

ALVARO CASTELLANOS M & CIA.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Apartado 6348
Bogotá, D.C - COLOMBIA

612

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicacion : 03112806 00000004 Folios: 21/
Fecha (FMS): 2005-09-16 14:26:15
Frente : 811 PCI-PATEN 379 FASE NAL 329 COMPLEMEN
Dependencia: DEPTO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

Ref Expediente No 03.112.806
Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para
"NUEVOS COMPUESTOS HETROCICLICOS QUE COMPRENDEN UN ANILLO DE
TETRAHIDROISOQUINOLINA Y USO FARMACEUTICO DE LOS MISMOS"
Solicitante KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

COMPLEMENTO DE INFORMACION

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

Señor Jefe,

Margarita Castellanos
Margarita Castellanos Abondano
C C No 39.779 654 de Usaquén
T P A No 70.819 del Consejo Superior de la Judicatura
Calle 94 A No 7 A-09 - Bogotá, D C
Teléfono 6107420 - 6107480

Bogotá, D C
MCA/

16 SET. 2005

220

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

SOBRE

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

EXPEDIENTE No 03.112.806 De Diciembre 29, 2003

PRIORIDAD JP-161489/2001 De Mayo 29 de 2001

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

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

APODERADA DRA.: MARGARITA CASTELLANOS A.

BOGOTÁ, D.C.

2

22

108675

Nuevos compuestos heterocíclicos y
uso farmacéutico de los mismos

Campo técnico de la invención

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

22

222

heterocíclico mencionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

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

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

4

223

.3

insulina. Como agente que mejora la resistencia a la insulina se conocen varios compuestos de tiazolidina. Los ejemplos de ese compuesto incluyen: 5-(4-((6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)etoxi)bencil)-2,4-tiazolidindiona (nombre general: troglitazona) se describe en la USP 4572912 y EP0139421B1, 5-(((4-(2-(5-etil-piridin-2-il)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidindiona (nombre general: pioglitazona) se describe en la USP4687777 y EP0193256B1, y 5-(((4-(2-(N-metil-N-(piridin-2-il)amino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidindiona (nombre general: rosiglitazona) se describe en la USP5002933 y EP0306228B1. Sin embargo, estos agentes farmacéuticos que mejoran la resistencia a la insulina pueden causar efectos colaterales como hepatopatía, retención de líquidos, edema, megalocardia, obesidad y similares. De esta manera, se desea el desarrollo de un mejorador de la resistencia a la insulina altamente seguro que sea efectivo para la NIDDM.

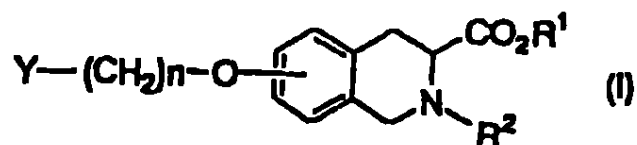
Resumen de la invención

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

5

para incrementar la diversidad en y para ampliar el rango de selección de los agentes -ipoglucémicos, 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 antiarterioesclerosis, agentes antiobesidad, agentes antiinflamatorios, agentes para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y agentes para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

Los presentes inventores realizaron vastos estudios en un intento por solucionar los problemas antes mencionados y hallaron que un nuevo compuesto heterocíclico de la fórmula (I')



donde

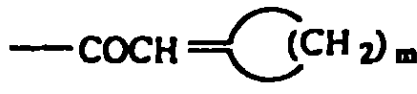
R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es un átomo de hidrógeno, $-\text{CO}-R^3$, donde R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halógeno, $-\text{CO}-$

235

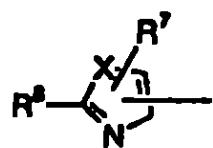
3'

$C(R^1)-C(R^1)-R^2$, donde R^1 es opcionalmente el mismo que el otro R^1 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^2 es alquilo C_{1-4} , alquienilo C_{2-4} , arilo o heterociclo aromático, $-CO-C\equiv C-R^3$, donde R^3 es alquilo C_{1-4} ,



donde m es un número entero de 2 a 7, arilo, arilalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halógeno, alquienilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} ;

Y es



donde R^7 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , $R^{10}-C(R^9)-C(R^9)-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{10} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halógeno, alquienilo C_{2-6} , arilo, un heterocíclico aromático, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6}

2

,-alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido por (R⁹)₂N-, donde R⁹ es opcionalmente el mismo que el otro R⁹ y es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R¹²-CO-N(R¹¹)-, donde R¹¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R¹² es alquilo C₁₋₄ o arilo, R¹³-Z-, donde R¹³ es alquilo C₁₋₄ o arilo y Z es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o



donde k es un número entero de 2 a 7 y X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

R¹⁵-C(R¹⁶)-N-O-, donde R¹⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R¹⁵ es arilo o un heterociclo aromático;

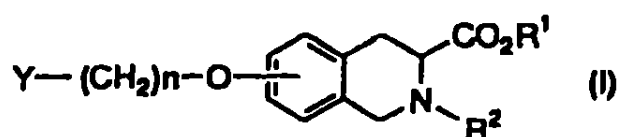
Y-(CH₂)_n-O- está enlazado a la posición 6 ó 7 de un esqueleto de tetrahidroisoquinolina; y

n es un número entero de 1 a 4

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tienen una acción hipoglucémica, una acción hipolipídémica en sangre, una acción mejoradora de la resistencia a la insulina y una acción que activa el PPAR, así como una elevada seguridad.

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

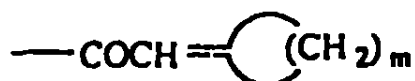
(i) Un nuevo compuesto heterocíclico de la fórmula (I)



donde

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

R^2 es un átomo de hidrógeno, $-\text{CO}-R^3$, donde R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halógeno, $-\text{CO}-\text{C}(R^4)-\text{C}(R^4)-R^5$, donde R^4 es opcionalmente el mismo que el otro R^4 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^5 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , arilo o un heterociclo aromático, $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-R^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-6} ,

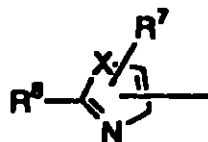


donde m es un número entero de 2 a 7, arilo, arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6}

8

opcionalmente sustituido por halógeno, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃;

Y es



donde R⁷ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R⁸ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, R¹⁰-C(R⁹)-C(R⁹)-, donde R⁹ es opcionalmente el mismo que el otro R⁹ y es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno, alquenilo C₂₋₆, arilo, un heterociclo aromático, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido por (R⁹)₂N-, donde R⁹ es opcionalmente el mismo que el otro R⁹ y es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R¹²-CO-N(R¹¹)-, donde R¹¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R¹² es alquilo C₁₋₆ o arilo, R¹³-Z-, donde R¹³ es alquilo C₁₋₆ o arilo y Z es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o



donde k es un número entero de 2 a 7 y X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

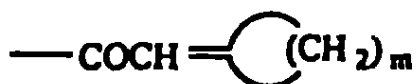
$R^{13}-C(R^{14})=N-O-$, donde R^{14} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{13} es arilo o un heterociclo aromático;

$Y-(CH_2)_n-O-$ está enlazado a la posición 6 ó 7 de un esqueleto de tetrahidroisoquinolina; y

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

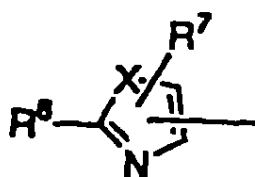
[2] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [1], donde, en la fórmula (I), R^1 es un arilalquilo C_{1-7} , opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , o



donde m es un número entero de 2 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[3] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [1], donde, en la fórmula (I), Y es

230



donde R^7 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^8 es alquiltio C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , $R^{10}-C(R^9)-C(R^9)-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^{10} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido por $(R^9)_2N-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o

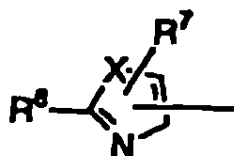


donde k es un número entero de 2 a 7, y X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[4] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [1], donde, en la fórmula (I), R^7 es un átomo de hidrógeno, $-CO-R^3$, donde R^3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, $-COC(R^4)-C(R^4)-R^5$, donde R^4 es opcionalmente el mismo que el otro R^4 y es un átomo de

12

hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R¹ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, arilo o heterociclo aromático, -CO-C≡C-R², donde R² es alquilo C₁₋₄, o arilo, Y es



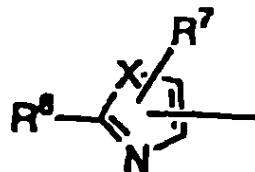
donde R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R² es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, R³-C(R⁴)-C(R⁵)-, donde R³ es opcionalmente el mismo que el otro R³ y es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R⁶ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, arilo o heterociclo aromático, R¹²-CO-N(R¹¹)-, donde R¹¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R¹² es alquilo C₁₋₄ o arilo, o R¹³-Z-, donde R¹³ es alquilo C₁₋₄ o arilo y Z es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o R¹⁵-C(R¹⁴)-N-O-, donde R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R¹⁵ es arilo o heterociclo aromático, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[5] El nuevo compuesto heterocíclico de los puntos anteriores [2] o [3], donde, en la fórmula (I), Y-(CH₂)_n-O- está enlazado con la posición 7 del esqueleto de una tetrahidroisoquinolina y n es 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

232

[6] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [4], donde, en la fórmula (I), $Y-(CH_2)_n-O-$ está enlazado con la posición 7 del esqueleto de una tetrahidroisoquinolina y n es 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[7] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [6], donde, en la fórmula (I), Y es



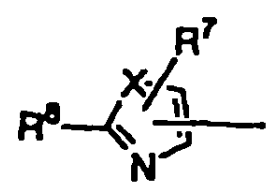
donde R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^2 es $R^{10}-C(R^9)-C(R^9)-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^{10} es alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} o arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[8] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [6], donde, en la fórmula (I), Y es

A

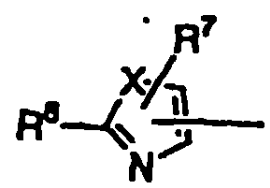
233

13



donde R⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R⁷ es R¹³-2-, donde R¹³ es alquilo C₁₋₆ o arilo, y 2 es un átomo de azufre, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[9] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [6], donde, en la fórmula (I), Y es



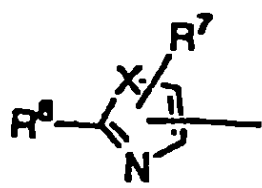
donde R⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[10] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [5], donde, en la fórmula (I), Y es

75

234

14



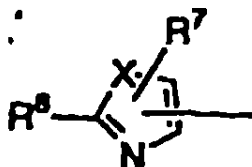
donde R^6 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^7 es $R^{10}-C(R^9)-C(R^9)-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^{10} es cicloalquilo C_{3-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[11] El nuevo compuesto heterocíclico de cualquiera de los puntos anteriores [7] a [10], donde, en la fórmula (I), R^2 es $-CO-C(R^4)-C(R^4)-R^5$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno y R^5 es alquilo C_{1-4} o alquenoilo C_{1-5} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[12] El nuevo compuesto heterocíclico de cualquiera de los puntos anteriores [7] a [10] anteriores, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-CO-C-C-R^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

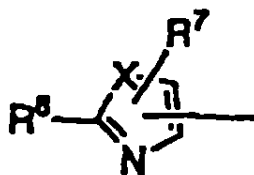
[13] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [6], donde, en la fórmula (I), Y es

13



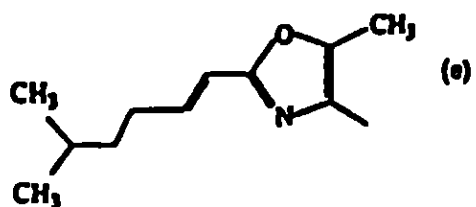
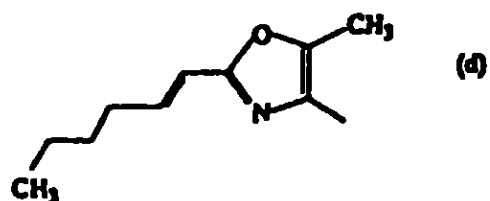
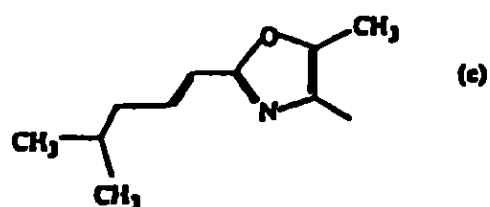
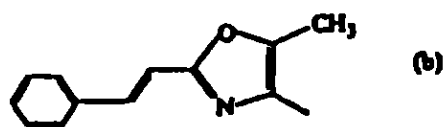
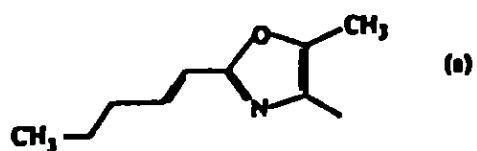
donde R^1 es alquilo C_{1-4} , R^2 es $R^{10}-C(R^3)-C(R^3)-$, donde R^3 es opcionalmente el mismo que el otro R^3 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{10} es alquilo C_{1-4} , y X es un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[14] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [6], donde, en la fórmula (I), Y es



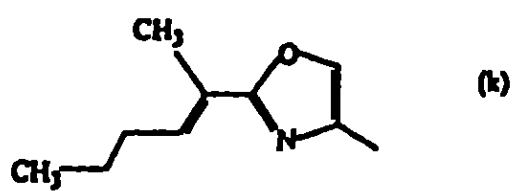
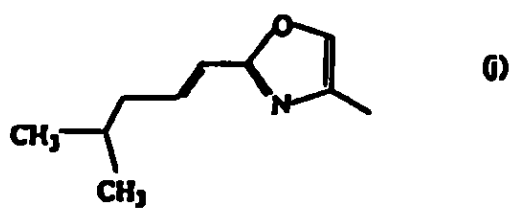
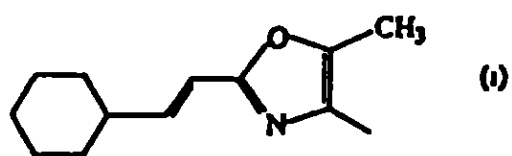
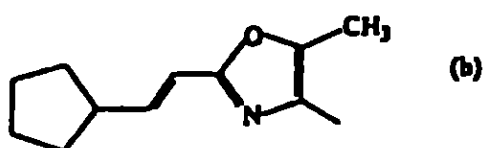
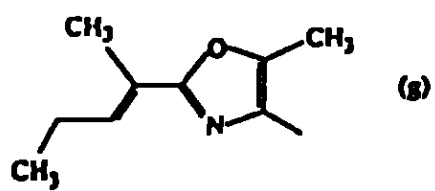
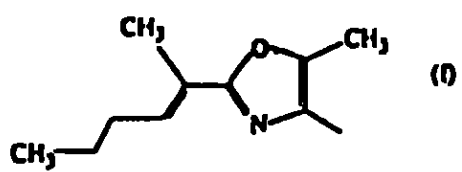
donde R^1 es alquilo C_{1-4} , R^2 es $R^{10}-C(R^3)-C(R^3)-$, donde R^3 es un átomo de hidrógeno y R^{10} es arilo, y X es un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[15] El nuevo compuesto heterocíclico de los puntos anteriores (4) o (5), donde, en la fórmula (I), Y está seleccionado de los siguientes (a) a (n):

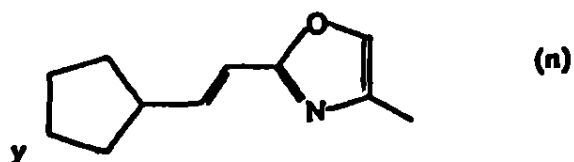
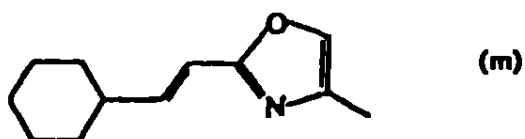
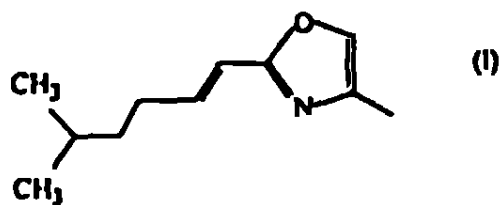


238

17



18



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[16] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [1], donde el compuesto de la fórmula (l) es cualquiera de los siguientes (1) a (16):

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

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

239

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

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

(5) Ácido 2-(2-heptenóil)-7-[2-(5-metil-2-estiril-tiazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

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

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

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

24

240

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

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

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

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

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

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

22

242

(15) Ácido 2-(2-heptenol)-7-(2-(4-metil-2-fenilsulfaniltiazol-5-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(16) Ácido 2-(2-heptenol)-7-(2-(1-feniletilidenaminoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[17] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [1], donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (3):

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

(2) Ácido 2-(2-heptenol)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(3) Ácido 2-(2-hexinol)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

23

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[18] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [1], donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (17)

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

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

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

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

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

(6) Ácido 2-(2,4-hexadienil)-7-(2-(5-metil-2-(1-metil-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(7) Ácido 2-(2-hexenil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(8) Ácido 7-(2-(5-metil-2-(1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropionil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(9) Ácido 7-(2-(2-(4,4-dimetil-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(10) Ácido 2-(2,4-hexadienil)-7-(2-(5-metil-2-(3-metil-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(11) Ácido 2-(2,4-hexadienil)-7-(2-(5-metil-2-(2-(1-metilciclohexan-1-il)vinil)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

244

(12) Ácido 7-(2-(2-(3,3-dimetil-1-buten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(13) Ácido 2-(2,4-hexadienil)-7-(2-(2-(3-metoxi-1-propen-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(14) Ácido 7-(2-(2-(2-ciclopentilvinil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(15) Ácido 7-(2-(2-(2-ciclohexilvinil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(16) Ácido 2-(3-butenil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(17) Ácido 7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-2-(4-pentenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

26

249

[19] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior (1), donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (8):

(1) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(3) Ácido 2-(2-heptenoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(4) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(trans-1-hexen-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(5) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(5-metil-trans-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

27

246

(6) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(1-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(7) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(1-metil-trans-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(8) Ácido 2-(2-hexenoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[20] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior [1], donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (6):

(1) Ácido 7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropionil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 7-(2-(2-(4,4-dimetil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

28

442

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

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

(5) Ácido 7-[2-(2-(3,3-dimetil-trans-1-buten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(6) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(2-(3-metoxi-trans-1-propen-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(21) El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior (1), donde el compuesto de la fórmula (I) son los siguientes (1) o (2):

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

29

(2) Ácido 7-[2-[2-(trans-2-ciclohexilvinil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-(2,4-hexadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[22] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior (1), donde el compuesto de la fórmula (I) son los siguientes (1) o (2).

(1) Ácido 2-(3-butenil)-7-[2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 7-[2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi]-2-(4-pentenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[23] El nuevo compuesto heterocíclico del punto anterior (1), donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (9).

247

(1) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 7-(2-(2-(trans-2-ciclopentilvinil)oxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(3) Ácido 7-(2-(2-(trans-2-ciclohexilvinil)oxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(4) Ácido 2-(2-heptenoil)-7-(2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(5) Ácido 2-(2-hexenoil)-7-(2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(6) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(trans-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

250

(7) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(1-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(8) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(1-metil-trans-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico y

(9) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(5-metil-trans-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[24] Una composición farmacéutica que contiene el nuevo compuesto heterocíclico de cualquiera de los puntos anteriores [1] a [23], o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[25] Un agente farmacéutico que contiene el nuevo compuesto heterocíclico de cualquiera de los puntos anteriores [1] a [23], o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuyo agente 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 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 PPAR o un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

[26] Un método para la profilaxis o el tratamiento de hiperglucemia, hiperlipidemia, enfermedades causadas por la resistencia a la insulina, diabetes, una complicación diabética, tolerancia alterada a la glucosa, arterioesclerosis, obesidad, inflamación, enfermedad mediada por PPAR o el síndrome X, que comprende la administración a un paciente de una cantidad de eficacia farmacéutica del compuesto heterocíclico de cualquiera de los puntos anteriores [1] a [23] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[27] Uso de un nuevo compuesto heterocíclico de cualquiera de los puntos anteriores [1] a [23] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis o el tratamiento de hiperglucemia, hiperlipidemia, enfermedades causadas por la resistencia a la insulina, diabetes, complicación diabética, tolerancia alterada a la glucosa,

arterioesclerosis, obesidad, inflamación, enfermedad mediada por PPAR o el síndrome X.

Descripción detallada de la invención

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

El alquilo C₁₋₄ para R¹, R², R³, R¹¹ y R¹² 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 C₁₋₆ para R¹, R¹⁰ y R¹² 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, ter-butilo, butilo, isobutilo e isopentilo.

El alquilo C₁₋₈ para R¹, R⁴ y R¹³ 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,

253

preferentemente metilo; etilo, propilo, ter-butilo, butilo, pentilo y hexilo.

El alquilo C₅₋₈ para R¹ es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 5 a 8 átomos de carbono, como pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares, preferentemente pentilo, neopentilo y hexilo.

En el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno para R², el halógeno es átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo o átomo de flúor. El alquilo C₁₋₆ es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, como etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo y similares. El alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno está ejemplificado por 2-cloroetilo, 2-brometilo, 2-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo y similares, preferentemente 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y 2,2,3,3-tetrafluoropropilo.

En el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno, para R³ y R¹², el halógeno es átomo de cloro, átomo

45

de bromo, átomo de yodo o átomo de flúor. El alquilo C_{1-6} es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo y similares. El alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno está ejemplificado por fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, tribromometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3,2,2-pentafluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo y similares, preferentemente 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y 3,3,3,2,2-pentafluoropropilo.

El cicloalquilo C_{3-8} , para R^1 y R^{10} es cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El cicloalquilo C_{4-8} , para R^1 es cicloalquilo que tiene 4 a 8 átomos de carbono, como ciclobutilo, ciclopentilo,

255

ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, preferentemente ciclopentilo y ciclohexilo.

El alquenilo C_{2-8} para R^b y R^{10} es un alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 8 átomos de carbono, como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 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-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo y 1-hexenilo.

El alquenilo C_{2-6} para R^c es un alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo y similares, preferentemente 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

Como arilo para R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} , R^{13} y R^{15} , están ejemplificados fenilo, naftilo y similares, preferentemente el fenilo.

Como heterociclo aromático para R^9 , R^{10} y R^{15} , se prefiere un heteroanillo monocíclico y un heteroanillo fundido que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre. El heterociclo fundido en la presente invención es un sistema bicíclico, que comprende uno que tiene heteroátomos en ambos anillos. El heteroanillo monocíclico preferido es un anillo de 5 ó 6 miembros. El heteroanillo que constituye un heteroanillo fundido preferible es un heteroanillo de 5 ó 6 miembros, y el anillo sin un heteroanillo que constituye un heterociclo fundido preferible es un anillo de 5 ó 6 miembros. El heteroanillo aromático es, por ejemplo, heteroanillo monocíclico como furilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo y similares; un heteroanillo fundido como indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, furo(2,3-b)piridilo, tieno(2,3-b)piridilo, naftiridinilo,

imidazopiridilo, oxazopiridilo, tiazopiridilo y similares, que son preferentemente furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo, indolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo y isoquinolilo.

El cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃ para R⁷ y R¹⁰ es aquel donde la parte cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono y la parte alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono, como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo, ciclooctiletilo, ciclopropilpropilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilpropilo, ciclooctilpropilo, 1-metilciclopentil-1-ilo, 1-metilciclohexil-1-ilo y similares. Los preferidos son ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, 1-metilciclopentil-1-ilo, 1-metilciclohexil-1-ilo, ciclohexilmetilo y ciclohexilmetilo.

El alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆ para R¹⁰ es aquel donde la parte alcoxi es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono y la parte alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, como metoximetilo, etoximetilo,

propiloximetilo, isopropiloximetilo, butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propiloxietilo, butoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, butoxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxibutilo, butoxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo, propiloxipentilo, butoxipentilo, metoxihexilo, etoxihexilo, propiloxihexilo, butoxihexilo y similares. Se prefieren metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, propiloximetilo, isopropiloximetilo y etoxietilo.

El arilalquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido para R^1 es arilo sustituido por al menos un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono, como aquel donde la parte arilo es fenilo, naftilo y similares y la parte alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Cuando no está sustituido por el sustituyente antes mencionado, es, por ejemplo, bencilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-feniletilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo, 3-fenilpropilo, 3-(1-naftil)propilo, 3-(2-naftil)propilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo, 1-(1-naftil)etilo, 1-(2-naftil)etilo, 1-(1-naftil)propilo, 1-(2-naftil)propilo, 2-(1-naftil)propilo, 2-(2-naftil)propilo y similares. Se prefieren bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo. Los ejemplos del sustituyente incluyen alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxil,

259

39 .

átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, flúor), nitro, amino y similares. El número del sustituyente es preferentemente 1 ó 2.

El alquiltio C_{1-4} -alquilo C_{1-6} para R^1 y R^{10} es aquel donde la parte alquilo de la parte alquiltio es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono y la parte alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, como metiltiometilo, metiltioetilo, metiltiopropilo, metiltiobutilo, metiltiopentilo, metiltiohexilo, etiltiometilo, etiltioetilo, etiltiopropilo, etiltiobutilo, etiltiopentilo, etiltiohexilo, propiltiometilo, propiltioetilo, propiltiopropilo, propiltiobutilo, propiltiopentilo, propiltiohexilo, isopropiltiometilo, butiltiometilo, butiltioetilo, butiltiopropilo, butiltiobutilo, butiltiopentilo, butiltiohexilo y similares. Se prefieren metiltiometilo, metiltioetilo, etiltiometilo, etiltioetilo, isopropiltiometilo y metiltiopropilo.

El alquilo C_{1-6} sustituido por $(R^1)_2N-$, donde R^1 es opcionalmente el mismo que el otro R^1 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , para R^{10} es aquel donde la parte alquilo, que es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, es sustituido por $(R^1)_2N-$ antes mencionado. Los ejemplos de

41

260

este alquilo C_{1-6} sustituido por $(R^1)_2N-$ incluyen aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, aminopropilo, dimetilaminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, etilaminoetilo y similares. Se prefieren aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, aminopropilo y dimetilaminopropilo.

R^1 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

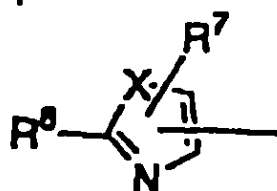
Preferentemente, R^2 es $-CO-C(R^3)-C(R^4)-R^5$, donde R^3 es un átomo de hidrógeno y R^5 es alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} , o $-CO-C\equiv C-R^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-6} , o alquenilo C_{2-6} .

En la fórmula (I), $Y-(CH_2)_n-O-$ está enlazado preferentemente a la posición 7 del esqueleto de una tetrahidroisoquinolina. En $Y-(CH_2)_n-O-$, n es preferentemente 2.

Y es preferentemente un grupo de la fórmula

42

41



donde cada símbolo es tal como se definió con anterioridad.

Más preferentemente, Y es aquel donde, en la fórmula antes mencionada,

(1) R⁷ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R⁶ es R¹⁰-C(R⁹)-C(R⁹)-, donde R⁹ es opcionalmente el mismo que el otro R⁹ y es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o arilo,

(2) R⁷ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R⁶ es R¹³-2-, donde R¹³ es alquilo C₁₋₆ o arilo y 2 es un átomo de azufre,

(3) R⁷ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R⁶ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆,

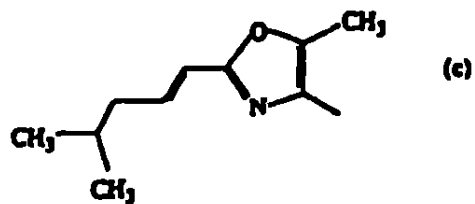
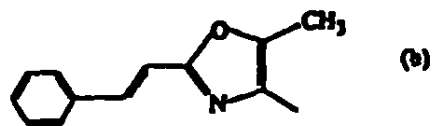
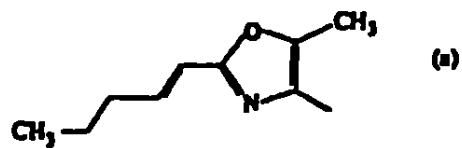
(4) R⁷ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R⁶ es R¹⁰-C(R⁹)-C(R⁹)-, donde R⁹ es un átomo de hidrógeno y R¹⁰ es cicloalquilo C₃₋₆, y más preferentemente Y es aquel donde, en la fórmula antes mencionada,

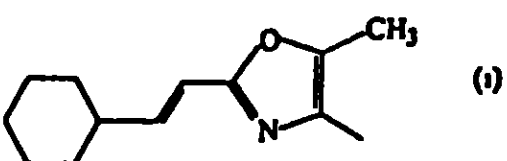
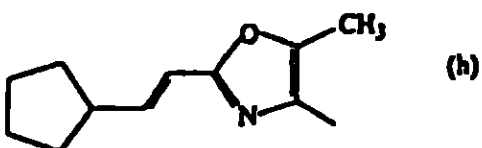
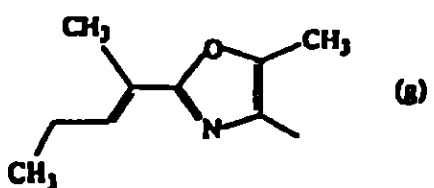
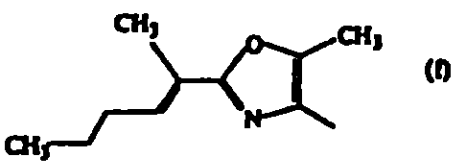
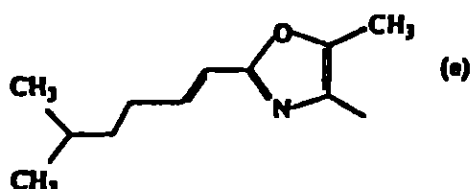
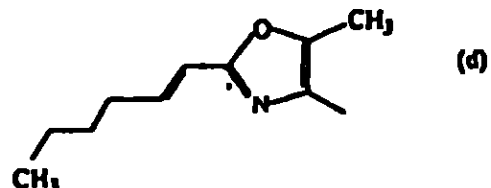
(5) R^1 es alquilo C_{1-4} , R^2 es $R^3-C(R^4)-C(R^5)-$, donde R^3 es opcionalmente el mismo que el otro R^3 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^4 es alquilo C_{1-4} , y X es un átomo de oxígeno, o

(6) R^1 es alquilo C_{1-4} , R^2 es $R^6-C(R^7)-C(R^8)-$, donde R^6 es un átomo de hidrógeno, R^7 es arilo, y X es un átomo de oxígeno.

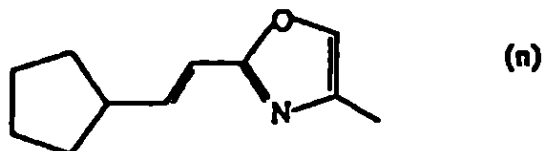
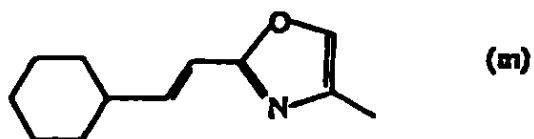
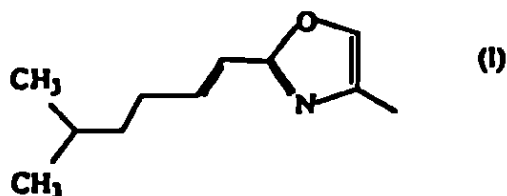
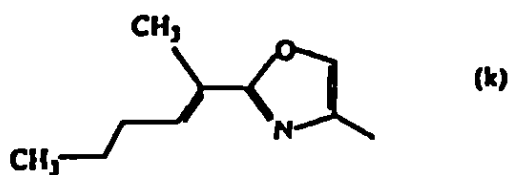
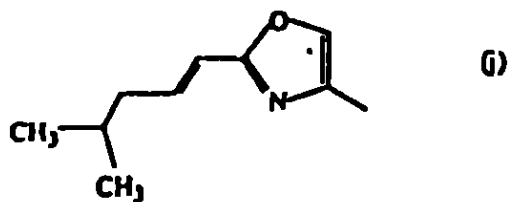
X para Y es preferentemente un átomo de oxígeno.

De particular preferencia, Y está seleccionado de los siguientes (a) a (n).



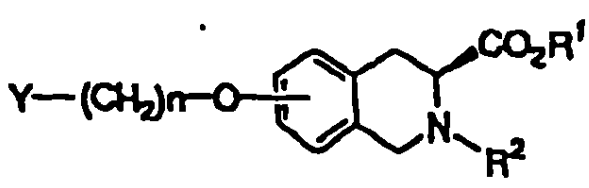


46



El compuesto heterocíclico (I) comprende estereoisómeros debido a un carbono asimétrico en la posición 3 del carbono del anillo de la 1,2,3,4-tetrahidroisquinolina. La configuración más preferible es

265



donde R¹, R², Y y n son tal como se definieron con anterioridad.

Cuando, en la fórmula (I), R² es -CO-C(R⁴)-C(R⁵)-R³, donde R⁴ y R⁵ son tal como se definieron con anterioridad, R³ es R¹⁰-C(R⁶)-C(R⁷)-, donde R⁶ y R⁷ son tal como se definieron con anterioridad, o Y es R¹²-C(R¹¹)-N-O-, donde R¹¹ y R¹² son tal como se definieron con anterioridad, están presentes los estereoisómeros (forma Z y forma E) en el doble enlace o la parte oxima, cuyos dos isómeros están comprendidos en la presente invención.

El compuesto (I) de la presente invención puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo básico, puede formarse una sal de adición ácida. El ácido para formar esta sal de adición ácida no está limitado en particular, ya que puede formar una sal con una parte básica y es un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares, y

Ácidos orgánicos como ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico y similares.

Cuando el compuesto (I) tiene un grupo ácido como grupo, carboxilo y similares, pueden formarse, 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 *ter*-butilamina, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de etanolamina, sal de piridina, y similares) y otros.

Los ejemplos del compuesto heterocíclico de la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen los siguientes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(15) Ácido 2-(2-heptenoil)-7-[2-(4-metil-2-fenilsulfeniltiazol-3-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(16) Ácido 2-(2-heptenoil)-7-[2-(1-feniletilidenaminoxil)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De los ejemplos antes mencionados (1)-(16), se prefieren particularmente los siguientes compuestos (1)-(3) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, porque tienen mayor acción hipoglucémica, acción hipolipidémica en sangre, acción mejoradora de la resistencia a la insulina y acción que activa el PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma):

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

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

270

(3) Ácido 2-(2-hexinoil)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico.

Los siguientes compuestos (1)-(17), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son ejemplos preferidos de la presente invención:

(1) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 2-(2-heptenoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(3) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(1-hexen-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(4) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(5-metil-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

52

221

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

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

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

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

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

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

53

222

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

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

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

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

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

(16) Ácido 2-(3-butenil)-7-(2-[5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

54

223

(17) Ácido 7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-2-(4-pentenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico.

Además, los siguientes compuestos (1)-(8), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son ejemplos preferidos de la presente invención:

(1) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(3) Ácido 2-(2-heptenoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(4) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(trans-1-hexen-1-il)-5-metiloazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

55

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

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

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

(8) Ácido 2-(2-hexenoil)-7-[2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico.

Además, los siguientes compuestos (1)-(6), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son ejemplos preferidos de la presente invención:

(1) Ácido 7-[2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropionil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

275

33'

(2) Ácido 7-(2-[2-(4,4-dimetil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxílico,

(3) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(3-metil-trans-1-buten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxílico,

(4) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(2-trans-(1-metilciclohexan-1-il)vinil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxílico,

(5) Ácido 7-(2-[2-(3,3-dimetil-trans-1-buten-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxílico, y

(6) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(3-metoxi-trans-1-propen-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxílico.

Por otra parte, los siguientes compuestos (1) y (2), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son ejemplos preferidos de la presente invención:

27

276

(1) Ácido 7-[2-[2-(trans-2-ciclopentilvinil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-(2,4-hexadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(2) Ácido 7-[2-[2-(trans-2-ciclohexilvinil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-(2,4-hexadienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico.

Adicionalmente, los siguientes compuestos (1) y (2), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son ejemplos preferidos de la presente invención:

(1) Ácido 2-(3-butenil)-7-[2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(2) Ácido 7-[2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi]-2-(4-pentenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico.

Por otra parte, los siguientes compuestos (1)-(9), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son ejemplos preferidos de la presente invención:

S&

(1) Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 7-(2-(2-(trans-2-ciclopentilvinil)oxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(3) Ácido 7-(2-(2-(trans-2-ciclohexilvinil)oxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(4) Ácido 2-(2-heptenol)-7-(2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(5) Ácido 2-(2-hexenol)-7-(2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(6) Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(2-(trans-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

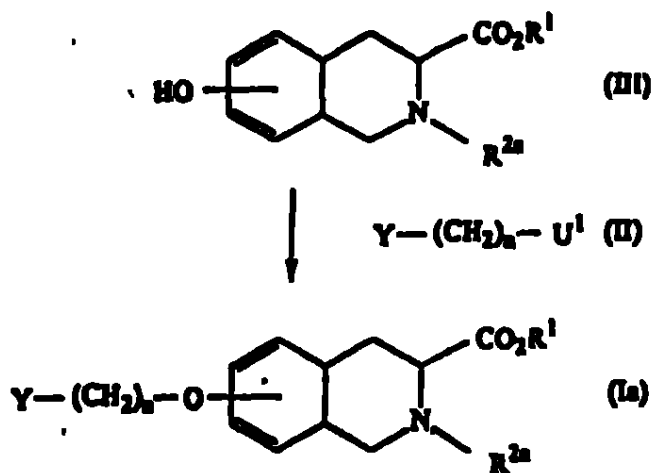
(7) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(2-(1-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(8) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(2-(1-metil-trans-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(9) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(3-metil-trans-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico.

El compuesto (I) de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos puede prepararse por cualquiera de los siguientes métodos de producción.

Método de producción 1



229

donde R^1 , Y y n son tal como se definieron con anterioridad, R^2 es $-CO-R^3$, donde R^3 es tal como se definió con anterioridad, $-CO-C(R^4)-C(R^5)-R^6$, donde R^4 y R^5 son tal como se definieron con anterioridad, $-CO-C\equiv C-R^6$, donde R^6 es tal como se definió con anterioridad, arilo, arilalquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido por halógeno, alquenilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , y U^1 es hidroxí y/o un grupo de salida como átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) o alcansulfoniloxi (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, propansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi (por ejemplo, fenilsulfoniloxi y toilsulfoniloxi y similares).

En el método de producción 1, un compuesto que tiene la fórmula (II) (compuesto (II)) se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula (III) (compuesto (III)) para producir un compuesto que tiene la fórmula (Ia) (compuesto (Ia)).

Método de producción 1-a:

Cuando U^1 es un grupo hidroxí, el método de producción 1 incluye una reacción de deshidratación como la reacción

62

de Mitsunobu (Reagents for Organic Synthesis de Fieser & Fieser, Vol. 6, 645) y similares. La reacción procede, en general, en presencia de un solvente usando un compuesto azo y una fosfina. Los ejemplos de compuesto azo incluyen di-C₁₋₆-alquilazodicarboxilato (por ejemplo, dimetilazodicarboxilato, dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato y similares), azodicarboxamida (por ejemplo, 1,1'-azobis(N,N'-dimetilformamida), 1,1'-azodicarbonil)dipiperidina y similares) y otros. Los ejemplos de la fosfina incluyen triarilfosfina (por ejemplo, trifenilfosfina y similares), tri(C₁₋₆-alquil)fosfina (por ejemplo, tri-n-butilfosfina, tri-n-hexilfosfina, tri-n-octilfosfina y similares) y otros.

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

La cantidad de compuesto (II) a usar en el método de producción 1-a está libre de cualquier limitación particular, y es, en general, de 1-5 moles, preferentemente

221

de 1-3 moles, por 1 mol de compuesto (III). La cantidad de compuesto azo y la fosfina a usar es, en general, de 1-3 moles, preferentemente de 1-1,5 moles, por 1 mol de compuesto (III).

Mientras 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 U¹ es un grupo de salida como átomo de halógeno o alcansulfoniloxi (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, propansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi y similares), arilsulfoniloxi (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toilsulfoniloxi y similares) y otros, el método de producción 1-b se lleva a cabo en un solvente similar a aquéllos utilizados en el método de producción 1-a en presencia de una base.

La base a usar en el método de producción 1-b está libre de cualquier limitación particular, y está ejemplificada por bases inorgánicas como carbonatos de

282

metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio y similares), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), compuestos de hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y similares) y otros; y bases orgánicas como alcoholatos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares), aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y similares) y otros.

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

En el método de producción 1-b, puede usarse un catalizador en un solvente en presencia de una base. El solvente preferido es tolueno y el catalizador está ejemplificado por sales de amonio cuaternarias como bromuro de tetrametilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio y

283

similares, y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina. Se usa preferentemente fluoruro de tetraetilamonio o tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina. La cantidad de catalizador a usar es, en general, de 0,1-1 moles, preferentemente de 0,1-0,3 moles, por 1 mol de compuesto (III).

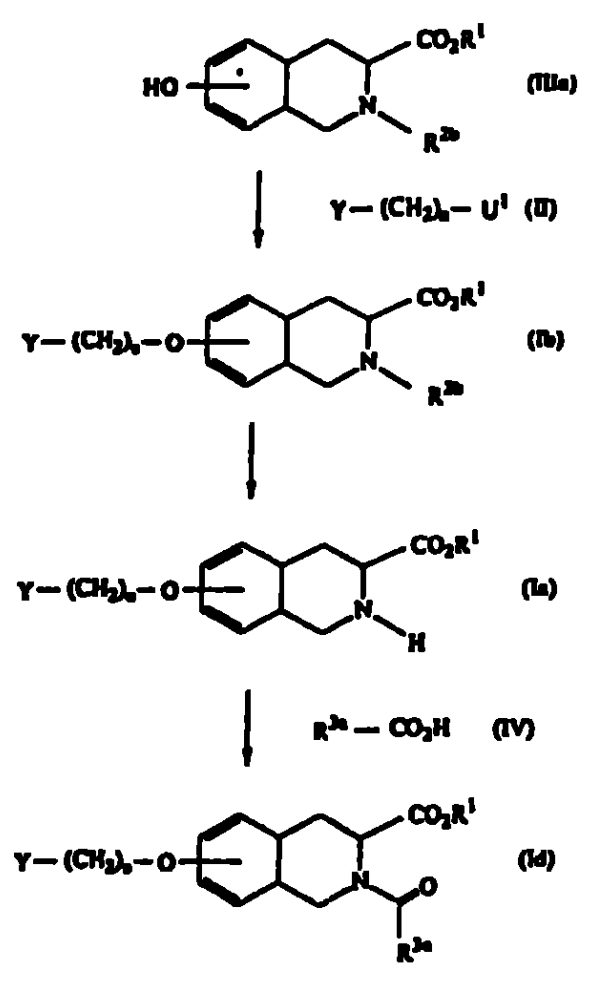
Mientras las condiciones de reacción en el método de producción 1-b, como la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y similares, varían en función del reactivo, el solvente de reacción y similares a usar, la reacción se lleva a cabo generalmente de -30° C a 150° C durante 30 minutos a aproximadamente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

En el método de producción 1-a y el método de producción 1-b, R¹ del compuesto (III) es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆. En este caso, se obtiene un compuesto (Ia), donde R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆, el cual se hidroliza por medio de un método conocido per se para obtener un compuesto (Ia), donde R¹ es un átomo de hidrógeno.

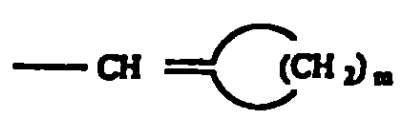
Método de producción 2

65

284



donde R^1 , Y , n y U^1 son tal como se definieron con anterioridad, R^{2a} es un grupo de protección amino, y R^{3a} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halógeno, $-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^5)-\text{R}^6$, donde R^4 y R^5 son tal como se definieron con anterioridad, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$, donde R^6 es tal como se definió con anterioridad o



66

285

donde m es un número entero de 2 a 7.

El grupo de protección amino para R^n está ejemplificado por formilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, difenilmetiloxycarbonilo, metoximetilcarbonilo, metoximetiloxycarbonilo, trimetilsililo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-metilsulfoniletiloxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo (de ahora en más denominado también como Boc), tritilo y similares.

En el método de producción 2, el grupo de protección amino de un compuesto que tiene la fórmula (Ib) (compuesto (Ib)) se elimina por medio de un método conocido *per se* para obtener un compuesto que tiene la fórmula (Ic) (compuesto (Ic)), que se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula (IV) (compuesto (IV)) 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 (IIIa) (compuesto (IIIa)) en el modo de reacción y condiciones de reacción similares a los de la reacción entre compuesto (II) y compuesto (III) en el método de producción 1.

206

66

En el método de producción 2, 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, 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 mezclado con ácido fosfórico sustituido (por ejemplo, ácido dialquilfosfórico y similares), con alquilcarbonato (por ejemplo, monoetilcarbonato y similares), y otros; amidas activas que son amidas con imidazol y similares; ésteres como éster cianometílico, éster de 4-nitrofenilo y similares; y similares.

Cuando el compuesto (IV) 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 compuestos de carbodiimida (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida y similares); compuestos de azolida (por ejemplo, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tionildiimidazol y similares) y otros; y similares. Cuando

68

287

67

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

En el método de producción 2, la reacción entre el compuesto (Ic) y el compuesto (IV) se lleva a cabo, en general, en un solvente inerte. Los ejemplos del solvente incluyen acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina, agua y similares, mezclas de éstos y similares. Además, puede usarse una base como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de potasio y similares. Cuando se usa esta 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 (Ic).

En el método de producción 2, la cantidad de compuesto (IV) a usar es, 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 (IV) 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

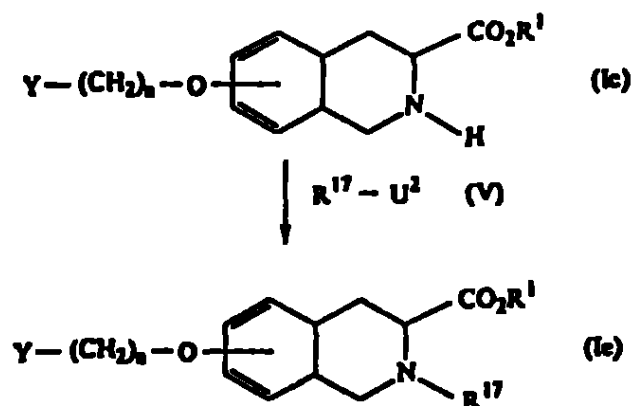
-1

69

ss .

generalmente de -30°C a 150°C durante 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

Método de producción J



donde R^1 , Y y n son tal como se definieron con anterioridad, R^{17} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} o arilalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y U^2 es un grupo de salida como un átomo de halógeno, grupo alcansulfoniloxi (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, propansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi y similares), grupo arilsulfoniloxi (por ejemplo, fenilsulfoniloxi y toilsulfoniloxi y similares), y otros.

En el método de producción J, el compuesto (Ic) se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula (V)

289

(compuesto (V)) para obtener un compuesto que tiene la fórmula (Ie) (compuesto (Ie)).

La reacción entre el compuesto (Ic) y el compuesto (V) para formar el compuesto (Ie) puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción en presencia de una base. Los ejemplos del solvente incluyen dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares, mezclas de éstos y similares.

La relación de las cantidades molares del compuesto (Ic) y el compuesto (V) a usar está libre de cualquier limitación particular, pero se usan 1-5 moles, preferentemente 1-3 moles, del compuesto (V), por 1 mol de compuesto (Ic).

La base a usar en esta reacción está libre de cualquier limitación particular, y se ejemplifica por bases inorgánicas como carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio y similares), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares) y otros; alcoholatos de metales alcalinos como metóxido de sodio,

21

etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares; compuestos de hidruro metálico como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y similares; y bases orgánicas como trietilamina, diisopropiletilamina y similares.

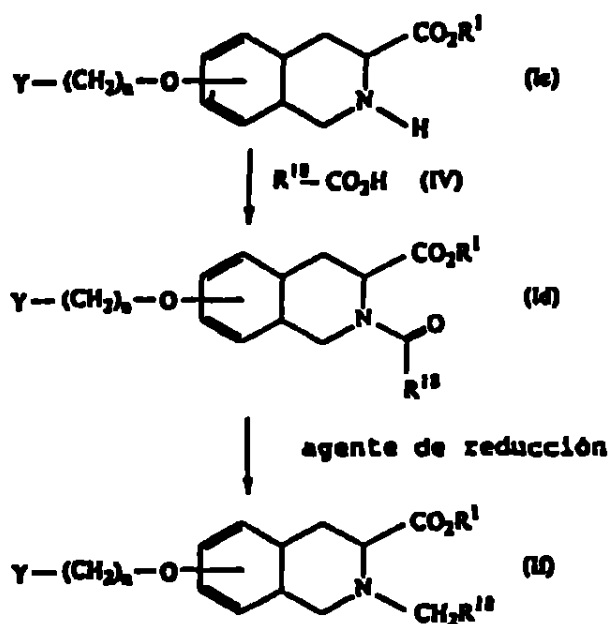
La relación de las cantidades molares del compuesto (Ic) y la base a usar está libre de cualquier limitación particular, pero se usan 1-5 moles, preferentemente 1-3 moles, de una base, por 1 mol de compuesto (Ic).

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

En este método de producción, R¹ del compuesto (Ic) es preferentemente un grupo alquilo, obteniéndose el compuesto (Ie), donde R¹ es un grupo alquilo que se hidroliza por medio de un método conocido per se para obtener el compuesto (Ia), donde R¹ es un átomo de hidrógeno.

Método de producción 4

72



donde R^1 , Y y n son tal como se definieron con anterioridad, y R^{10} es un grupo que forma un grupo de la fórmula: $-\text{CH}_2\text{R}^{10}$ representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} o arilalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

En el método de producción 4, el compuesto (id) obtenido haciendo reaccionar el compuesto (ic) con el compuesto (iv) se reduce con un agente de reducción apropiado para producir el compuesto (if). El alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} y arilalquilo C_{1-3} opcionalmente

292

sustituido respecto de R'' , son tal como se definen respecto de R' .

En el método de producción 4, la reacción entre el compuesto (Ic) y el compuesto (IV) para obtener el compuesto (Id) puede llevarse a cabo en el mismo modo y condiciones de reacción que los del compuesto (Ic) y el compuesto (IV) en el método de producción 2.

En el método de producción 4, el solvente a usar para la reacción entre el compuesto (Id) y el agente de reducción para obtener compuesto (If) está liberado de cualquier limitación particular, ya que no afecta adversamente a la reacción, y está ejemplificado por agua, metanol, etanol, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares, mezclas de éstos y similares.

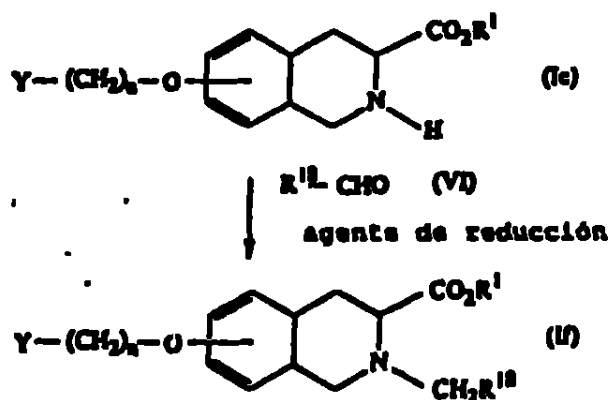
El agente de reducción a usar para esta reacción no está limitado en particular y puede usarse un complejo de hidruro metálico como hidruro aluminico de litio, cianoborhidruro de sodio, borhidruro de sodio y similares o borano.

74

La relación de las cantidades molares del compues (Id) y el agente de reducción a usar está libre (cualquier limitación particular, pero se usan 1-5 moles preferentemente 1-3 moles, de agente de reducción por 1 m de compuesto (Id).

Mientras las condiciones de reacción, como l temperatura de reacción, el tiempo de reacción y similares varian en función del reactivo, el solvente de reacción similares a usar, la reacción se lleva a cabo generalmente de -30° C a 50° C durante 30 minutos a aproximadamente 1. horas.

Método de producción 5



donde R¹, Y, n, y R¹⁰ son tal como se definieron con anterioridad.

294

En el método de producción 5, el compuesto (Ic) se hace reaccionar con el compuesto (VI) en presencia de un agente de reducción apropiado para producir el compuesto (If).

En el método de producción 5, la reacción entre el compuesto (Ic) y el compuesto (VI) para obtener el compuesto (If) se lleva a cabo por condensación en un solvente que no afecte adversamente la reacción, como agua, metanol, etanol, 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, mezclas de éstos y similares, en presencia de un agente de reducción apropiado.

El agente de reducción a usar para esta reacción no está limitado en particular y puede usarse un complejo de hidruro metálico como hidruro aluminico de litio, cianoborhidruro de sodio, borhidruro de sodio y similares o borano.

La relación de las cantidades molares del compuesto (Ic) y el compuesto (VI) a usar está libre de cualquier limitación particular, pero se usan 1-5 moles,

296

295

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

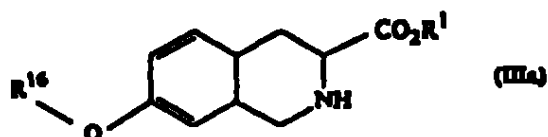
La relación de las cantidades molares del compuesto (Ic) y el agente de reducción a usar está libre de cualquier limitación particular, pero se usan 1-5 moles, preferentemente 1-3 moles, de agente de reducción por 1 mol de compuesto (Ic).

Mientras las condiciones de reacción, 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.

Cuando el compuesto (III) a usar en el método de producción 1 es aquel donde, en la fórmula (III), R² es -CO-R³, donde R³ es tal como se definió con anterioridad, -CO-C(R⁴)-C(R⁴)-R⁵, donde R⁴ y R⁵ son tal como se definieron con anterioridad, -CO-C≡C-R⁶, donde R⁶ es tal como se definió con anterioridad, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ o arilalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, las reacciones del método de producción 1 pueden llevarse a cabo en el mismo modo de reacción y las mismas condiciones

77

de reacción que los de la reacción entre el compuesto (Ic) y el compuesto (IV) en el método de producción 2 ó la reacción entre el compuesto (Ic) y el compuesto (V) en el método de producción 3, o la reacción para obtener el compuesto (If) a partir del compuesto (Ic) en el método de producción 4, usando un compuesto de la fórmula (IIIa)



donde R^1 es tal como se definió con anterioridad y R^{16} es un átomo de hidrógeno o un grupo de protección hidroxil, (compuesto (IIIa)) como material de partida.

Cuando, en la fórmula (III), R^{16} es un grupo de protección amino, el grupo de protección amino puede introducirse por medio de un método conocido per se, pudiendo producirse un compuesto (III), donde R^{16} es un grupo de protección amino.

Los ejemplos del grupo de protección hidroxil a usar para este método de producción incluyen éteres y acetales como éter metílico, éter isopropílico, éter ter-butilico, éter bencilico, éter alílico, éter metoximetílico, éter tetrahidropirranílico, éter p-bromofenacílico, éter trimetilsilílico y similares, y ésteres como formilo,

acetilo, . monocloroacetilo, dicloroacetilo,
trifluoroacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,
benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,2,2-
tricloroetoxicarbonilo, bencilo, metansulfonilo,
bencensulfonilo, p-toluensulfonilo y similares.

Para la preparación del compuesto (III), R¹⁶ del compuesto (IIIA) es preferentemente un grupo de protección hidroxil. El grupo de protección hidroxil puede eliminarse por medio de un método conocido *per se* para obtener compuesto (III) fácilmente.

El compuesto heterocíclico (I) obtenido en los métodos de producción 1-3 antes mencionados puede aislarse mediante un método convencional, y purificarse opcionalmente por un método convencional como recristalización, cromatografía preparativa de capa delgada, cromatografía en columna y similares.

El compuesto heterocíclico (I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos por un método conocido *per se*.

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede contener

un aditivo y similares. Como aditivo, figuran como ejemplo un excipiente (por ejemplo, almidón, lactosa, azúcar, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares), un aglutinante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina y similares), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, talco y similares), un desintegrante (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica, talco y similares), y similares.

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

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

80

El compuesto heterocíclico (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención muestran una acción hipoglucémica superior, una acción hipolipidémica en sangre, una acción mejoradora de la resistencia a la insulina y una acción que activa el PPAR en mamíferos (por ejemplo, humanos, caballos, vacas, perros, gatos, ratas, ratones, hamsters y similares), y son útiles como agente hipoglucémico, agente hipolipidémico, mejorador de la resistencia a la insulina, agente terapéutico de diabetes, agente terapéutico de una complicación diabética, mejorador de la tolerancia a la glucosa, agente antiarterioesclerosis, agente antiobesidad, agente antiinflamatorio, agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedad mediada por PPAR o agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X. Para ser específicos, el compuesto heterocíclico (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención son útiles para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, complicación diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, 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 PPAR o el síndrome X.

87

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

Ejemplos

Ejemplo 1

2-(2-heptenol)-7-[2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de sodio

(1) Se disolvieron 2-(2-heptenol)-7-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (500 mg) y 2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etilmetansulfonato (650 mg) en tolueno (15 ml), y se agregaron carbonato de potasio (650 mg) e hidrato de fluoruro de tetraetilamonio (100 mg). La mezcla se agitó a 80° C durante 10 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (50 ml), 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 2-(2-heptenol)-7-[2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (620 mg).

301

81

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.95 (6H, br-t), 1.15-1.7 (6H, m), 2.00-2.45 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.50-5.70 (3H, m), 6.18 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.35 7.20 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

(2) El compuesto (200 mg) obtenido en el punto (1) antes mencionado se disolvió en una mezcla (5 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (1,2 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 el material de goma precipitado se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (10 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 Ácido 2-(2-heptenoil)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxílico (170 mg). Esto se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó una solución de hidróxido de sodio-metanol 0,386 M (0,62 ml), y el metanol se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua (1 ml) y se liofilizó para obtener el compuesto que figura en el título (170 mg).

82

IR ν (KBr) cm^{-1} , 1653, 1595, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.89 (6H, br-t), 1.10-1.75 (6H, m), 1.90-2.20 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.79 (2H, br-t), 3.00-3.30 (2H, br), 4.07 (2H, br-t), 4.20-5.15 (3H, m), 6.19 (1H, d, $J=16.7\text{Hz}$), 6.30-6.80 (5H, m), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

Ejemplo 2

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

(1) Se disolvieron 2-ter-butoxicarbonil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (0,5 g) y 2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etilmetansulfonato (0,67 g) en tolueno (5 ml), y se agregaron carbonato de potasio (0,68 g) e hidrato de fluoruro de tetraetilamonio (0,12 g). La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se lavó con agua (20 ml) y 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 de gel de

303

83

silíce para obtener 2-ter-butoxicarbonil-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (0,57 g).

IR ν (neto) cm^{-1} ; 1746, 1698, 1615, 1533, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.89 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.80 (11H, m), 2.00-2.40 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-4.90 (2H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.73 (1H, dt, $J=16.1, 6.8\text{Hz}$), 6.50-6.80 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

(2) El compuesto (0,55 g) obtenido en el punto (1) anterior se disolvió en ácido fórmico (3 ml), y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno-propanol 8,78 M (0,39 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción. Tras neutralizar con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso, se separaron las dos capas y la capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada (10 ml), y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7-(2-(5-metil-2-

85

(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (0,39 g).

IR v (neto) cm^{-1} ; 1743, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 2.00-2.40 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.50-3.20 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.60-3.90 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.40-6.80 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

(3) El compuesto (0,36 g) obtenido en el punto anterior (2) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), y se agregaron cloruro sódico (0,13 g) y trietilamina (0,17 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó acetato de etilo (30 ml). 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-(2,4-hexadienol)-7-[2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (0,4 g).

IR v (neto) cm^{-1} ; 1740, 1655, 1628, 1605, 1506.

305

85

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 1.85 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.00-2.40 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.50-5.65 (3H, m), 6.00-6.90 (7H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.15-7.55 (1H, m).

(4) El compuesto (0,37 g) obtenido en el punto anterior (3) se disolvió en una mezcla (9,4 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (2,35 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El material de goma precipitado se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 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 el compuesto que figura en el título (0,28 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1726, 1651, 1616, 1531, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.75 (2H, m), 1.84 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.14 (2H, m), 2.22

87

(3H, s), 2.65 (2H, br-t), 2.80-3.50 (2H, m), 3.95 (2H, br-t), 4.60-5.10 (3H, m), 5.40-5.65 (1H, m), 6.00-6.80 (5H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15-7.55 (1H, m), 9.80-10.50 (1H, br).

Ejemplo 3

2-(2-heptenol)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

El compuesto (210 mg) obtenido en el ejemplo 2(2) se disolvió en cloruro de metileno (2,1 ml), y se agregaron ácido 2-heptenoico (105 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (160 mg). 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-(2-heptenol)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (200 mg).

327

Los datos de $^1\text{H-NMR}$ eran iguales a los del compuesto del ejemplo 1(1).

Los compuestos de los ejemplos 4-15 se sintetizaron de la misma manera que en los ejemplos 1-3.

Ejemplo 4

Ácido 2-(2-hexinoil)-7-[2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2237, 1717, 1684, 1616, 1576, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.85-1.20 (6H, m), 1.25-1.90 (4H, m), 2.00-2.50 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.60-3.50 (4H, m), 3.80-4.10 (2H, m), 4.35-5.20 (2H, m), 5.30-5.63 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$) 6.45-6.85 (3H, m), 7.02 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.80-9.40 (1H, br).

Ejemplo 5

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1729, 1632, 1615, 1575.

328

308

88

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.83 (3H, br-d), 2.28 (3H, s), 2.82 (2H, br-t), 2.90-3.50 (2H, m), 4.03 (2H, br-t), 4.60-5.10 (3H, m), 5.40-5.65 (1H, m), 6.00-6.80 (5H, m), 6.84 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15-7.65 (7H, m), 9.40-10.20 (1H, br).

Ejemplo 6

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

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.70-1.00 (3H, br), 1.10-1.75 (4H, m), 1.90-2.40 (2H, br), 2.29 (3H, s), 2.60-3.40 (4H, m), 3.75-4.20 (2H, m), 4.55-5.10 (2H, m), 5.40-5.70 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.55-7.25 (5H, m), 7.30-7.70 (6H, m), 8.00-8.80 (1H, br).

Ejemplo 7

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

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 2235, 1734, 1630, 1580, 1528, 1504.

309

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.96, 1.04 (3H, t, t, $J=6.7\text{Hz}$), 1.35-1.80 (2H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.70-3.50 (4H, m), 3.80-4.15 (2H, m), 4.55-5.20 (2H, m), 5.30-5.60 (2H, m), 6.45-6.70 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.25-7.65 (6H, m), 7.90-8.60 (1H, br).

Ejemplo 8

Acido 7-[2-(5-metil-2-estiriloxazol-4-il)etoxi]-2-pentafluoropropionil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilico

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1732, 1680, 1647, 1614, 1578, 1531, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.10-3.30 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.40-5.30 (3H, m), 6.50-6.90 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.90-7.25 (2H, m), 7.30-7.60 (5H, m).

Ejemplo 9

Acido 2-[2-heptenoi]-7-[2-(5-metil-2-estirilthiazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilico

310

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1732, 1657, 1614, 1505, 1550, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.75-1.05 (3H, br), 1.10-1.75 (4H, br), 2.00-2.50 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.70-3.40 (4H, m), 3.90-4.30 (2H, m), 4.50-5.10 (2H, m), 5.35-5.70 (1H, m), 6.10-7.70 (13H, m).

Ejemplo 10

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1730, 1648, 1616, 1456, 1377, 990.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.83 (6H, br-s), 2.27 (3H, s), 2.6-3.4 (4H, m), 4.12 (2H, br-t), 4.2-5.0 (2H, m), 5.18 (1H, br-t), 5.9-7.4 (11H, m).

Ejemplo 11

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1728, 1653, 1616, 1574, 1506.

92

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 1.10-1.40 (4H, m), 1.45-1.80 (2H, m), 1.84 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.20 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.73 (2H, br-t), 3.93 (2H, br-t), 4.40-5.10 (3H, m), 5.45-5.70 (1H, m), 6.10-6.80 (5H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.10-7.50 (1H, m), 9.10-10.00 (1H, br).

Ejemplo 12

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

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1733, 1652, 1615, 1568.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.0-2.0 (11H, m), 2.20 (3H, m), 2.77 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.8-3.4 (3H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.6-5.0 (2H, m), 5.54 (1H, br-t), 6.0-6.8 (5H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.1-7.6 (1H, m), 8.8-9.6 (1H, br).

Ejemplo 13

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

312

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1733, 1652, 1616, 1456, 1377, 1260, 999.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm); 1.0-2.0 (13H, m), 2.20 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.8-3.4 (3H, m), 4.09 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.2-5.0 (2H, m), 5.17 (1H, br-t), 5.9-7.3 (7H, m).

Ejemplo 14

Ácido 2-(2-heptenoil)-7-[2-(1-feniletilidenaminoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico]

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1732, 1716, 1651, 1574, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-1.05 (3H, m), 1.10-1.70 (4H, m), 2.00-2.40 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.40-5.10 (4H, m), 5.30-5.60 (1H, m), 6.15-7.15 (6H, m), 7.25-7.50 (3H, m), 7.60-7.80 (2H, m).

Ejemplo 15

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1726, 1612, 1502, 1302.

94

313

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.70-1.10 (3H, m), 1.20-1.70 (4H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.90-3.60 (5H, m), 4.04 (2H, t, J=5.9Hz), 4.35-4.95 (2H, m), 5.00-5.30 (1H, m), 6.35-6.90 (4H, m), 7.09 (1H, d, J=7.9Hz), 7.35-7.70 (5H, m).

Ejemplo 16

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

(1) Se disolvieron 2-(2-aminotiazol-5-il)etilmetansulfonato (2,43 g) y 2-ter-butoxicarbonil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (2,17 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se agregó carbonato de cesio (5,20 g). La mezcla se agitó a 55° C durante 15 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (200 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua (100 ml) y luego con salmuera saturada (100 ml), y se secó (Na₂SO₄). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener 7-(2-aminotiazol-5-il)etoxi-2-ter-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (2,20 g).

314

94

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.46, 1.51 (9H, s, s), 2.80-3.30 (4H, m), 3.61 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.30-4.90 (4H, m), 4.95-5.25 (1H, m), 6.55-6.90 (3H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

(2) El compuesto (500 mg) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5,0 ml), y se agregaron trietilamina (0,25 ml) y cloruro de benzoilo (0,16 ml). La mezcla se agitó a 55°C durante 15 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (20 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (10 ml). La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua (20 ml) y luego 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 7-(2-benzoilaminotiazol-5-il)etoxi-2-terbutoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (535 mg).

IR v (Nujol) cm^{-1} : 1746, 1684, 1605, 1582, 1555, 1535, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.46, 1.51 (9H, s, s), 2.90-3.30 (5H, m), 3.61 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.20-

96

315

4.90 (2H, m), 4.95-5.25 (1H, m), 6.55-6.90 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=7.9Hz), 7.30-7.70 (3H, m), 7.90-8.20 (2H, m).

(3) El compuesto (535 mg) obtenido en el punto anterior (2) se disolvió en ácido fórmico (2.0 ml), y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno-2-propanol 8.78 M (0.30 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso, se extrajo con cloroformo (30 ml) y se secó (Na₂SO₄). El cloroformo se evaporó a presión reducida para obtener 7-(2-benzolaminotiazol-5-il)etoxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (401 mg).

IR v (Nujol) cm⁻¹: 3161, 1744, 1659, 1603, 1582, 1558, 1535, 1501.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.90-3.10 (2H, m), 3.19 (2H, t, J=6.1Hz), 3.60-3.80 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.00-4.30 (4H, m), 6.58 (1H, d, J=2.2Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 6.95-7.10 (2H, m), 7.30-7.60 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

(4) El compuesto (400 mg) obtenido en el punto anterior (3) se disolvió en cloruro de metileno (5.0 ml), y se agregaron ácido 2-heptenoico (0.19 ml) y clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg) bajo

97

enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (10 ml) y luego con salmuera saturada (30 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 7-(2-benzoilaminotiazol-5-il)etoxi-2-(2-heptenoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (495 mg)

IR ν (neto) cm^{-1} : 3165, 1740, 1661, 1616, 1558, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.80-1.10 (3H, m), 1.20-1.70 (4H, m), 2.00-2.50 (2H, m), 3.00-3.45 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.50-5.00 (2H, m), 5.40-5.60 (1H, m), 6.35 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.65-7.20 (4H, m), 7.35-7.70 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(5) El compuesto (490 mg) obtenido en el punto anterior (4) se disolvió en una mezcla (20 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (3,0 ml). La mezcla se agitó a 50° C durante 30 minutos y se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. El solvente se evaporó a presión reducida. Los cristales precipitados se

317

recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (342 mg).

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1734, 1655, 1603, 1560, 1541, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.80-1.10 (3H, m), 1.20-1.7 (4H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 2.80-3.40 (4H, m), 3.80-4.2 (2H, m), 4.50-5.05 (2H, m), 5.50-5.80 (1H, m), 6.05-7.2 (6H, m), 7.30-7.70 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m), 9.60-11.21 (1H, br).

El compuesto del ejemplo 17 se sintetizó de la misma manera que en el ejemplo 16.

Ejemplo 17

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

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3172, 1734, 1692, 1655, 1612, 1562, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.94 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10-1.90 (6H, m), 2.10-2.60 (2H, m), 2.80-3.30 (4H, m), 3.80-4.30 (2H, m), 4.40-5.10 (2H, m), 5.55-5.80 (1H, m), 6.10-7.30 (6H, m), 9.60-11.20 (2H, br).

Ejemplo 18

7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

(1) Se disolvieron 2-ter-butoxicarbonil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (1,0 g) y 2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etilmetansulfonato (1,4 g) en tolueno (30 ml), y se agregaron carbonato de potasio (1,35 g) e hidrato de fluoruro de tetraetilamonio (0,2 g). La mezcla se agitó a 80° C durante 13 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con agua (50 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 2-ter-butoxicarbonil-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (1,6 g).

IR ν (neto) cm⁻¹: 2957, 2928, 2872, 1746, 1701, 1614, 1533, 1506.

319

.99

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.94 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.46, 1.50 (9H, s, s), 1.50-2.00 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.45-5.25 (3H, m), 6.15 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.45-6.80 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

(2) El compuesto (1.6 g) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en ácido fórmico (8 ml), y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno-2-propanol 8.78 M (1.1 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y agua (50 ml cada uno). Tras neutralizar con bicarbonato de sodio, se separaron las dos capas, y la capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada (30 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 el compuesto que figura en el título (1.17 g).

IR ν (neto) cm^{-1} : 3344, 2955, 2926, 2870, 1738, 1661, 1641, 1612, 1533, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.94 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.50-1.95 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.12 (1H, br-s), 2.28

102

329

100.

(3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.8Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.55-3.90 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=6.8Hz), 6.16 (1H, d, J=15.8Hz), 6.40-6.80 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz).

Ejemplo 19

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

(1) El compuesto (1,15 g) obtenido en el ejemplo 18 se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), y se agregaron cloruro de ácido sórbico (0,45 g) y trietilamina (0,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agregó cloruro de metileno (30 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada (30 ml cada uno), y se secó (Na₂SO₄). Se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (1,36 g).

IR ν (neto) cm⁻¹; 1740, 1635, 1620, 1533, 1500.

102

32

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.94 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-1.95 (4H, m), 2.11 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00-3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.50-5.15 (2H, m), 5.40-5.70 (1H, m), 6.00-6.90 (7H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.15-7.55 (1H, m).

(2) El compuesto (1,36 g) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en una mezcla (16 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (8,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La solución se concentró a presión reducida y el material de goma precipitado se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml), y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,26 g).

IR ν (neto) cm^{-1} : 2959, 2930, 2872, 1738, 1651, 1620, 1583, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.92 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.45-2.00 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.09 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.95-3.40 (2H, m),

102

322

4.00 (2H, t, J=6.4Hz), 4.30-5.65 (3H, m), 5.95-7.95 (9H, m).

Ejemplo 20

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

El compuesto (1,25 g) obtenido en el ejemplo 19 se disolvió en metanol (7,0 ml), y se agregó ter-butilamina (0,55 ml) por goteo. Se adicionó éter diisopropílico (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (1,15 g).

IR ν (neto) cm^{-1} : 2741, 2633, 2544, 1653, 1628, 1538, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.93 (6H, d, J=6.6Hz), 0.99 (9H, s), 1.60-2.00 (4H, m), 2.10 (2H, t, J=6.8Hz), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.8Hz), 2.90-3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.8Hz), 4.30-5.25 (3H, m), 6.00-7.50 (12H, m).

106

Ejemplo 21

7-[2-(2-(trans-2-ciclopentilvinil)-3-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

(1) Se disolvieron 2-ter-butoxicarbonil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (2,93 g) y 2-(2-(trans-2-ciclopentilvinil)-5-metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato (4,29 g) en tolueno (90 ml), y se agregaron carbonato de potasio (3,95 g) e hidrato de fluoruro de tetraetilamonio (0,75 g). La mezcla se agitó a 90° C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-ter-butoxicarbonil-7-[2-(trans-2-ciclopentilvinil)-5-metiloxazol-4-il]oxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (3,9 g).

IR ν (neto) cm⁻¹; 2955, 2970, 1742, 1699, 1614, 1533, 1506.

324

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.20-2.00 (17H, m), 2.27 (3H, s), 2.34-2.74 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.99-3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.24-5.20 (3H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J=16.1, 7.5$ Hz), 6.53-6.80 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

(2) El compuesto (3.89 g) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en ácido fórmico (9.7 ml), y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno-2-propanol 10 M (2.28 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos y la mezcla de reacción se vertió en una mezcla (200 ml) de éter diisopropílico - n-hexano (1:1) bajo enfriamiento con hielo. El aceite resultante se separó por decantación y se disolvió en acetato de etilo (100 ml). Se agregó agua (100 ml), y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Se separaron las dos capas, y la capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada (50 ml cada uno), y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (3.07 g).

IR ν (neto) cm^{-1} : 3344, 2951, 2870, 2777, 2740, 1659, 1643, 1612, 1504.

105

325

¹H-NMR (CDCl₃) δ '(ppm): 1.20-1.97 (8H, m), 1.99 (1H, s), 2.27 (3H, s), 2.30-2.77 (1H, m), 2.86 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.80-3.10 (2H, m), 3.60-3.83 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.95-4.34 (4H, m), 6.15 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.41-6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz).

Ejemplo 22

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

(1) El compuesto (3,05 g) obtenido en el ejemplo 21 se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y se agregaron cloruro de ácido sórbico (1,12 g) y trietilamina (1,35 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y salmuera saturada (cada uno 20 ml), y se secó (Na₂SO₄). Se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7-(2-[2-(trans-2-ciclopentilvinil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (2,49 g).

107.

326

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3464, 2953, 2870, 1740, 1657, 1628, 1605, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.20-1.97 (8H, m), 1.85 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.40-2.75 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.00-3.22 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.36-5.00 (2H, m), 5.40-5.60 (1H, m), 6.07-6.80 (5H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J=16.1$, 7.2 Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.13-7.50 (1H, m).

(2) El compuesto (2,48 g) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en una mezcla (60 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (14,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La solución se concentró a presión reducida y el material de goma precipitado se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (30 ml), y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en metanol (2,4 ml). Tras la adición por goteo de *ter*-butilamina (1,0 ml), se agregó éter diisopropílico (30 ml), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora 20 minutos. Los cristales precipitados se recogieron

108

327

. 107

por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (2,41 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 2731, 2631, 2544, 1653, 1626, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.99 (9H, s), 1.20-2.05 (11H, m), 2.27 (3H, s), 2.38-2.73 (1H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.90-3.40 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.26-5.20 (3H, m), 5.86-7.38 (12H, m).

Ejemplo 23

2-(2-heptenol)-7-[2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 2955, 2928, 2872, 1740, 1661, 1622, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.75-2.15 (3H, m), 0.94 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.20-2.00 (5H, m), 2.20-2.45 (2H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.00-3.325 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.40-5.60 (3H, m), 6.16 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.35-7.20 (6H, m).

107

328

Ejemplo 24

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1661, 1616, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.75-2.20 (3H, m), 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.02 (9H, s), 1.20-1.60 (4H, m), 1.60-1.95 (1H, m), 1.95-2.30 (2H, m), 2.10 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.40 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-5.20 (3H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.10-7.20 (9H, m).

Ejemplo 25

7-[2-(2-(trans-1-hexen-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR v (neto) cm^{-1} ; 3346, 2955, 2928, 2872, 1742, 1661, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.72-1.06 (3H, m), 1.06-1.65 (4H, m), 1.96-2.40 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-3.02 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.57-3.74 (1H, m), 3.76 (3H, m).

HO

329

s), 3.91-4.10 (2H, m), 4.14 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.16 (1H, d, J=16.0Hz), 6.39-6.79 (3H, m), 6.99 (1H, d, J=7.5Hz).

Ejemplo 26

2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(2-(trans-1-hexen-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3468, 3020, 2957, 2930, 2872, 1740, 1657, 1629, 1605, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.75-1.07 (3H, m), 1.20-1.60 (4H, m), 1.85 (3H, d, J=5.0 Hz), 2.08-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.00-3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.35-5.10 (2H, m), 5.52 (1H, br-t), 5.96-6.84 (7H, m), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.15-7.50 (1H, m).

Ejemplo 27

2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(2-(trans-1-hexen-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

445

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3400, 2745, 2637, 2548, 2220, 1651, 1626, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.75-1.16 (3H, m), 0.98 (9H, s), 1.20-1.60 (4H, m), 1.70-2.00 (3H, m), 2.07-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.88-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.90-7.40 (12H, m).

Ejemplo 28

7-(2-(3-metil-2-(5-metil-trans-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR ν (nato) cm^{-1} ; 3346, 2953, 2926, 2870, 2849, 1742, 1641, 1612, 1533, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.15-1.73 (3H, m), 1.86 (1H, br-s), 2.04-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.90-3.06 (2H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.90-4.10 (2H, m), 4.22 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 6.39-6.81 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

Ejemplo 29

2-(2,4-hexadienol)-7-[2-(5-metil-2-(5-metil-trans-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR ν (neto) cm^{-1} : 3462, 2935, 2928, 2870, 1740, 1633, 1630, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.90 (6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.14-1.72 (3H, m), 1.86 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.05-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.39-5.20 (2H, m), 5.42-5.65 (1H, m), 6.00-6.87 (7H, m), 7.04 (1H, d, $J=0.1\text{Hz}$), 7.18-7.31 (1H, m).

Ejemplo 30

2-(2,4-hexadienol)-7-[2-(5-metil-2-(5-metil-trans-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de *tert*-butilamina

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3400, 2735, 2635, 2550, 1657, 1634, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.90 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 0.97 (9H, s), 1.20-1.70 (3H, m), 1.70-1.98 (3H, m), 2.06-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.90-3.25 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.72-7.38 (12H, m).

Ejemplo J1

7-(2-(5-metil-2-(1-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR ν (neto) cm^{-1} : 3344, 2957, 2930, 2872, 1742, 1647, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.72 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.03-2.30 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.10 (2H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.30-6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

Ejemplo J2

2-(2,4-hexadienil)-7-(2-(5-metil-2-(1-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

332

114

333

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3462, 2957, 2930, 2872, 1740, 1655, 1628, 1612, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.95 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.75 (2H, m), 1.86 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.00-2.30 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.02-3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.36-5.00 (2H, m), 5.50 (1H, br-t), 5.92-6.85 (6H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.15-7.53 (1H, m).

Ejemplo 33

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

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 2748, 2637, 2544, 2220, 1651, 1624, 1600, 1553.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.80-1.08 (3H, m), 0.97 (9H, s), 1.11-1.70 (2H, m), 1.70-1.93 (3H, m), 1.93-2.35 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.90-3.40 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.24-5.20 (3H, m), 5.92-7.38 (11H, m).

115

334

Ejemplo 34

7-(2-(5-metil-2-(1-metil-trans-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2956, 2932, 2875, 1739, 1646, 1611, 1582, 1533, 1505.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.10-2.45 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m), 3.55-3.90 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.25-6.85 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

Ejemplo 35

2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(1-metil-trans-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2961, 2933, 2875, 1739, 1652, 1627, 1606, 1534, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.89 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.05-2.45 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.00-3.40 (2H, m), 4.15

176

(2H, t, J=6.4 Hz), 4.30-5.65 (3H, m), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 5.90-7.60 (7H, m).

Ejemplo 36

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2733, 2635, 2550, 1637, 1634, 1611, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.99 (9H, s), 1.05 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.95 (3H, m), 2.01 (3H, s), 2.05-2.45 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.7Hz), 2.90-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.7Hz), 4.25-5.20 (3H, m), 5.90-8.30 (12H, m).

Ejemplo 37

Ácido 7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropionil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2725, 2509, 1917, 1732, 1682, 1614, 1589, 1531.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 2.00-2.38 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.59-2.87 (2H, m), 2.91-3.52 (2H, m), 3.64-4.00 (2H, m), 4.21-5.03 (2H, m), 5.03-5.47 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 6.42-6.85 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.14-7.68 (1H, br).

Ejemplo 38

7-[2-[2-(trans-2-ciclohexilvinil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR ν (neto) cm^{-1} : 2926, 2851, 1740, 1641, 1612, 1582, 1533, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.80-2.45 (11H, m), 2.27 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.55-3.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.40-6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

Ejemplo 39

-j

H8

7-(2-(2-(trans-2-ciclohexilvinil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 1745, 1614, 1531, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.85-2.45 (14H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.35 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.30-5.65 (3H, m), 6.00-7.55 (7H, m), 6.50 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

Ejemplo 40

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2739, 2635, 2548, 1655, 1630, 1560, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.98 (9H, s), 1.00-2.40 (14H, m), 2.27 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.20-5.20 (3H, m), 5.80-7.45 (12H, m).

Ejemplo 41

TH

Acido 2-cinnamoil-7-[2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxílico

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1728, 1647, 1612, 1578, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm); 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 1.95-2.25 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.65-2.95 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.60-5.80 (1H, br), 3.95-4.35 (2H, m), 4.40-5.60 (3H, m), 6.19 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.33-6.90 (3H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.95 (7H, m).

Ejemplo 42

7-[2-[2-(3-etil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 2735, 2633, 2544, 1653, 1624, 1599, 1551, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ (ppm); 0.87 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.96 (9H, s), 1.20-1.63 (4H, m), 1.63-2.10 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-5.30 (3H, m), 5.80-7.60 (12H, m).

338

120

Ejemplo 43

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3568, 2745, 2617, 2216, 1653, 1553.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.97 (18H, s), 1.60-2.00 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.90-3.35 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.28-5.20 (3H, m), 5.90-7.48 (12H, m).

Ejemplo 44

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3400, 2745, 2635, 2544, 2220, 1651, 1622, 1553.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.82 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.98 (9H, s), 1.05 (6H, s), 1.41 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.63-1.94

340

(3H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.8Hz), 2.90-3.37 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.8Hz), 4.23-5.20 (3H, m), 6.09 (1H, d, J=16.3Hz), 6.00-7.39 (11H, m).

Ejemplo 45

7-[2-[2-(4,4-dimetil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} , 2733, 2635, 2550, 1657, 1634, 1611, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.94 (9H, s), 1.01 (9H, s), 1.65-1.95 (3H, m), 2.09 (2H, d, J=7.5Hz), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.6Hz), 2.90-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.6Hz), 4.25-5.20 (3H, m), 5.90-7.35 (12H, m).

Ejemplo 46

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

IR v (Nujol) cm^{-1} , 2741, 2633, 2544, 1651, 1622, 1553, 1506.

341

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.01 (9H, m), 1.08 (6H, d, J=6.7Hz), 1.65-1.95 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.35-2.70 (1H, m), 2.86 (2H, t, J=6.6Hz), 2.85-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.6Hz), 4.25-5.20 (3H, m), 5.85-8.00 (12H, m).

Ejemplo 47

2-(5-metil-2-hexenol)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm⁻¹: 3398, 2741, 2635, 2548, 1661, 1614, 1553.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.70-1.14 (18H, m), 1.14-2.20 (7H, m), 2.27 (3H, s), 2.85 (2H, br-t), 2.90-3.40 (2H, m), 4.10 (2H, br-t), 4.40-5.20 (3H, m), 5.80-7.10 (10H, m).

Ejemplo 48

2-(4,4-dimetil-2-pentenol)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm⁻¹: 2741, 2633, 1622, 1556, 1504.

...

122

342

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.05 (9H, s), 1.10 (9H, s), 1.20-1.70 (2H, m), 2.05-2.45 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.3Hz), 2.95-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.3Hz), 4.30-5.20 (3H, m), 5.00-6.00 (3H, br), 6.00-7.20 (7H, m).

Ejemplo 49

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

IR ν (Mujol) cm⁻¹: 3420, 2737, 2633, 2540, 1651, 1622, 1558, 1504.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (9H, s), 1.83 (3H, br-d), 2.31 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=6.3Hz), 2.90-3.23 (2H, m), 4.13 (2H; t, J=6.3Hz), 4.30-5.20 (3H, m), 6.00-6.70 (10H, m), 6.85-7.37 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=16.4Hz).

Ejemplo 50

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

122

343

123

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2571, 1732, 1657, 1614, 1583, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.91 (3H, br-t), 1.10-1.70 (4H, m), 2.82 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.90-2.40 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.95-3.40 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.20-5.65 (3H, m), 6.32 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.50-6.85 (4H, m), 7.04 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.20-7.65 (5H, m).

Ejemplo 51

2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(trans-1-penten-1-il)-5-propiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2731, 2633, 2546, 1630, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.91 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.96 (9H, s), 1.25-2.00 (7H, m), 2.20 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.60 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (12H, m).

Ejemplo 52

125

2-(2,2-difluorobutiril)-7-[2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 2745, 2638, 2552, 1661, 1614, 1564, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.75-2.20 (6H, m), 1.25-1.70 (2H, m), 1.85-2.45 (4H, m), 0.93 (9H, s), 1.26-2.70 (11H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.95-3.25 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.30-5.15 (3H, m), 6.17 (1H, d, $J=16.3\text{ Hz}$), 6.35-7.50 (7H, m).

Ejemplo 53

2-(4,4-difluoropentanoil)-7-[2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3398, 2745, 2637, 2550, 1645, 1556.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.95 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 0.99 (3H, s), 1.26-2.70 (11H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, br-t), 3.00-3.41 (2H, m), 4.11 (2H, br-t), 4.36-4.70 (2H, m), 4.80-5.10 (1H, m), 5.57-6.14 (3H, br), 6.16 (1H, d, $J=16.3\text{ Hz}$), 6.41-6.80 (3H, m), 6.83-7.00 (1H, m).

344

126

345

Ejemplo 54

Ácido 7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropionil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2723, 2621, 1732, 1661, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.20-1.75 (2H, m), 2.23 (2H, t, J=6.8Hz), 2.34 (3H, s), 2.94 (2H, br-t), 3.00-3.60 (4H, m), 4.09 (2H, br-t), 4.30-4.50 (3H, m), 6.36 (1H, d, J=16.0Hz), 7.04 (1H, d, J=7.7Hz), 6.50-6.95 (3H, m), 0.93 (1H, br-s).

Ejemplo 55

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2745, 2637, 2548, 1651, 1624, 1601, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.97 (9H, s), 1.65-2.00 (3H, m), 2.11 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.70-3.40 (6H, m), 2.85

127

(2H, t, J=6.8Hz), 4.10 (2H, t, J=6.8Hz), 4.25-5.20 (3H, m),
5.80-7.40 (12H, m).

Ejemplo 56

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

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 2739, 2631, 2548, 1651, 1622, 1599, 1585, 1547, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.97 (9H, s), 1.05 (3H, s), 1.15-2.00 (13H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.6Hz), 2.90-3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.6Hz), 4.25-5.20 (3H, m), 5.85-7.50 (12H, m).

Ejemplo 57

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

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 2739, 2633, 2544, 1634, 1549, 1504.

347

¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm): 0.99 (9H, s), 1.14 (3H, s), 1.30-2.05 (11H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.8Hz), 2.90-3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.8Hz), 4.25-5.20 (3H, m), 5.80-7.45 (12H, m).

Ejemplo 58

Ácido 7-[2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi]-2-(4-pentenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) Se disolvió 7-(2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (1,0 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se agregaron trietilamina (1,4 ml) y 5-bromo-1-penteno (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas, y se agregaron trietilamina (1,05 ml) y 5-bromo-1-penteno (0,89 ml). La mezcla se agitó luego durante 26 horas. Se agregó acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se lavó dos veces con agua (50 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y salmuera saturada (10 ml cada uno), 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 7-(2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-2-(4-pentenil)-1,2,3,4-

129

tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo como un aceite (0,89 g).

IR ν (neto) cm^{-1} : 3449, 2953, 2928, 2870, 1738, 1641, 1614, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.94 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.40-1.90 (3H, m), 1.90-2.33 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.50-3.17 (6H, m), 3.65 (3H, s), 3.70-4.25 (5H, m), 4.80-5.13 (2H, m), 5.45-6.00 (1H, m), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.36-6.79 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

(2) El compuesto (0,8 g) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en una mezcla (23 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (5,66 ml). La mezcla se agitó durante a temperatura ambiente 40 minutos y se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La solución se concentró a presión reducida y el material de goma precipitado se extrajo con acetato de etilo (20 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 n-hexano se agregó al residuo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (0,74 g).

349

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3400, 3057, 2725, 2664, 2565, 2494, 1626, 1551, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.48-2.30 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-3.33 (6H, m), 3.72 (1H, br-t), 3.82-4.46 (4H, m), 4.80-5.20 (2H, m), 5.42-5.97 (1H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.40-6.90 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.55-9.05 (1H, br).

Ejemplo 59

Ácido 2-bencil-7-(2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

(1) Se disolvieron 2-bencil-7-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3(S)-carboxilato de metilo (483 mg) y 2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etilmetansulfonato (700 mg) en tolueno (15 ml), y se agregaron carbonato de potasio (674 mg) e hidrato de fluoruro de tetraetilamonio (100 mg). La mezcla se agitó a 90°C durante 10 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con agua (20 ml) y 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

131

350

130

de gel de sílice para obtener 2-bencil-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (590 mg).

IR ν (neto) cm^{-1} : 3443, 3027, 2953, 2926, 2871, 2841, 1739, 1613, 1534, 1505.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.93 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.48-2.00 (1H, m), 2.10 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.08 (2H, d, $J=4.6$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.70-4.30 (5H, m), 3.90 (2H, s), 6.15 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.38-6.78 (3H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.16-7.50 (5H, m).

(2) El compuesto de (1) (570 mg) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en una mezcla (14 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (3,5 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante 1,5 horas y se acidificó con ácido clorhídrico 6 N. La solución se concentró a presión reducida y el material de goma precipitado se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y se agregó n-hexano al residuo obtenido. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos, y los cristales

137

351

131

precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (445 mg).

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3385, 3047, 1710, 1636, 1585, 1549, 1533, 1501.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.46-1.99 (1H, m), 2.10 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.19 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.63-4.40 (5H, m), 4.03 (2H, s), 6.15 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.36-6.85 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.20-7.60 (5H, m), 9.37 (1H, br-s).

Ejemplo 60

Ácido 2-bencil-7-(2-(2-(3,3-dimetil-trans-1-buten-1-il)-5-metiloaxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoguinolin-(3S)-carboxílico

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3420, 1680, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm); 1.07 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.80-3.10 (2H, m), 3.20-4.60 (8H, m), 6.07 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.40-6.80 (2H, m), 7.01 (1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32 (5H, br-s).

133

352

132.

Ejemplo 61

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

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3398, 2746, 2637, 2554, 1641, 1612, 1543.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.87 (9H, s), 0.93 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.02 (9H, s), 1.48-2.00 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.48 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 2.60-3.20 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.30-3.53 (1H, m), 4.00 (2H, dd, $J=16.6\text{Hz}$, 52.7Hz), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.37-7.00 (6H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

Ejemplo 62

Ácido 7-(2-[5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1697, 1610, 1529, 1508.

134

353

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 1.95-2.25 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.00-4.40 (1H, br), 2.79 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.30-4.40 (7H, m), 6.19 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.33-6.90 (3H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

Ejemplo 63

Ácido 7-(2-[5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 1616, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.30-1.75 (2H, m), 2.10-2.70 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-3.40 (6H, m), 3.60-4.20 (5H, m), 5.80-6.00 (1H, br), 6.10-6.80 (4H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

Ejemplo 64

Ácido 2-(3-butenil)-7-(2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico

135

354

134

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3385, 3080, 2725, 2583, 1717, 1614, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.48-1.99 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.35-2.62 (2H, m), 2.70-3.35 (6H, m), 3.76 (1H, br-t), 3.85-4.46 (4H, m), 4.90-5.25 (2H, m), 5.45-5.98 (1H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.40-6.86 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.60-9.00 (1H, br).

Ejemplo 65

2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-[2-(3-metoxi-trans-1-propen-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2737, 1652, 1624, 1599, 1555, 1507, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.00 (9H, s), 1.85-2.00 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.25 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.30-5.20 (3H, m), 5.90-6.40 (12H, m).

Ejemplo 66

136

355

133.

7-(2-(2-(5-fluoro-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} : 2735, 2631, 2544, 2432, 2365, 2212, 1651, 1624, 1599, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.99 (9H, s), 1.50-2.10 (5H, m), 2.15-2.55 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.80-3.40 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.47 (2H, dt, $J=47.0, 5.7\text{Hz}$), 4.50-5.20 (3H, m), 5.80-6.80 (9H, m), 6.85-7.25 (2H, m).

Ejemplo 67

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

IR v (Nujol) cm^{-1} : 2737, 2631, 2544, 1653, 1624, 1587, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.96 (9H, s), 1.50-2.05 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.25-2.55 (2H, m), 2.55-3.30 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (11H, m).

187

356

Ejemplo 68

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2739, 2631, 2542, 1653, 1624, 1549, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.01 (9H, s), 1.40-2.00 (9H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.65-3.40 (6H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (11H, m), 5.93 (1H, s).

Ejemplo 69

2-ciclopentilideneacetil-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2745, 2638, 2554, 1655, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.94 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.97 (9H, s), 1.43-2.00 (5H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.30-2.8 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.40

138

(2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.8Hz), 4.20-5.20 (3H, m), 5.93-6.28 (1H, m), 6.40-6.80 (3H, m), 6.80-7.20 (4H, m).

Ejemplo 70

2-ciclohexilideneacetil-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2743, 2637, 2554, 2216, 1636, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.93 (6H, d, J=6.4Hz), 1.02 (9H, s), 1.33-1.80 (7H, m), 2.00-2.50 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.7Hz), 2.95-3.42 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.7Hz), 4.27-5.20 (3H, m), 5.64 (1H, d, J=7.7Hz), 6.16 (1H, d, J=14.8Hz), 6.40-6.80 (3H, m), 6.80-7.30 (4H, m).

Ejemplo 71

7-(2-(2-(5-ter-butilsulfanil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR v (neto) cm^{-1} ; 2928, 2864, 1740, 1638, 1612, 1578, 1533, 1504.

358

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.32 (9H, s); 1.60-2.00 (2H, m), 1.98 (1H, br-s), 2.15-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.80-3.05 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.55-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, br-s), 4.16 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.40-6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

Ejemplo 72

7-(2-(2-(5-ter-butilsulfenil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR v (neto) cm^{-1} : 2957, 2926, 2862, 1740, 1655, 1612, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.32 (9H, s), 1.60-2.00 (5H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.35-5.60 (3H, m), 5.90-6.85 (7H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15-7.50 (1H, m).

Ejemplo 73

140

7-(2-[2-(5-ter-butilsulfanil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 2743, 2635, 2548, 1742, 1655, 1628, 1601, 1555, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.00(9H, s), 1.32(9H, s), 1.60-2.00(5H, m), 2.15-2.40(2H, m), 2.28(3H, s), 2.56(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.86(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.90-3.35(2H, m), 4.11(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.30-5.15(3H, m), 5.90-7.35(12H, m).

Ejemplo 74

7-(2-[2-(5-dimetilamino-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo

IR v (nato) cm^{-1} ; 3404, 2949, 2860, 2818, 2770, 1743, 1655, 1626, 1603, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.40-1.95(5H, m), 2.10-2.40(4H, m), 2.23(6H, s), 2.28(3H, s), 2.87(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.05-3.25(2H, m), 3.59(3H, m), 4.14(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.60-5.00(2H, m), 5.40-5.70(1H, m), 6.00-6.80(7H, m), 6.90-7.35(2H, m).

Ejemplo 75

7-(2-(2-(5-dimetilamino-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de sodio

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3381, 2766, 2725, 1651, 1595, 1535, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.40-1.95(5H, m), 2.05-2.60(4H, m), 2.25(9H, s), 2.65-3.10(4H, m), 3.90-4.10(2H, m), 4.40-4.80(2H, m), 5.05-5.55(1H, m), 5.80-6.75(7H, m), 6.80-7.25(2H, m).

Ejemplo 76

2-(2-hexenol)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1661, 1616, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.75-2.20(3H, m), 0.93(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.02(9H, s), 1.20-1.60(2H, m), 1.60-1.95(1H, m), 1.95-2.30(4H, m), 2.10(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27(3H, s),

2.86(2H, t, J=6.8Hz), 3.00-3.40(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.8Hz), 4.40-5.20(3H, m), 6.15(1H, d, J=16.1Hz), 6.10-7.20(9H, m).

Ejemplo 77

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

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3435, 2729, 2633, 2548, 2214, 1657, 1630, 1551, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.94(6H, d, J=6.6Hz), 0.97(9H, s), 1.60-1.90(4H, m), 2.13(2H, t, J=6.8Hz), 2.80-3.20(2H, m), 3.03(2H, t, J=6.6Hz), 4.15(2H, t, J=6.6Hz), 4.23-5.20(3H, m), 6.00-7.30(12H, m), 7.38(1H, s).

Ejemplo 78

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.99(9H, s), 1.20-2.05(11H, m), 2.38-2.73(1H, m), 2.90-3.40(2H, m), 2.94(2H, t, J=6.5Hz),

4.14(2H, t, J=6.5Hz), 4.26-5.20(3H, m), 5.86-7.38(12H, m), 7.50(1H, s).

Ejemplo 79

7-(2-(2-(trans-2-ciclohexilvinil)oxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.98(9H, s), 1.00-2.40(14H, m), 2.90-3.30(2H, m), 2.94(2H, t, J=6.8Hz), 4.14(2H, t, J=6.8Hz), 4.20-5.20(3H, m), 5.80-7.47(12H, m), 7.49(1H, s).

Ejemplo 80

2-(2-heptenoil)-7-(2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.75-2.20(3H, m), 0.93(6H, d, J=6.4Hz), 1.02(9H, s), 1.20-1.60(4H, m), 1.60-1.95(1H, m), 1.95-2.30(2H, m), 2.10(2H, t, J=6.6Hz), 2.95(2H, t, J=6.8Hz), 3.00-3.40(2H, m), 4.15(2H, t, J=6.8Hz), 4.40-5.20(3H, m), 6.15(1H, d, J=16.1Hz), 6.10-7.20(9H, m), 7.48(1H, s).

Ejemplo 81

2-(2-hexenoil)-7-[2-[2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

IR v (Nujol) cm^{-1} ; 3435, 2729, 2633, 2548, 2214, 1661, 1622, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm); 0.80-1.00 (3H, m), 0.90 (6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.14 (9H, s), 1.20-1.90 (6H, m), 1.95-2.25 (2H, m), 2.70-3.40 (3H, m), 4.10-5.20 (8H, m), 6.10-6.85 (6H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (1H, s).

Ejemplo 82

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-1.16 (3H, m), 0.98 (9H, s), 1.20-1.60 (4H, m), 1.70-2.00 (3H, m), 2.07-2.40 (2H, m), 2.88-3.30 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.90-7.40 (12H, m), 7.49 (1H, s).

Ejemplo 83

2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(1-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.80-1.08(3H, m), 0.97(9H, s), 1.11-1.70(2H, m), 1.70-1.93(3H, m), 1.93-2.35(2H, m), 2.01(3H, s), 2.90-3.40(2H, m), 2.96(2H, t, J=6.7Hz), 4.14(2H, t, J=6.7Hz), 4.24-5.20(3H, m), 5.92-7.38(11H, m), 7.50(1H, s).

Ejemplo 84

2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(1-metil-trans-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de ter-butilamina

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 0.99(9H, s), 1.05(3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.95(3H, m), 2.01(3H, s), 2.05-2.45(2H, m), 2.90-3.30(2H, m), 2.96(2H, t, J=6.7Hz), 4.15(2H, t, J=6.7Hz), 4.25-5.20(3H, m), 5.90-8.30(13H, m).

Ejemplo 85

2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-[(5-metil-trans-1-hexen-1-
11)oxazol-4-11]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-(3S)-
carboxilato de ter-butilamina

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (6H, d, J=6.3Hz), 0.97 (9H, s), 1.20-1.70 (3H, m), 1.70-1.98 (3H, m), 2.06-2.40 (2H, m), 2.90-3.25 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.4Hz), 4.15 (2H, t, J=6.4Hz), 4.25-5.20 (3H, m), 5.72-7.38 (12H, m), 7.50 (1H, s).

Ejemplo de referencia 1

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

(1) Se suspendió dihidrato de 3,5-diiodo-L-tirosina (25 g) en ácido clorhídrico concentrado (250 ml), y se agregaron sucesivamente 1,2-dimetoxietano (18 ml) y formalina al 37 % (20 ml). La mezcla se calentó a 75° C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron ácido clorhídrico concentrado (120 ml), 1,2-dimetoxietano (9 ml) y formalina al 37 % (10 ml), y la mezcla se agitó a 75° C durante 18 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con 1,2-dimetoxietano (20 ml) para obtener clorhidrato de ácido 7-

hidroxi-6,8-diiodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-
carboxílico (12,8 g).

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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 (12,8 g) obtenido en el punto anterior (1) se suspendió en etanol (500 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 15 horas. El etanol se evaporó a presión reducida, y se agregó acetato de etilo (300 ml). La mezcla se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para obtener 7-hidroxi-6,8-diiodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de etilo (11,11 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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) Se suspendió Pd-C al 10 % (350 mg) en metanol (60 ml), y se agregaron el compuesto (2,8 g) de (2) y trietilamina (2,0 ml). La mezcla se sometió a hidrogenación

362

catalítica a temperatura ambiente y 3,0 kgf/cm² durante 3 horas. El Pd-C se filtró y el metanol se evaporó a presión reducida. Se agregó acetato de etilo (100 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó (Na₂SO₄). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para obtener 7-hidroxí-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-(3S)-carboxilato de etilo (1,14 g).

IR v (Nujol) cm⁻¹; 1732, 1607, 1516.

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

(4) El compuesto (1,13 g) obtenido en el punto anterior (3) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregó di-ter-butildicarbonato (1,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se adicionó acetato de etilo (30 ml). La mezcla se lavó con salmuera saturada (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (1,51 g).

IR v (Nujol) cm⁻¹; 3260, 1736, 1671, 1615, 1506.

149

368

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.41 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 4.60-5.25 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 5.00-6.00 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 2

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

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

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 4.40 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 4.60-5.25 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 5.60-6.60 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 3

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

150

Se disolvió 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxilato de metilo (1,24 g) en cloruro de metileno (25 ml) y se agregó trietilamina (5,0 ml), seguido por adición por goteo de cloruro de ácido sórbico (2,1 ml) bajo enfriamiento con hielo. Esto 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). Se evaporó el cloruro de metileno 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 solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (3,0 ml) se agregó de a porciones a temperatura ambiente. Tras acidificar con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (0,65 g).

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.84 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.80-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.30-5.10 (2H, m), 5.30-5.60

330

(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).

Ejemplo de referencia 4

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

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

IR ν (neto) 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 (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).

181

371

Ejemplo de referencia 5

2-(5-metil-2-estiriloxazol-4-il)etanol

(1) Se suspendió β -metil L-aspartato (20 g) en cloruro de metileno (400 ml), y se agregó cloruro de cinnamoilo (18,14 g). Se agregó por goteo trietilamina (53 ml) a -5°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se extrajo cinco veces con agua (300 ml), y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada (300 ml) y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido (13,3 g) se disolvió en tolueno (100 ml). Se agregaron anhídrido acético (22,6 ml), N-metilmorfolina (21,1 ml) y 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se agitó a 65°C durante 5 horas. Se agregó hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso a la mezcla de reacción, se neutralizó y se separaron las dos capas. La capa de tolueno se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó (Na_2SO_4). El tolueno se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido (9,1 g) se disolvió en tolueno (90 ml). Se agregó oxicloruro de fósforo (9,2 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se

153

neutralizó con carbonato de potasio y se separaron las dos capas. La capa de tolueno se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó (Na_2SO_4). El tolueno se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener (5-metil-2-estiriloxazol-4-il)acetato de metilo (1,31 g).

IR ν (nato) cm^{-1} ; 1742, 1641.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 2.33 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.15-7.60 (6H, m).

(2) El compuesto (1,31 g) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en éter dietílico (25 ml), y se agregó hidruro aluminico de litio (0,23 g) de a porciones a 0°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se agregó agua (5 ml), se filtró un material insoluble y se separaron las dos capas. La capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada (15 ml) y se secó (Na_2SO_4). El éter dietílico se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (0,55 g).

154

333

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.61 (2H, d, J=6.0Hz), 3.20-3.50 (1H, br), 3.84 (2H, d, J=6.0Hz), 6.84 (1H, d, J=16.2Hz), 7.20-7.60 (6H, m).

Ejemplo de referencia 6

(5-metil-2-estiriloxazol-4-il)acetato de metilo

Se disolvieron cinnamamida (0,5 g) y 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo (0,71 g) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) y la mezcla se agitó 100° C durante 15 horas. Se agregó acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y luego con salmuera saturada (100 ml), y se secó (Na₂SO₄). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (0,1 g). IR y ¹H-NMR eran iguales que en el ejemplo de referencia 5(1).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en los ejemplos de referencia 5 y 6.

Ejemplo de referencia 7

2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etanol

155

374

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3350, 1664, 1654; 1641, 1534.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.95 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.80 (2H, m), 2.00-2.40 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.70-3.20 (1H, br), 3.86 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, dt, $J=6.6, 8.0\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 8

2-(5-metil-2-pentiloxazol-4-il)etanol

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3341, 1576.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.90 (3H, br-t), 1.20-1.50 (4H, m), 1.50-1.95 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.45-2.80 (4H, m), 3.09 (1H, br-s), 3.85 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 9

2-(2-ciclopentil-5-metiloxazol-4-il)etanol

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3341, 1572.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 1.40-2.30 (8H, m), 2.21 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.95-3.30 (1H, m), 3.36 (1H, br-s), 3.84 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

156

325

Ejemplo de referencia 10

2-(2-ciclohexil-5-metiloxazol-4-il)etanol

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3360, 1742, 1570, 1450.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$; 1.10-2.40 (11H, m), 2.21 (3H, s), 2.60-3.00 (1H, m), 2.61 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.09 (1H, br-s), 3.84 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 11

2-[5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etilmetansulfonato

Se disolvió 2-[5-metil-2-(1-penten-1-il)oxazol-4-il]etanol (1,03 g) en cloruro de metileno (10 ml), y se agregó trietilamina (1,03 ml). Se adicionó por goteo cloruro de metansulfonilo (0,41 ml) a 0° C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó acetato de etilo (100 ml), y la mezcla se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (100 ml) y luego con salmuera saturada (100 ml), y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,1 g).

157

326

196.

IR ν (neto) cm^{-1} ; 1654, 1643, 1551, 1534.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$; 0.90 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.80 (2H, m), 2.00-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.69 (1H, dt, $J=16.0, 6.6\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 12

2-(5-metil-2-estiril-1,3,4-tiazol-4-il)etilmetansulfonato

(1) Se disolvió cinnamamida (3,27 g) en tetrahidrofurano (33 ml), y se agregó reactivo de Lawesson (4,94 g). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 horas y se agregó 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo (6,97 g). La mezcla se mantuvo a reflujo durante otras 11 horas. El tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida y se agregó acetato de etilo (300 ml) al residuo obtenido. La mezcla se lavó con agua (200 ml) y luego con salmuera saturada (200 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 (5-metil-2-estiril-1,3,4-tiazol-4-il)acetato de metilo (2,9 g).

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1732, 1595, 1573, 1537.

158

377

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.41 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.15-7.60 (7H, m).

(2) El compuesto (2,85 g) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en tolueno (16,7 ml), y se agregó por goteo una solución de hidrato de diisobutilaluminio-tolueno 1,5 M (16,7 ml) a -10°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se agregó (5 ml). Se filtró un material indisoluble y se separaron las dos capas. La capa de tolueno se lavó con salmuera saturada (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). El tolueno se evaporó a presión reducida y el 2-(5-metil-2-estiriltiazol-4-il)etanol crudo obtenido (2,8 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml). Se adicionó trietilamina (1,89 ml), y se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (0,97 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (200 ml) y luego con salmuera saturada (100 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 el compuesto que figura en el título (1,1 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.42 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.57 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.00-7.65 (7H, m).

159

378

Ejemplo de referencia 11

2-[(1-feniletiliden)aminooxi]etanol

Se disolvieron acetofenonoxima (1,00 g) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahidropirano (3,09 g) en N,N-dimetilacetamida (30 ml), y se agregó carbonato de potasio (7,16 g). La mezcla se agitó a 80° C durante 19 horas. Luego de dejar enfriar, se agregó agua (100 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y luego con salmuera saturada (50 ml), y se secaron (Na₂SO₄). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener un aceite incoloro (2,01 g). El aceite obtenido (1,99 g) se disolvió en metanol (30 ml), y se agregó monohidrato de p-ácido toluensulfónico (1,73 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El metanol se evaporó a presión reducida y se adicionó solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y luego con salmuera saturada (50 ml), y se secaron

158

379

159

(Na₂SO₄). 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 (1,09 g).

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3700-3100, 1445, 1369, 1315, 1043, 762, 694, 559.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm); 2.27 (3H, s), 3.0-4.1 (2H, m), 4.2-4.5 (2H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.5-7.8 (2H, m).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 11.

Ejemplo de referencia 14

2-((1-feniletiliden)aminoxietil)metansulfonato

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1356, 1177, 1069, 1018, 924, 804, 764, 696, 529.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm); 2.26 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.3-4.7 (4H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.5-7.8 (2H, m).

Ejemplo de referencia 15

161

320

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

(1) Se disolvió tiofenol (1,90 ml) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se agregó de a porciones hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60 %, 740 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación de ello, se agregó por goteo una solución de 2-cloro-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (3,05 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua (50 ml) y luego con salmuera saturada (30 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-metil-2-fenilsulfaniltiazol-5-carboxilato de etilo (3,85 g).

IR ν (neto) cm^{-1} ; 1713, 1531.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.67 (3H, s), 4.24 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.40-7.80 (5H, m).

(2) El compuesto (3,85 g) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en tetrahidrofurano (80 ml), y se

162

381

161

agregó de a porciones hidruro aluminico de litio (630 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se agregaron agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml), y se filtró un material indisoluble. Se separaron las dos capas, 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 purificó por cromatografía en columna para obtener 4-metil-2-fenilsulfaniltiazol-5-metanol (3,25 g).

IR ν (neto) cm^{-1} : 3265, 1582, 1553.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.50 (1H, s), 4.65 (2H, s), 7.30-7.70 (5H, m).

(3) El compuesto (7,30 g) obtenido en el punto anterior (2) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml). Se agregó trietilamina (6,40 ml) y se adicionó por goteo cloruro de metansulfonilo (2,90 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua fría (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). Se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (100 ml). Se agregó cianuro de sodio (2,26 g) y 18-corona-6 (1,50 g) y la mezcla se agitó a 60° C

163

durante 2 horas. El acetonitrilo se evaporó a presión reducida y se agregó acetato de etilo (100 ml) al residuo obtenido. La mezcla se lavó dos veces con agua (50 ml) y luego con salmuera saturada (30 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-metil-2-fenilsulfaniltiazol-5-il)acetonitrilo (2,80 g).

IR v (neto) cm^{-1} ; 2254, 1582, 1555.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: 2.36 (3H, s), 3.68 (2H, s), 7.40-7.70 (5H, m).

(4) El compuesto (2,80 g) obtenido en el punto anterior (3) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (5,6 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 20 minutos. Se agregó metanol (120 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 hora. El metanol se evaporó a presión reducida y se agregó acetato de etilo (50 ml) al residuo obtenido. La mezcla se lavó con agua (50 ml), hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (30 ml) y luego con salmuera saturada (30 ml), y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para obtener (4-metil-2-fenilsulfaniltiazol-5-il)acetato de metilo (2,77 g).

383

163

IR ν (neto) cm^{-1} ; 1740.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$; 2.33 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.30-6.70 (5H, m).

(5) El compuesto (2,77 g) obtenido en el punto anterior (4) se disolvió en tetrahidrofurano (55 ml), y se agregó hidruro aluminico de litio (376 mg) de a porciones bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se adicionaron agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml), y se filtró un material insoluble. Se separaron las dos capas 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 2-(4-metil-2-fenilsulfaniltiazol-5-il)etanol (2,49 g).

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3302.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$; 1.60-2.00 (1H, br), 2.33 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.75 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.30-7.70 (5H, m).

165

(6) El compuesto (2,49 g) obtenido en el punto (5) anterior se disolvió en cloruro de metileno (25 ml), y se agregó trietilamina (2,0 ml). El cloruro de metansulfonilo (0,93 ml) se agregó por goteo, y luego de enfriar con hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (20 ml), hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml) y luego con 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 (1,82 g).

IR ν (neto) cm^{-1} ; 1582, 1551.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 2.34 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.26 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.30-7.80 (5H, m).

Ejemplo de referencia 16

2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)acetato de metilo

Se suspendió 5-metil-trans-2-hexanamida (5,7 g) en tolueno (35 ml) y se agregó 4-bromopropionilacetato de metilo (14,0 g). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 14

385

horas. Se agregó acetato de etilo (50 ml), y 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 obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (3,36 g).

IR v (neto) cm^{-1} : 2957, 2928, 2870, 1746, 1643, 1551.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.94 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.50-2.10 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.17 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, dt, $J=6.9\text{Hz}$, 16.0Hz).

Ejemplo de referencia 17

2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]acetato de metilo

(1) Se disolvió β -metil-L-aspartato (44,68 g) en agua (220 ml), y se agregó carbonato de sodio (42,54 g). Se agregó tetrahidrofurano (110 ml) y se adicionó por goteo cloruro de 5-metil-trans-2-hexenoilo (42,8 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se agregó agua (220 ml). La mezcla se lavó con acetato de etilo (110 ml), y la capa acuosa se ajustó a un valor de pH de 2 con

167

386

Ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada (150 ml cada uno), y se secó (Na_2SO_4). El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para obtener un aceite (59,7 g). El aceite obtenido se disolvió en tolueno (220 ml), y se agregaron anhídrido acético (60 ml), piridina (52 ml) y 4-dimetilaminopiridina (5,2 g). La mezcla se agitó a 65° C durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (300 ml) y ácido clorhídrico 1 M (500 ml). Se agregó agua (300 ml) a la capa de tolueno y la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio. Se separaron las dos capas, y la capa de tolueno se lavó con salmuera saturada (200 ml) y se secó (Na_2SO_4). El tolueno se evaporó a presión reducida y se agregó n-hexano al residuo obtenido. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener 3-(5-metil-trans-2-hexenoilamino)-4-oxo-pentanoato de metilo (27,42 g).

IR ν (nato) cm^{-1} ; 3329, 1747, 1720, 1666, 1626, 1531.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-2.00 (1H, m), 2.09 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 2.78, 3.06 (2H, ABq, $J=4.4, 17.2\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 4.70-4.95 (1H, m), 5.83 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.45-7.00 (1H, br), 6.88 (1H, dt, $J=7.2\text{Hz}, 15.1\text{Hz}$).

168

387

167

(2) El compuesto (0,8 g) obtenido en el punto anterior (1) se disolvió en tolueno (5,6 ml), y se agregó oxícloruro de fósforo (0,38 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 ml), y tras neutralizar con bicarbonato de sodio, se separaron las dos capas. La capa de tolueno se lavó con salmuera saturada (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). El tolueno se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (0,9 g).

IR y $^1\text{H-NMR}$ eran iguales a los del ejemplo de referencia 16.

Ejemplo de referencia 18

2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etanol

El compuesto (3,34 g) del ejemplo de referencia 16 se disolvió en tolueno (30 ml) y se agregó por goteo una solución de hidruro de diisobutilaluminio-tolueno 1,5 M (37,5 ml) a -70°C . La mezcla se agitó de -70°C a -40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se filtró un material indisoluble, después de lo

169

cual se separaron las dos capas. La capa de tolueno se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó (Na_2SO_4). El tolueno se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (1,75 g).

IR ν (nato) cm^{-1} ; 3346, 2957, 2926, 2870, 1661, 1641, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-2.10 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 2.71 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.81 (1H, br-s), 3.86 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, dt, $J=7.0, 16.0\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 19

2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etilmetansulfonato

El compuesto (1,73 g) del ejemplo de referencia 18 se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se agregó trietilamina (2,3 ml). El cloruro de metansulfonilo (0,77 ml) se agregó por goteo a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se adicionó cloruro de metileno (30 ml), se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (30 ml) y luego con salmuera saturada

(30 ml), y se secó (Na₂SO₄). Se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto que figura en el título (2,21 g).

IR ν (nato) cm^{-1} ; 2959, 2928, 2870, 1643, 1533.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 0.94 (6H, d, J=6.4Hz), 1.50-2.10 (1H, m), 2.12 (2H, t, J=7.0Hz), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.7Hz), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, J=6.6Hz), 6.15 (1H, d, J=15.8Hz), 6.62 (1H, dt, J=7.0, 15.8Hz).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 19.

Ejemplo de referencia 20

2-(2-(trans-2-ciclohexilvinil)-5-metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR ν (nato) cm^{-1} ; 2926, 2853, 1736, 1643, 1533.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 0.85-2.50 (11H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.6Hz), 2.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, J=6.6Hz), 6.11 (1H, d, J=16.1Hz), 6.46 (1H, dd, J=6.6, 16.1Hz).

Ejemplo de referencia 21

2-[2-(trans-1-hepten-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3628, 3420, 2959, 2930, 2860, 1738, 1643, 1576, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-1.10 (3H, m), 1.10-1.67 (4H, m), 2.04-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, dt, $J=16.0\text{Hz}$, 6.8Hz).

Ejemplo de referencia 22

2-[2-(5-metil-trans-2-hexen-1-il)5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3632, 3410, 2957, 2928, 2870, 1661, 1643, 1535.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.91 (6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.13-1.90 (3H, m), 2.00-2.22 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.20 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.62 (1H, dt, $J=15.7$, 6.2Hz).

391

Ejemplo de referencia 23

2-[5-metil-2-(1-metil-trans-1-buten-1-il)oxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2966, 2934, 2876, 1647, 1572, 1535.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.07 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.05-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.45 (1H, br-t).

Ejemplo de referencia 24

2-[5-metil-2-(1-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 3393, 2961, 2932, 2872, 1647, 1535.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.96 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.73 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.46 (1H, dt, $J=1.4, 7.0\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 25

173

392

2-(2-(trans-2-ciclopentilvinil)-5-metiloxazol-4-
il)etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2955, 2870, 1736, 1645, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.20-2.00 (8H, m), 2.26 (3H, s), 2.36-2.70 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=15.0, 7.5\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 26

2-(5-metil-2-(2-trans-(1-metilciclohexil)vinil)oxazol-4-
il)etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2928, 2853, 1645, 1531, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.06 (3H, s), 1.20-1.80 (10H, m), 2.20 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.95 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 27

174

393

173

2-(5-metil-2-(2-trans-(1-metilciclopentil)vinil)oxazol-4-
il)etilmetansulfonato

IR v (neto) cm^{-1} ; 2957, 2872, 1645, 1551, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.15 (3H, s), 1.40-1.90 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 28

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

IR v (neto) cm^{-1} ; 2922, 1651, 1576.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.43 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 29

2-(2-(3,3-dimetil-trans-1-buten-1-il)-5-metiloxazol-4-
il)etilmetansulfonato

175

394

174

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2962, 2907, 2869, 1660, 1645, 1532.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 30

2-(2-(4,4-dimetil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2957, 2907, 2868, 1661, 1643, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.95 (9H, s), 2.10 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.15 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, dt, $J=7.5, 16.0\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 31

2-(2-(3-etil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2963, 2928, 2876, 1643, 1578, 1551, 1533.

775

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.86 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.70 (4H, m), 1.70-2.20 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 32

2-(2-(3,3-dimetil-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} : 3034, 3005, 1643, 1545.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.83 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.06 (6H, s), 1.43 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 33

2-(5-metil-2-[(trans-2-tiofen-2-il)vinil]oxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} : 3628, 3420, 3107, 3020, 2924, 1734, 1636, 1547.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.95 (3H, s), 4.78 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=4.6, 3.2\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 34

2-(3-metil-2-fenilsulfaniloxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR v (neto) cm^{-1} ; 2928, 1507.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.90 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.30-7.73 (5H, m).

Ejemplo de referencia 35

2-[2-(3-metoxi-trans-1-propen-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etilmetansulfonato

IR v (neto) cm^{-1} ; 2930, 1354.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.39 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.30-6.80 (2H, m).

Ejemplo de referencia 362-(2-(5-fluoro-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2964, 2928, 2860, 1663, 1643, 1578, 1535.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.60-2.15 (2H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.49 (2H, dt, $J=5.8, 47.2\text{Hz}$), 6.21 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.63 (1H, dt, $J=16.0, 6.4\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 372-(2-(2-ciclohexilidenmetil)-5-metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.45-1.85 (6H, br), 2.10-2.45 (2H, br), 2.26 (3H, s), 2.65-3.00 (2H, br), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.93 (3H, s), 4.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 38

398

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

IR v (neto) cm^{-1} ; 2957, 2870, 1659, 1643, 1576, 1543,
1526.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.50-2.00 (4H, m), 2.27 (3H, s),
2.30-3.00 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.93 (3H, s),
4.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.10-6.25 (1H, m).

Ejemplo de referencia 39

2-(2-(5-ter-butilsulfanil-trans-1-penten-1-il)-5-
metiloxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR v (neto) cm^{-1} ; 2961, 2928, 2862, 1641, 1578, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.32 (9H, s), 1.55-1.95 (2H,
m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$),
2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
6.18 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, dt, $J=16.0, 6.4\text{Hz}$)

Ejemplo de referencia 40

2-(2-(5-dimetilamino-trans-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-
il)etilmetansulfonato

180

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2941, 2862, 2810, 2775, 1643, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.40-1.90 (2H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 2.22 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.63 (1H, dt, $J=16.1, 6.4\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 41

2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etilmetansulfonato

IR ν (neto) cm^{-1} ; 2959, 2930, 2872, 1661, 1597, 1549.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-2.00 (1H, m), 2.14 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.96 (3H, m), 2.96 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.48 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.21 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, dt, $J=16.0, 7.2\text{Hz}$), 7.40 (1H, 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 en plasma, usando kits de ensayo disponibles comercialmente (ensayo de glucosa CII WAKO y ensayo G de triglicéridos WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Los ratones se agruparon (5 ratones por grupo) en un grupo de control y un grupo de administración, de modo que la desviación promedio y estándar del peso corporal y los niveles de glucosa en plasma y de triglicéridos en plasma en cada grupo eran casi iguales. Los compuestos de ensayo (compuestos de los ejemplos 1, 2, 4, 8, 20, 22, 24, 27, 30, 33, 36, 37, 40, 45, 47, 52, 56, 58 y 64) 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. 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

Tabla 1

Compuesto de ensayo	Disminución (%) en el nivel de glucosa	Disminución (%) en el nivel de triglicéridos
Ejemplo 1	46,1	45,3
Ejemplo 2	40,3	40,5
Ejemplo 4	40,3	40,5
Ejemplo 8	57,2	71,1
Ejemplo 20	57,7	65,6
Ejemplo 22	45,3	51,4
Ejemplo 24	52,8	50,7
Ejemplo 27	53,4	36,5
Ejemplo 30	55,4	57,0
Ejemplo 33	58,2	68,3
Ejemplo 36	39,8	27,5
Ejemplo 37	53,2	50,1

Ejemplo 40	54,3	37,0
Ejemplo 45	38,7	32,6
Ejemplo 47	29,9	10,9
Ejemplo 52	26,6	19,1
Ejemplo 56	21,0	11,9
Ejemplo 58	25,1	23,2
Ejemplo 64	29,4	25,1

Ejemplo experimental 2

Usando ratones db/dh que muestran genéticamente altos niveles de glucosa en plasma, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y obesidad, se examinó la actividad farmacológica de los compuestos de ensayo de los ejemplos 1, 2 y 20.

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 comercialmente (ensayo de glucosa CII WAKO y ensayo G de triglicéridos WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Los ratones se agruparon (6 ratones por grupo) en un grupo de control y en un grupo de administración del compuesto de ensayo (compuestos de los ejemplos 1, 2 y 20) (3

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.

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

Resultados

Tabla 2

Compuesto de ensayo	Disminución (%)	Disminución (%) en
	en el nivel de glucosa	el nivel de triglicéridos

Ejemplo 1	21,3	62,7
Ejemplo 2	57,2	78,1
<u>Ejemplo 20</u>	<u>54,0</u>	<u>72,0</u>

Ejemplo experimental 3

Usando ratones ICR machos de 7 semanas de edad se examinó la toxicidad con una administración repetida.

Método de ensayo

Los ratones se agruparon (7 ratones por grupo) en un grupo de control y grupos de administración del compuesto de ensayo (compuestos de los ejemplos 2 y 20) (30 y 100 mg/kg/día), de modo que la desviación promedio y estándar del peso corporal de los ratones era casi la misma. 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 de 0,5 % se administró por vía oral al grupo de control. 24 horas posteriores a la administración final, se administró Evans blue (100 µg/ratón) de la vena de la cola, 5 minutos más tarde se extrajo sangre del plexo venoso orbital con anestesia. Usando sangre con EDTA, se midieron el valor de hematocrito y el recuento de eritrocitos. Usando el plasma, se midió la

concentración de Evans blue, a partir del cual se calculó el volumen plasmático. Se eliminaron el hígado y el corazón y se midió el peso bruto.

Resultados

No se hallaron diferencias significativas en el peso corporal, el valor de hematocrito, el recuento de eritrocitos, el volumen plasmático, el peso del hígado y el corazón de los grupos de administración del compuesto de ensayo (compuestos de los ejemplos 2 y 20) (30 y 100 mg/kg/día) de aquéllas del grupo de control.

Ejemplo experimental 4

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 de los ejemplos 2 y 20) (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

1 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. 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 (50 mg/kg) 24 horas después de la administración final y se extrajo sangre. Usando sangre con EDTA, se midieron el valor de hematocrito y el recuento de eritrocitos, y usando suero, AST (GOT) y ALT (GPT). Además, se eliminaron la grasa blanca alrededor del útero, y el hígado y el corazón, y se midieron los pesos brutos de los mismos.

Resultados

No se hallaron diferencias significativas en 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) de los grupos de administración del compuesto de ensayo (compuesto de los ejemplos 2 y 20) (30 y 100 mg/kg/día) de aquéllas del grupo de control.

Ejemplo experimental 5

407

La superior hidrosolubilidad del compuesto de la presente invención se confirmó determinando la solubilidad del compuesto en agua.

Método de ensayo

El compuesto de ensayo pulverizado (compuestos de los ejemplos 2, 20, 22, 24, 27, 30, 40 ó 65, 25 mg) se agregó a un buffer (1,0 ml, pH 7.0) y la mezcla se agitó a 25° C durante 1 hora y se pasó a través de un filtro de membrana. La concentración del compuesto de ensayo en el filtrado se midió por cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados se indican en la tabla 3.

Resultados

Tabla 3

Compuesto de ensayo	Solubilidad (mg/ml)
Ejemplo 2	10,0
Ejemplo 20	25 ó arriba
Ejemplo 22	25 ó arriba
Ejemplo 24	18,7
Ejemplo 27	25 ó arriba
Ejemplo 30	17,3
Ejemplo 40	18,7

189

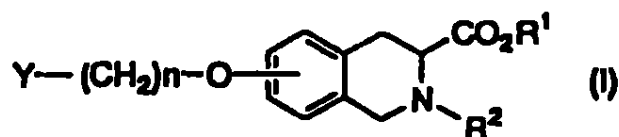
Aplicabilidad industrial

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

Esta aplicación se basa en la solicitud de patente N° 2001-161489 registrada en Japón, cuyos contenidos están incorporados en la presente por referencia.

Reivindicaciones

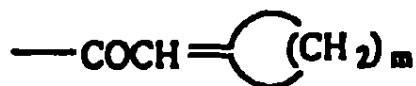
1. Un nuevo compuesto heterocíclico de la fórmula (I)



donde

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

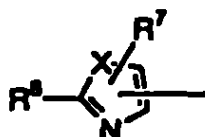
R^2 es un átomo de hidrógeno, $-\text{CO}-R^3$, donde R^3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, $-\text{CO}-\text{C}(R^4)-\text{C}(R^4)-R^5$, donde R^4 es opcionalmente el mismo que el otro R^4 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^5 es alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , arilo o un heterociclo aromático, $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-R^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-4} ,



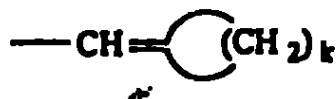
donde m es un número entero de 2 a 7, arilo, arilalquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-4}

opcionalmente sustituido por halógeno, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃.

Y es



donde R⁷ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R⁸ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, R¹⁰-C(R⁹)-C(R⁹)-, donde R⁹ es opcionalmente el mismo que el otro R⁹ y es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno, alquenilo C₂₋₆, arilo, un heterociclo aromático, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido por (R⁹)₂N-, donde R⁹ es opcionalmente el mismo que el otro R⁹ y es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R¹²-CO-N(R¹¹)-, donde R¹¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆ o arilo, R¹³-Z-, donde R¹³ es alquilo C₁₋₆ o arilo y Z es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o



donde k es un número entero de 2 a 7 y X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

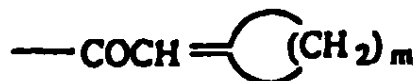
$R^{13}-C(R^{14})-N-O-$, donde R^{14} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{13} es arilo o un heterociclo aromático;

$Y-(CH_2)_n-O-$ está enlazado a la posición 6 ó 7 de un esqueleto de tetrahidroisoquinolina; y

n es un número entero de 1 a 4,

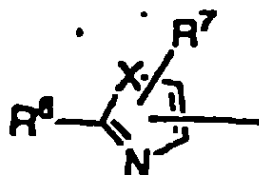
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la fórmula (I), R^1 es un arilalquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, alquenilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , o



donde m es un número entero de 2 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la fórmula (I), Y es



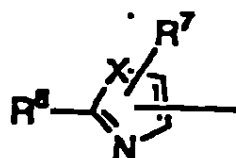
donde R^7 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^6 es alquiltio C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , $R^{10}-C(R^9)-C(R^9)-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^{10} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido por $(R^9)_2N-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o



donde k es un número entero de 2 a 7, y X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la fórmula (I), R^2 es un átomo de hidrógeno, $-CO-R^3$, donde R^3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, $-COC(R^4)-C(R^4)-R^3$, donde R^4 es opcionalmente el mismo que el otro R^4 y es un átomo de

hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^5 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-3} , arilo o heterociclo aromático, $-CO-C\equiv C-R^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-6} , o arilo, Y es



donde R^7 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^8 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $R^{10}-C(R^9)-C(R^9)-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^{10} es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-3} , arilo o heterociclo aromático, $R^{12}-CO-N(R^{11})-$, donde R^{11} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^{12} es alquilo C_{1-6} o arilo, o $R^{13}-Z-$, donde R^{13} es alquilo C_{1-4} o arilo y Z es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o $R^{15}-C(R^{14})-N-O-$, donde R^{14} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{15} es arilo o heterociclo aromático, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

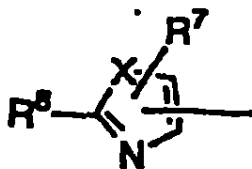
5. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con las reivindicaciones 2 ó 3, donde, en la fórmula (I), $Y-(CH_2)_n-O-$ está enlazado con la posición 7 del esqueleto de una tetrahidroisoquinolina y n es 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

L.

195

6. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 4, donde, en la fórmula (I), $Y-(CH_2)_n-O-$ está enlazado con la posición 7 del esqueleto de una tetrahidroisoquinolina y n es 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 6, donde, en la fórmula (I), Y es

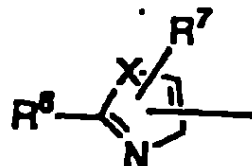


donde R^7 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R^8 es $R^{10}-C(R^9)-C(R^9)-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^{10} es alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{7-9} o arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 6, donde, en la fórmula (I), Y es

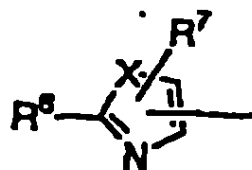
u/s

199



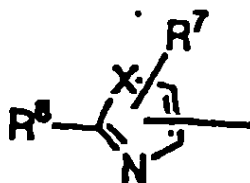
donde R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R² es R¹³-Z-, donde R¹³ es alquilo C₁₋₄ o arilo, y Z es un átomo de azufre, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 6, donde, en la fórmula (I), Y es



donde R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R² es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 5, donde, en la fórmula (I), Y es



L.

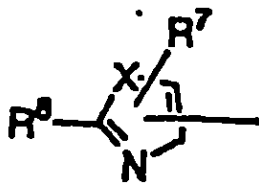
197

donde R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^2 es $R^{10}-C(R^9)-C(R^9)-$, donde R^9 es opcionalmente el mismo que el otro R^9 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{10} es cicloalquilo C_{3-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-CO-C(R^4)-C(R^4)-R^5$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno y R^5 es alquilo C_{1-4} , o alquenoilo C_{2-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

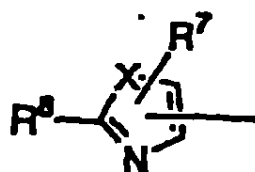
12. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-CO-C\equiv C-R^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 6, donde, en la fórmula (I), Y es



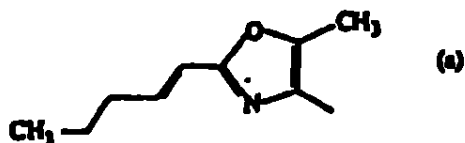
donde R^1 es alquilo C_{1-4} , R^2 es $R^{10}-C(R^3)-C(R^3)-$, donde R^3 es opcionalmente el mismo que el otro R^3 y es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{10} es alquilo C_{1-4} , y X es un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

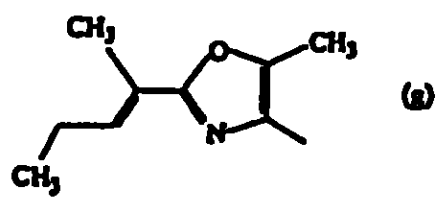
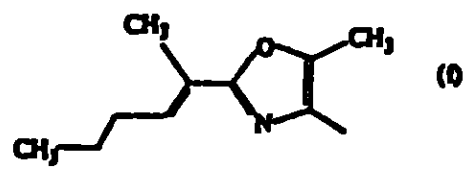
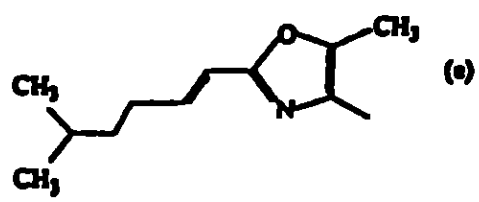
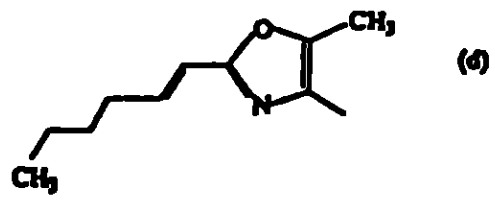
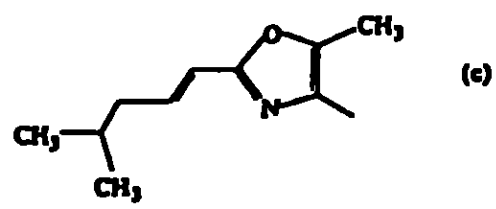
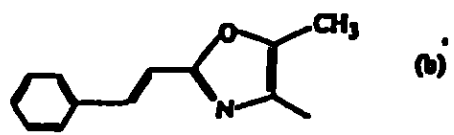
14. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 6, donde, en la fórmula (I), Y es

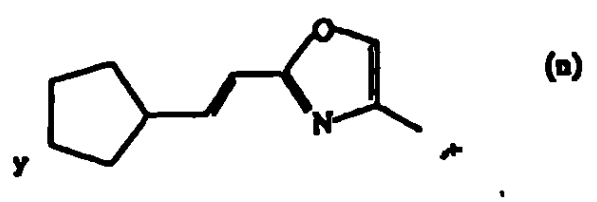
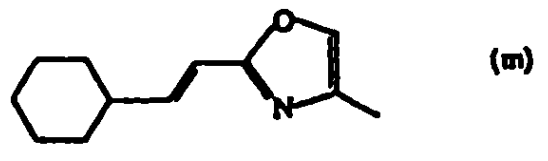
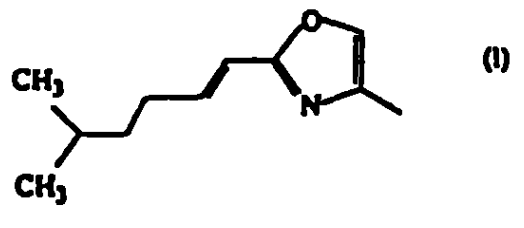
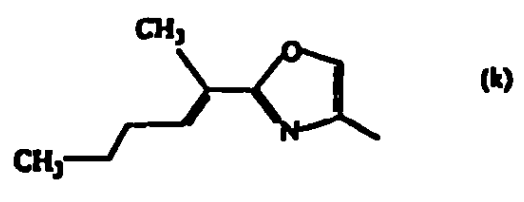
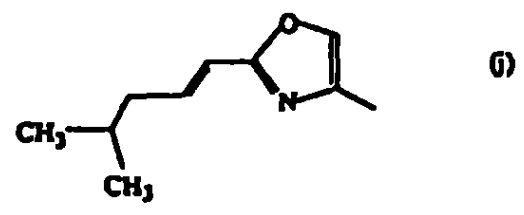
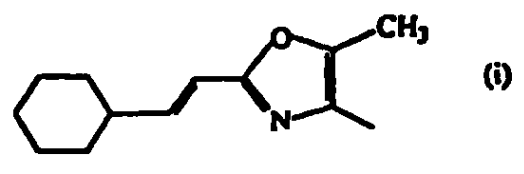
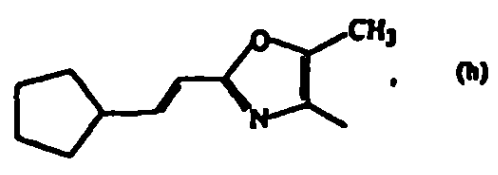


donde R^1 es alquilo C_{1-4} , R^2 es $R^{10}-C(R^3)-C(R^3)-$, donde R^3 es un átomo de hidrógeno y R^{10} es arilo, y X es un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con las reivindicaciones 4 ó 5, donde, en la fórmula (I), Y está seleccionado de los siguientes (a) a (n):







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (16):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

422

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

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

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

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

(16) Ácido 2-(2-heptenoil)-7-[2-(1-feniletilidenaminoxil)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (3):

204

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

(2) Ácido 2-(2-heptenol)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(3) Ácido 2-(2-hexinol)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (17):

(1) Ácido 2-(2,4-hexadienol)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 2-(2-heptenol)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(3) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(2-(1-hexen-1-il)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(4) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(5-metil-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(5) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(1-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(6) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(1-metil-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(7) Ácido 2-(2-hexenoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(8) Ácido 7-(2-(5-metil-2-(1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropionil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

425

(9) Ácido 7-(2'-(2-(4,4-dimetil-1-penten-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

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

(11) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(2-(1-metilciclohexan-1-il)vinil]oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(12) Ácido 7-(2-(2-(3,3-dimetil-1-buten-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

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

(14) Ácido 7-(2-(2-(2-ciclopentilvinil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

207

426

(15) Ácido 7-(2-(2-(2-ciclohexilvinil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(16) Ácido 2-(3-butenil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(17) Ácido 7-(2-(5-metil-2-(4-metil-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-2-(4-pentenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (8):

(1) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

202

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

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

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

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

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

(8) Ácido 2-(2-hexenoil)-7-(2-[5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (6):

(1) Ácido 7-(2-[5-metil-2-(trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il]etoxi)-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropionil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

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

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

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

(5) Ácido 7-(2-[2-(3,3-dimetil-trans-1-buten-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y

(6) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-{2-[2-(3-metoxi-trans-1-propen-1-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) son los siguientes (1) o (2):

(1) ácido 7-{2-[2-(trans-2-ciclopentilvinil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) ácido 7-{2-[2-(trans-2-ciclohexilvinil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) son los siguientes (1) o (2):

430

(1) Ácido 2-(3-butenil)-7-[2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(2) Ácido 7-[2-(5-metil-2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-2-(4-pentanil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes (1) a (9):

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

(2) Ácido 7-[2-[2-(trans-2-ciclopentilvinil)oxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(3) Ácido 7-[2-[2-(trans-2-ciclohexilvinil)oxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

712

(4) Ácido 2-(2-heptenoil)-7-[2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(5) Ácido 2-(2-hexenoil)-7-[2-(2-(4-metil-trans-1-penten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

(6) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(2-(trans-1-hexen-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

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

(8) Ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(2-(1-metil-trans-1-buten-1-il)oxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

431

212

432

24. Una composición farmacéutica que contiene el nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un agente farmacéutico que contiene el nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo agente está seleccionado del grupo que consiste en un agente hipoglucémico, un agente hipolipidémico, un mejorador de la resistencia a la insulina, un agente terapéutico de la diabetes, un agente terapéutico de complicaciones diabéticas, un mejorador de la tolerancia a la glucosa, un agente antiarterioesclerosis, un agente antiobesidad, un agente antiinflamatorio, un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR o un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

26. Un método para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, complicación diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, 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 PPAR o el síndrome X, que comprende la administración a un paciente

433

de una cantidad de eficacia farmacéutica del compuesto heterocíclico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

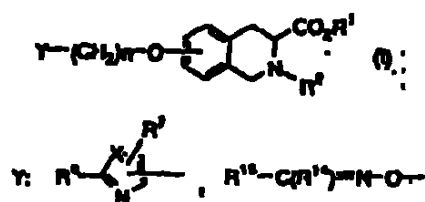
27. Uso de un nuevo compuesto heterocíclico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, complicación diabética, hiperlipidemia, arterioesclerosis, 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 PPAR o el síndrome X.

215
214

434

Resumen

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



donde R^1 es H o alquilo C_{1-6} , R^2 es H, $-CO-C(R^3)-C(R^4)-R^5$, donde R^3 es H o alquilo C_{1-6} , y R^4 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y similares, y otros, Y es el siguiente grupo, donde X es O o S, R^3 es el mismo que R^4 , R^5 es $R^6-C(R^7)-C(R^8)-$, donde R^7 es el mismo que R^4 , R^6 es C_{1-6} alquilo y similares, y otros, R^8 es el mismo que R^4 , y R^9 es arilo y similares, $Y-(CH_2)_n-O-$ está enlazado a la posición 6 ó 7 del esqueleto de la tetrahidroisoquinolina, 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 antiarterioesclerosis, agente antiobesidad, agente

216

antiinflamatorio, agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades mediadas por PVAR o agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.