H, dd, J=1.6, 6.8Hz), 7.00 (1H, d, J=6.6Hz), 7.30-7.55 (2H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo 15

7-(2-(2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxanil-4-il)etanol)-2-(2,4-benzodioxil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3H)-carboxilato de metilo

IR v (KBr) cm⁻¹: 1744, 1653, 1626, 1603, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (9H, s), 1.65 (2H, d, J=6.1Hz), 2.35 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6.8Hz), 3.65-3.25 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.20 (2H, t, J=6.8Hz), 4.80-5.60 (3H, m), 6.05-6.45 (2H, m), 6.60-6.88 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=6.1Hz), 7.18-7.40 (1H, m), 7.43, 7.88 (4H, ABq, J=6.6Hz).

Ejemplo 16

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

Ejemplo 17

2-(2,4-benzodioxil)-7-(2-(5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxanil-4-il)etanol)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3H)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (KBr) cm⁻¹: 2731, 2635, 2642, 1653, 1630, 1587, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.02 (9H, s), 1.60-2.10 (2H, m), 2.30 (2H, s), 2.65-3.40 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.4Hz), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 4.30-5.20 (3H, m), 5.60-7.35 (10H, m), 7.65, 8.06 (4H, ABq, J=6.4Hz).

Ejemplo 18

7-(2-(2-(4-clorofenil)-5-metiloxanil-4-il)etanol)-2-(2,4-benzodioxil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3H)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (KBr) cm⁻¹: 3282, 2735, 2631, 2646, 1637, 1599, 1550.

102

¹H-NMR (CCl₄) 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), 4.35-5.25 (3H, m), 5.94-6.41 (3H, m), 6.41-7.36 (2H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Exemple 12

2-(2,4-benzodioxol-7-yl)-2-(2-(4-metoxifenil)-5-metilanisol-4-il)etoni-1,2,3,4-tetrahidroisochinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Kujol) cm⁻¹: 3393, 1651, 1616, 1593, 1556, 1501.

¹H-NMR (CCl₄) δ (ppm): 0.96 (9H, s), 7.60-7.90 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.63 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.45-5.20 (2H, m), 5.80-6.40 (3H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 6.92, 7.89 (4H, ABq, J=9.0 Hz), 7.03-7.40 (1H, m).

Exemple 20

2-(2,4-benzodioxol-7-yl)-2-(5-metil-2-(p-tolil)anisol-4-il)etoni-1,2,3,4-tetrahidroisochinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Kujol) cm⁻¹: 3348, 1632, 1622, 1580, 1504.

IR v (Kujol) cm⁻¹: 1651, 1626, 1556, 1504.

¹H-NMR (CCl₄) δ (ppm): 1.00 (9H, s), 1.60-2.05 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.40 (4H, m), 3.81, 3.94 (2H, s), 4.16 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.43-5.20 (2H, m), 5.80-7.40 (11H, m), 7.40-7.70 (2H, m).

Exemple 22

7-(2-(2-(3,4-metildioxifenil)-5-metilanisol-4-il)etoni)-2-(2,4-benzodioxol-7-yl)-1,2,3,4-tetrahidroisochinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Kujol) cm⁻¹: 3396, 1651, 1622, 1556, 1504.

¹H-NMR (CCl₄) δ (ppm): 0.97 (9H, s), 1.86 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.80-3.25 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.16 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.30-5.25 (1H, m), 5.96 (3H, s), 6.00-6.35 (3H, m), 6.00-7.35 (2H, m), 7.40-7.65 (2H, m).

Exemple 24

2-(2,4-benzodioxol-7-yl)-2-(2-(2-(4-hidroxifenil)-5-metilanisol-4-il)etoni)-1,2,3,4-tetrahidroisochinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

¹H-NMR (CCl₄) δ (ppm): 1.01 (9H, s), 1.60-2.00 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.40 (4H, m), 4.16 (2H, br-t), 4.40-5.20 (2H, m), 5.80-6.45 (7H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.93-7.20 (2H, m), 7.21, 7.88 (4H, ABq, J=9.1 Hz).

Exemple 21

7-(2-(2-(4-clorofenil)-5-metilanisol-4-il)etoni)-2-(2,4-benzodioxol-7-yl)-1,2,3,4-tetrahidroisochinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Kujol) cm⁻¹: 3410, 2883, 2735, 2631, 2546, 1651, 1622, 1597.

¹H-NMR (CCl₄) δ (ppm): 0.99 (9H, s), 1.84 (3H, d, J=4.8 Hz), 2.33 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.90-3.20 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.43-5.20 (3H, m), 5.80-6.10 (2H, br), 6.10-6.42 (2H, m), 6.51-6.77 (2H, m), 6.93-7.20 (2H, m), 7.37 (2H, d, J=9.5 Hz), 7.89 (2H, d).

Exemple 23

7-(2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilanisol-4-il)etoni)-2-(2,4-benzodioxol-7-yl)-1,2,3,4-tetrahidroisochinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Kujol) cm⁻¹: 3090, 2733, 2633, 2544, 1651, 1614, 1586.

¹H-NMR (DMSO-d₆ + CCl₄) δ (ppm): 1.11 (9H, s), 1.70 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.29 (2H, s), 2.70-5.20 (12H, m), 5.97-6.32 (3H, m), 6.82-6.26 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=9.3 Hz).

Exemple 25

2-(2,4-benzodioxol-7-yl)-2-(2-(5-metil-2-(p-tolil)anisol-4-il)etoni)-1,2,3,4-tetrahidroisochinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Kujol) cm⁻¹: 1651, 1638, 1622, 1599, 1587, 1583, 1505.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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), 3.91 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.16 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.40-5.20 (3H, m), 5.40-5.30 (2H, br), 5.90-6.00 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.15-7.50 (4H, m), 7.75-7.95 (1H, m).

Exemple 26

7-[2-[2-(4-benciloxifenil)-5-metilanazol-4-il]etoni]-2-(2,4-benzodioxolil)-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (9H, s), 1.60-1.95 (2H, m), 2.33 (2H, s), 2.60-3.40 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=6.4Hz), 4.16 (2H, t, J=6.4Hz), 4.30-5.10 (2H, m), 5.60-6.45 (7H, m), 6.50-6.60 (2H, m), 6.60-7.10 (2H, m), 6.60, 7.80 (4H, ABq, J=6.8Hz), 7.10-7.70 (6H, m).

Exemplo 27

2-(2,4-benzodioxolil)-7-[2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metilanazol-4-il]etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} : 3402, 1651, 1622, 1564, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (9H, s), 1.26 (6H, d), 1.70-1.95 (2H, m), 2.34 (2H, s), 2.70-3.30 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.8Hz), 4.16 (2H, t, J=6.8Hz), 4.40-5.30 (2H, m), 5.60-7.40 (12H, m), 7.26, 7.80 (4H, ABq, J=6.4Hz).

Exemplo 28

6.40 (6H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.80-7.30 (2H, m), 6.60 (2H, d, J=6.0 Hz), 8.27 (2H, d, J=6.0 Hz).

Exemplo 29

7-[2-[2-(4-aminoxifenil)-5-metilanazol-4-il]etoni]-2-(2,4-benzodioxolil)-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} : 3341, 3227, 2723, 2636, 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 (2H, m), 2.32 (2H, s), 2.70-3.30 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=6.4Hz), 4.16-5.0 (2H, t, J=6.8Hz), 4.30-5.80 (2H, m), 5.20-6.45 (2H, m), 6.45-7.45 (6H, m), 7.72 (2H, ABq, J=6.4Hz).

Exemplo 31

7-[2-[2-(4-dimetilaminofenil)-5-metilanazol-4-il]etoni]-7-(2,4-benzodioxolil)-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} : 3390, 2741, 2635, 2546, 1651, 1614, 1556.

7-[2-[2-(2,4-dimetilfenil)-5-metilanazol-4-il]etoni]-2-(2,4-benzodioxolil)-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} : 2743, 2.627, 2.346, 1651, 1626, 1597, 1587, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (9H, s), 1.60-1.95 (2H, m), 2.34 (2H, s), 2.60 (2H), 2.75-3.35 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.8Hz), 4.17 (2H, t, J=6.8Hz), 4.40-5.25 (2H, m), 5.90-6.40 (2H, m), 6.40-7.40 (7H, m), 7.70 (2H, d, J=6.8Hz).

Exemplo 32

2-(2,4-benzodioxolil)-7-[2-[5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-il]etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} : 3404, 2729, 2623, 2532, 1653, 1603, 1563, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.02 (9H, s), 1.63 (2H, d, J=6.1 Hz), 2.40 (2H, s), 2.96 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.87-3.32 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.41-5.18 (2H, m), 8.40-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.00 (9H, s), 1.64 (2H, d, J=6.3 Hz), 2.12 (2H, s), 2.70-3.30 (4H, m), 2.80 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.30-5.10 (2H, m), 8.47-8.45 (6H, m), 8.53-7.40 (6H, m), 7.82 (2H, d, J=6.7 Hz).

Exemplo 33

2-(2,4-benzodioxolil)-7-[2-[5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)oxazol-4-il]etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolin-(3B)-carbonilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} : 1655, 1626, 1595, 1546, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (9H, s), 1.60-2.05 (2H, m), 2.20 (2H, s), 2.30, 2.34 (2H, s, s), 2.75-3.40 (4H, m), 4.18 (2H, t, J=6.8Hz), 4.45-5.25 (2H, m), 6.60-7.40 (12H, m).

Exemplo de Referência 1

2-ter-butoxycarbonil-7-hidroni-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolin-(3B)-carbonilato de etila

(1) Se suspendeu dihidrato de 3,5-dihidro-L-tilosina (25 g) em ácido clorídrico concentrado (250 ml), y se

agregaron sucesivamente 1,2-dimetoxietano (18 ml) y formalina al 37 % (20 ml). La mezcla se calentó a 73° 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 % (18 ml), y la mezcla se agitó a 73° C durante 18 horas. Las cristalizaciones precipitadas se recogieron por filtración y se lavaron con 1,2-dimetoxietano (20 ml) para obtener clorhidrato de ácido 7-hidroxi-6,8-dihidro-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxílico (12,8 g).

IR v (Kujol) 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, 9.5Hz), 7.71 (1H, s).

(2) El compuesto de (1) (12,8 g) se suspendió en etanol (800 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 18 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-dihidro-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (11,11 g).

78

ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo (20 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 v (Kujol) cm^{-1} : 3260, 1750, 1677, 1616, 1566.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.19 (2H, t, J=7.0Hz), 1.47 (2H, s), 3.00 (2H, d, J=5.2Hz), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 4.41 (1H, d, J=15.3Hz), 4.60-5.23 (1H, m), 4.85 (1H, d, J=15.3Hz), 5.00-6.00 (1H, br), 6.30-6.60 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=6.1Hz).

Ejemplo de referencia 2.

2-ter-butoxicarbamil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(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 (Kujol) cm^{-1} : 3261, 1755, 1672, 1614, 1566.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-4.10 (2H, q), 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) (2,0 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 (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para obtener 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (1,14 g).

IR v (Kujol) cm^{-1} : 1732, 1607, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 2.80-3.10 (2H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 6.43 (1H, s), 6.50-6.60 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=6.4Hz).

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

80

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (2H, s), 3.00 (2H, d, J=5.2Hz), 3.63 (2H, s), 4.40 (1H, d, J=16.5Hz), 4.60-5.20 (1H, m), 4.66 (1H, d, J=16.5Hz), 5.00-6.00 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=6.1Hz).

Ejemplo de referencia 3

7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(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 (Kujol) cm^{-1} : 3270, 1736, 1616, 1566.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.70-3.33 (2H, m), 3.60-3.90 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=3.4Hz), 6.64 (1H, dd, J=3.4, 7.9Hz), 6.96 (1H, d, J=7.9Hz).

Ejemplo de referencia 4

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

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

101

en cloruro de metileno (25 ml), y se agregó trietilamina (8,0 ml). Se agregó por gotas 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 extraje con acetato de etilo (80 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 v (neta) cm^{-1} : 3184, 1734, 1876, 1806.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.84 (2H, d, J=5.0Hz), 2.80-3.40 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.30-5.10 (2H, m), 5.30-5.60 (1H, m), 5.70-6.80 (4H, m), 6.64 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=7.8Hz), 6.99 (1H, d, J=7.9Hz), 7.18-7.50 (1H, m).

Ejemplo de referencia 5

2-(2-heptenoil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3 α -carbonilato de metilo

Se disolvió 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3 α -carbonilato 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 (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 (1,15 g).

IR v (neta) cm^{-1} : 3265, 1740, 1658, 1593, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (3H, br-s), 1.10-1.70 (4H, m), 1.80-2.40 (2H, m), 2.60-3.40 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.30-5.65 (4H, m), 6.30 (1 H, d, J=15.2Hz), 6.55-6.80 (1 H, m), 6.64 (1H, s), 6.80-7.20 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=7.8Hz).

Ejemplo de referencia 6

7-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3 α -carbonilato de etilo

(1) Se disolvió 4-metoxi-2-metilbenzoato de etilo (4,48 g) en tetracloruro de carbono (50 ml), y se agregaron N-benzamocinida (4,48 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 (20 ml), y se secó (Na_2SO_4). El éter se evaporó a presión reducida para obtener un polvo (4,30 g). El polvo obtenido (4,30 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 50° C durante 2 horas. Luego de dejar enfriar, se agregó agua (50 ml), y la mezcla se extraje 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 (20 ml), y se secaron (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para

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

IR v (neta) cm^{-1} : 1747, 1707, 1605, 1506, 1261, 1184, 1128, 1034, 780, 692.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 2.74 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz), 4.33 (2H, q, J=7.1Hz), 5.01 (2H, s), 6.5-6.9 (4H, m), 7.0-7.3 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=6.8Hz).

(2) El compuesto de (1) (4,11 g) se disolvió en benceno (250 ml), y se agregó hidruro de sodio (suspensión en aceite al 50 %, 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 (20 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-tetrahidroisquinolin-3 α -carbonilato de etilo (2,39 g).

IR v (NaCl) cm^{-1} : 1641, 1611, 1556, 1327, 1283, 1248, 1101, 1018, 822, 762.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J=7.1Hz), 3.77 (3H, s), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz), 4.24 (2H, s), 8.19, 11.96 (1H, s, s), 6.5-7.4 (7H, m), 7.71, 8.06 (1H, d, d, J=8.4, 6.4Hz).

(3) El compuesto de (2) (300 ml) se suspendió en etanol (10 ml) y se agregó hidrógeno de sodio (50 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El etanol se evaporó a presión reducida, y se agregó ácido clorhídrico 1 N (10 ml). La mezcla se extrae 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-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-3-carboxilato de etilo (490 mg).

IR v (NaCl) cm^{-1} : 3080-3200, 1732, 1599, 1504, 1482, 1381, 1277, 752, 692.

87

(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): 1.65 (3H, t, J=7.1Hz), 3.23 (2H, d, J=4.1Hz), 4.01 (2H, q, J=7.1Hz), 4.30 (2H, s), 4.78 (1H, t, J=4.1Hz), 8.01 (1H, br s), 6.6-7.6 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 7

2-(3-metil-2-fenilmetanol-4-il)etilmetansulfonato

Se agregaron 2-(3-metil-2-fenilmetanol-4-il)etanol (20 g) y trietilamina (10,2 ml) al cloruro de metileno (300 ml) y, tras agregar por gotas cloruro de metansulfonilo (5,58 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 % (300 ml),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.98 (3H, t, J=7.0Hz), 3.00 (2H, s), 3.9-4.3 (2H, m), 4.2-4.7 (2H, m), 4.9-5.2 (2H, s), 6.6-7.0 (5H, m), 7.2-7.8 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz).

(4) Se suspendió Pd-C al 10 % (húmedo) (120 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 extrae 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 (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 7-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-3-carboxilato de etilo (205 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.63 (3H, t, J=7.0Hz), 3.23 (2H, d, J=4.4Hz), 3.79 (2H, s), 3.89 (2H, q, J=7.0Hz), 4.88 (2H, s), 4.78 (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 trietilamina de boro

89

hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (100 ml) y salmuera saturada (100 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 (21,45 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.63 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=7.0Hz), 4.52 (2H, t, J=7.0Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 8

2-[2-(4-isopropilfenil)-2-metilmetanol-4-il]etilmetansulfonato

(1) Se suspendió 4-isopropilbenzoato (10,5 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 indisoluble 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 (Na_2SO_4). 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)-2-metilmetanol-4-il]acetato de metilo (6,87 g).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.38 (6H, d, J=6.8Hz), 2.34 (2H, s), 2.93 (1H, hepteto, J=6.8Hz), 3.86 (2H, s), 3.71 (2H, s), 7.26, 7.90 (4H, ABq, J=6.3Hz).

(2) El compuesto de (1) (6,5 g) se disolvió en tetrahidrofuran (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. (nato) cm^{-1} ; 3086, 1697, 1608.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (6H, d, J=7.0Hz), 2.28 (2H, s), 2.69 (2H, t, J=6.8Hz), 2.93 (1H, hepteto, J=6.8Hz), 3.84 (1H, br-s), 3.81 (2H, t, J=6.8Hz), 7.22, 7.87 (4H, ABq, J=6.3Hz).

81

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (6H, s), 2.34 (2H, s), 2.93 (2H, s), 2.93 (2H, t, J=6.8Hz), 4.51 (2H, t, J=6.8Hz), 7.44, 7.88 (4H, ABq, J=6.8Hz).

Ejemplo de referencia 10

2-[2-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-il]etilmetansulfonato

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.38 (2H, s), 2.86 (2H, t, J=6.8Hz), 2.84 (2H, s), 4.33 (2H, t, J=6.8Hz), 7.64, 8.08 (4H, ABq, J=6.3Hz).

Ejemplo de referencia 11

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

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

(3) El compuesto de (2) (3,22 g) y trietilamina (2,78 ml) se agregaron al cloruro de metileno (30 ml) y se agregó por gotas cloruro de metansulfonilo (1,11 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 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 (Na_2SO_4). 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (6H, d, J=6.8Hz), 2.34 (2H, s), 2.70-3.20 (2H, m), 2.84 (2H, br-s), 4.51 (2H, t, J=6.8Hz), 7.28, 7.88 (4H, ABq, J=6.3Hz).

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

82

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (2H, s), 2.92 (2H, t, J=6.8Hz), 2.94 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.51 (2H, t, J=6.8Hz), 6.94, 7.88 (4H, ABq, J=6.7Hz).

Ejemplo de referencia 12

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

IR v. (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1611, 1587.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (2H, s), 2.92 (2H, t, J=6.8Hz), 2.94 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.51 (2H, t, J=6.8Hz), 6.94, 7.88 (4H, ABq, J=6.7Hz).

Ejemplo de referencia 13

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

IR v. (Nujol) cm^{-1} ; 1634, 1616, 1582, 1566, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (2H, s), 2.39 (2H, s), 2.93 (2H, t, J=6.8Hz), 2.94 (2H, s), 4.52 (2H, t, J=6.8Hz), 7.23, 7.85 (4H, ABq, J=6.1Hz).

Ejemplo de referencia 14

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

IR v (KBr) cm^{-1} : 1600, 1600, 1604, 1643, 1605, 1602, 1591.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.86 (2H, s), 4.51 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.40, 7.90 (4H, ABq, J=8.6 Hz).

Ejemplo de referencia 18

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

IR v (KBr) cm^{-1} : 1645, 1609, 1589, 1566, 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 (4H, s, s), 4.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.45-7.70 (2H, m).

Ejemplo de referencia 16

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

IR v (KBr) cm^{-1} : 1637, 1606, 1566, 1560, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.95 (3H, s), 4.51 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.81 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.35-7.65 (2H, m).

Ejemplo de referencia 17

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

IR v (nato) cm^{-1} : 1646, 1607, 1600, 1649.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.83 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.13-7.45 (3H, m), 7.80-8.05 (1H, m).

Ejemplo de referencia 19

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

IR v (KBr) cm^{-1} : 1643, 1614, 1587, 1566.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.91 (2H, s), 2.92 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.49 (2H, J=6.7 Hz), 5.03 (2H, s), 7.38 (2H, br-s), 6.99, 7.00 (1H, ABq, J=9.6 Hz).

Ejemplo de referencia 19

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

IR v (nato) cm^{-1} : 1618, 1604, 1602, 1642, 1616, 1576, 1543, 1483.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.83 (2H, J=6.4 Hz), 6.85-7.20 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8.4 Hz).

Ejemplo de referencia 20

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

IR v (KBr) cm^{-1} : 1636, 1601, 1583, 1522.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.68 (3H, s), 2.98 (2H, s), 2.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.83 (2H, t, J=6.4 Hz), 8.11, 8.30 (4H, ABq, J=9.6 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 v (nato) cm^{-1} : 1645, 1609, 1609, 1594, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 2.30, 2.33 (6H, s, s), 2.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.96 (2H, s), 4.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.99 (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 WARD y ensayo G de triglicéridos WARD, 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, 4, 8, 16, 24, 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.

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

Resultados

comercialmente (ensayo de glucosa CII WARD y ensayo G de triglicéridos WARD, Wako-Pure Chemical Industries, Ltd.). Los ratones se agruparon (5 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

Tabla 1

Compuesto de ensayo	Disminución (%) en el nivel de glucosa	Disminución (%) en el nivel de triglicéridos
Ejemplo 2	45,8	44,9
Ejemplo 4	45,9	43,7
Ejemplo 8	44,1	55,2
Ejemplo 16	60,9	73,4
Ejemplo 24	42,7	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, hipertriglicéridemia, 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

Dosis	Disminución (%) en el nivel de glucosa	Disminución (%) en el nivel de triglicéridos
3 mg/kg/día	55,8	77,1
10 mg/kg/día	55,4	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 (5 ratas por grupo) en un grupo de control y grupos de administración del compuesto de ensayo (compuesto del ejemplo 6) (36 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

0,5 g 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 (40 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

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 aquellas 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 antiarterioesclerótico, agente antitrombótico, 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.

Usando ratas Wistar hembras de 6 semanas de edad, se examinó la toxicidad por administración repetida.

Método de ensayo

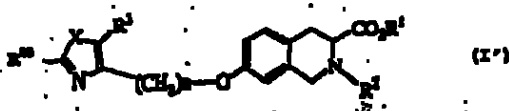
Las ratas se agruparon (6 ratas por grupo) en un grupo de control y grupos de administración del compuesto de ensayo (compuesto del ejemplo 6) (30 y 100 mg/kg/día), de modo que la desviación promedio y estándar del peso corporal de las ratas era casi igual. El compuesto de ensayo se suspendió en solución de metilcelulosa al 0,5 g y se administró por vía oral durante 2 semanas consecutivas a partir del día siguiente. La solución de metilcelulosa al 0,5 g se administró por vía oral al grupo de control. Las ratas fueron dejadas en ayunas durante 16 horas a partir del último día de la administración. Se anestesiaron por administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (30 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 del útero, y el hígado y el corazón y se midieron los pesos brutos de los mismos.

Resultados

Esta aplicación se basa en la solicitud de patente n° 2001-161488 registrada en Japón, cuyos contenidos están incorporados en la presente por referencia.

Reivindicaciones

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



donde

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

R^2 es $-CO-C(R^3)-C(R^4)-R^5$, donde R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^4 es alquilo C_{1-4} , alquileno C_{2-4} , arilo o heterociclo aromático, $-CO-C(R^3)-R^5$, donde R^3 es alquilo C_{1-4} , $CO-CO-R^5$, donde R^5 es alquilo C_{1-4} o alcoxí C_{1-4} , $-N(R^6)-CO-R^5$, donde R^6 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^5 es alquilo C_{1-4} , alcoxí C_{1-4} , arilo o arilalcoxí C_{1-4} , o arilo.

R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

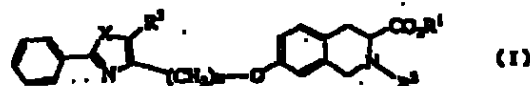
X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R^4 es grupo especialmente sustituido, y

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

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



donde

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

R^2 es $-CO-C(R^3)-C(R^4)-R^5$, donde R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^4 es alquilo C_{1-4} , alquileno C_{2-4} , arilo o heterociclo aromático, $-CO-C(R^3)-R^5$, donde R^3 es alquilo C_{1-4} , $CO-CO-R^5$, donde R^5 es alquilo C_{1-4} o alcoxí C_{1-4} , $-N(R^6)-CO-R^5$, donde R^6 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^5 es alquilo C_{1-4} , alcoxí C_{1-4} , arilo o arilalcoxí C_{1-4} , o arilo.

R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

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

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

3. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 2, 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 3, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

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

5. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 3, donde, en la fórmula (I), R^1 es $-CO-CO-R^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-4} , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

6. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 4, donde, en la fórmula (I), R^1 es $-CO-C(R^3)-C(R^4)-R^5$, donde R^3 es un átomo de hidrógeno y R^4 es

alquilo C_{1-4} o alquileno C_{2-4} , o una sal farmacológicamente 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 farmacológicamente aceptable del mismo:

[1] Ácido 3-(2,4-bisoxolanil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3H)-carbonílico,

[2] Ácido 2-(2-heptenil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3H)-carbonílico,

[3] Ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoni]-8-(2,4-octadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3H)-carbonílico,

[4] Ácido 2-(2-bisoxolanil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3H)-carbonílico,

[5] Ácido 2-cimanol-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoni]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-(3H)-carbonílico,

(6) Ácido 7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(7) Ácido 2-etoxiacetil-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(8) Ácido 7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-etoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(9) Ácido 2-benzilamino-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(10) Ácido 2-(3,3-dimetilpropionilamino)-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(11) Ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico, y

(12) Ácido 7-[2-(3-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico.

(13) Ácido 7-[2-(2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(14) Ácido 2-(2,4-benzodioxil)-7-[2-(3-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(15) Ácido 7-[2-(3-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(16) Ácido 2-(2,4-benzodioxil)-7-[2-(2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(17) Ácido 2-(2,4-benzodioxil)-7-[2-(3-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(18) Ácido 7-[2-(2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

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 al 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 hipolipídico, 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 antiarterioesclerótico, un agente antitumor, un agente antiinflamatorio, un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mediadas por el VIH 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 [20], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

(19) Ácido 7-[2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(20) Ácido 7-[2-(2-(3,4-metildioxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(21) Ácido 2-(2,4-benzodioxil)-7-[2-(2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(22) Ácido 2-(2,4-benzodioxil)-7-[2-(3-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(23) Ácido 7-[2-(2-(4-benziloxifenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-benzodioxil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

(24) Ácido 2-(2,4-benzodioxil)-7-[2-(2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-(38)-carboxílico,

[25] Ácido 7-(2-[2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-
11]etoxi)-2-(2,4-benzodioxol)-1,2,3,4-
tetrohidroisquinolin-3(2H)-carbonílico,

[26] Ácido 2-(2,4-benzodioxol)-7-(2-[5-metil-2-(4-
nitrofenil)-oxazol-4-11]etoxi)-1,2,3,4-
tetrohidroisquinolin-3(2H)-carbonílico,

[27] Ácido 7-(2-[2-(4-aminofenil)-5-metiloxazol-4-
11]etoxi)-2-(2,4-benzodioxol)-1,2,3,4-
tetrohidroisquinolin-3(2H)-carbonílico,

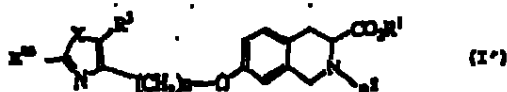
[28] Ácido 7-(2-[2-(4-dimetilaminofenil)-5-
metiloxazol-4-11]etoxi)-2-(2,4-benzodioxol)-1,2,3,4-
tetrohidroisquinolin-3(2H)-carbonílico, y

[29] Ácido 2-(2,4-benzodioxol)-7-(2-[5-metil-2-(2,4,6-
trimetilfenil)oxazol-4-11]etoxi)-1,2,3,4-
tetrohidroisquinolin-3(2H)-carbonílico.

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.

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 C₁₋₄, R² es -CO-
C(R³)-C(R⁴)-R⁵, donde R³ es un átomo de hidrógeno o alquilo
C₁₋₄, y R⁴ es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, arilo o
heterociclo aceptable, -CO-C(R⁶)-R⁷, donde R⁶ es alquilo C₁₋₄
y similares, R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R
es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R^m es función
opcionalmente sustituida, 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 anti-
arterioesclerosis, agente antiobesidad, agente
antiinflamatorio, agente para la profilaxis o el

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 seleccionada 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.

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

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESE TRAMITE

Registración: R0112005 00000000

Folios: 1/3

Fecha (MM): 2013-12-29 13:56:33

Tramite : 001 PCI-PATENTE 379 PMSA NDL 41) Presenta

Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS (C/3/0/0/0)

Forma automática de radicación

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

()

()

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Descripción de la invención.
- Dibujos de ser estos pertinentes.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

()

()

()

()

()

()

()

()

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

()

()

()

()

()

()

()

()

()

()

()

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

()

()

()

()

()

()

()

()

()

()

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

Firma Responsable:

Fecha:



16
18

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
MARGARITA CASTELLANOS A
Apoderado
KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD

Oficio N° 00731

ASUNTO:	Radicación N°	03-112805
	Solicitud internacional	PCT/JP2002/05098
	Fecha inicio fase nacional	29/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por filación en lista de fecha, 23 DICIEMBRE 2004

202056