

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 746**

51 Int. Cl.:

C07D 317/72 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2014 PCT/KR2014/003355**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14171762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014 E 14786040 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2987791**

54 Título: **Derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico, adecuado para prevenir y tratar enfermedades metabólicas**

30 Prioridad:

18.04.2013 KR 20130043100
16.04.2014 KR 20140045343

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2020

73 Titular/es:

HYUNDAI PHARM CO., LTD. (100.0%)
55 Jandari-gil, Pungse-myeon, Dongnam-gu
Cheonan-si, Chungcheongnam-do 330-911, KR

72 Inventor/es:

YANG, JIN;
KIM, JIN WOONG;
LEE, HAN KYU;
KIM, JAE HYUN;
SON, CHANG MO;
LEE, KYU HWAN;
CHOI, HYUNG-HO;
KIM, DAEHOON;
HA, TAE-YOUNG y
RHEE, JAEKEOL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 745 746 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico, adecuado para prevenir y tratar enfermedades metabólicas

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un novedoso derivado de ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico, un procedimiento de preparación del mismo, y una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas que comprende el mismo como un principio activo.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 La diabetes es una enfermedad grave que amenaza continuamente nuestra salud y al menos c y al menos cien millones de personas la han sufrido en el mundo. La diabetes puede clasificarse en dos categorías de síntomas clínicos, que son diabetes de tipo I y diabetes de tipo II. La diabetes de tipo I, informada como diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), está producida por la destrucción autoinmunitaria de las células beta pancreáticas que producen insulina, de tal manera que se requiere la administración regular de insulina exógena. La diabetes de tipo II, informada como diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), es resultado del defecto en la regulación del
15 azúcar en sangre. Por lo tanto, aquellas personas que tienen diabetes de tipo II muestran característicamente defectos en la secreción de insulina o resistencia a la insulina, sugiriendo que apenas tienen insulina secretada *in vivo* o no pueden utilizar la insulina eficazmente.

- 20 La diabetes se caracteriza por una alta concentración de glucosa en sangre y orina, por lo que esta enfermedad produce poliuria, en tercer lugar, hambre, y otros problemas relacionados con el metabolismo de los lípidos y las proteínas. La diabetes puede producir complicaciones potencialmente mortales tales como pérdida de visión, insuficiencia renal, e insuficiencia cardíaca. La diabetes es también un motivo de daño en la retina, y aumenta el riesgo de cataratas y glaucoma. La diabetes disminuye también la respuesta al dolor que se refiere a lesiones nerviosa en piernas y pies y puede ser un motivo de infección significativa.

- 25 Fármacos recientes para tratar la diabetes son insulina, secretagogos de la insulina, efectores que disminuyen la glucosa, activadores de receptores activados por el proliferador de los peroxisomas, etc. Sin embargo, procedimientos de tratamiento recientes tienen problemas de inducir niveles bajos de azúcar en sangre, aumentando el peso corporal, pérdida de reactividad al tratamiento farmacológico en el tiempo, causando problemas del tracto gastrointestinal y edema, etc. Por tanto, se han estado experimentando estudios para introducir un procedimiento de tratamiento más efectivo y eficaz. uno de estos intentos es usar es usar el receptor acoplado a la proteína G (GPCR).

- 30 Se ha identificado recientemente GPR40 como uno de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Se conoce como receptor I de ácido graso libre, que está expresado en exceso en células β en páncreas. La concentración del calcio intracelular está aumentada por dicho compuesto que activa GPR40 (FFAR1) y por consiguiente se promueve la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) (Current Drug Targets, 2008, 9, 899-910). Cuando el activador GPR40 se introdujo en un ratón normal o un ratón transgénico que es apto para tener diabetes y se llevó a cabo la
35 prueba de tolerancia a la glucosa, mostró una tolerancia a la glucosa aumentada. Los ratones tratados demostraron un aumento a corto plazo de la insulina en plasma sanguíneo. Se confirmó a partir del estudio sobre las funciones de GPR40 que el ácido graso libre que es el ligando de GPR40 estaba actuando en las células β pancreáticas, y como resultado las células β secretaron insulina dependientemente de la concentración de glucosa. Con respecto a los análisis con ratones GPR inactivados génicamente, se confirmó que GPR40 estaba implicado en la obesidad y la
40 diabetes (Can J Diabetes 2012, 36, 275-280). Por tanto, GPR40 se observa como una diana novedosa del estudio de la diabetes.

- 45 En el curso del estudio del activador GPR40, los presentes inventores confirmaron que un novedoso derivado de ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo tuvo actividad relacionada con GPR40, dando como resultado la confirmación de un excelente efecto *in vivo* tal como el aumento de la concentración de calcio intracelular y el efecto de disminuir la glucosa en sangre, que conduce a la finalización de la presente invención.

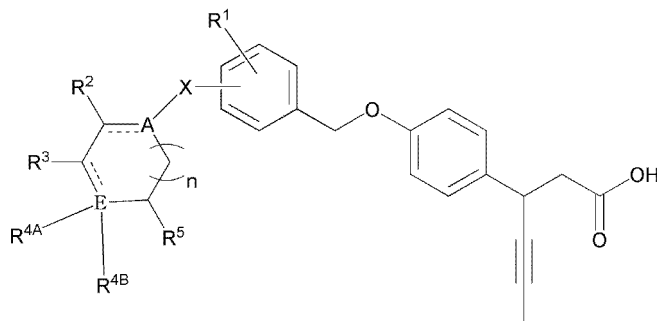
Sumario de la invención

- Es un objeto de la presente invención proporcionar u novedoso derivado de ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico, un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar el mencionado derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende el mencionado derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico como un principio activo para la prevención o tratamiento de la enfermedad metabólica.

Con el fin de conseguir los objetos anteriores, la presente invención proporciona el compuesto representado por la fórmula 1 siguiente, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

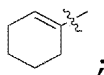
[Fórmula 1]



5 (En la fórmula 1,

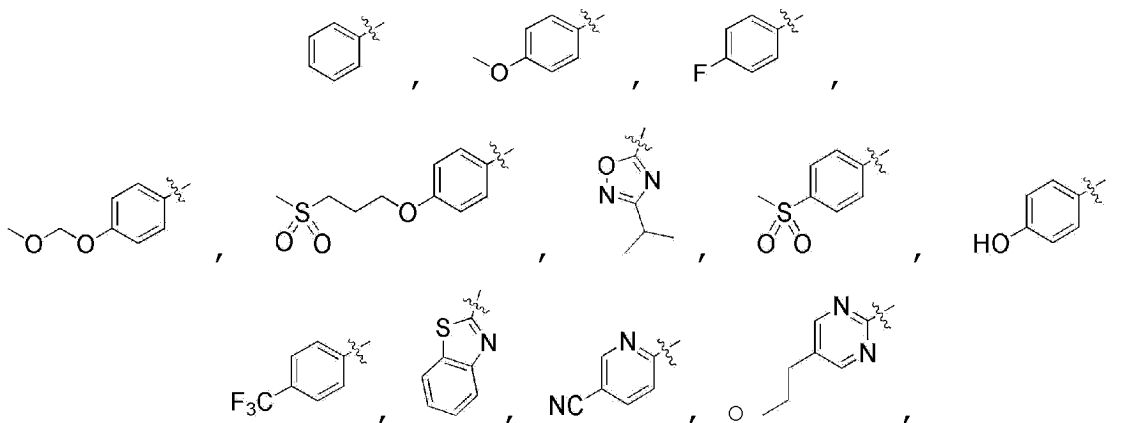
\equiv es un enlace simple o un doble enlace;
 A y E son independientemente C, o N; n es un entero de 0-1;
 X es un enlace simple, o un alqueno C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada;
 R¹ es -H, o

10



R², R³, y R⁵ son independientemente -H,
 en los que, R² y R³ puede formar fenilo;
 R^{4A} es -H, -OH, =O,

15



en los que, R³ y R^{4A} pueden formar fenilo junto con los átomos a los que están unidos, y en el que dicho fenilo puede estar sustituido por un metoxi;
 R^{4B} está ausente o puede formar

20



junto con R^{4A} y los átomos a los que se unen.

La invención proporciona también los siguientes compuestos:

25

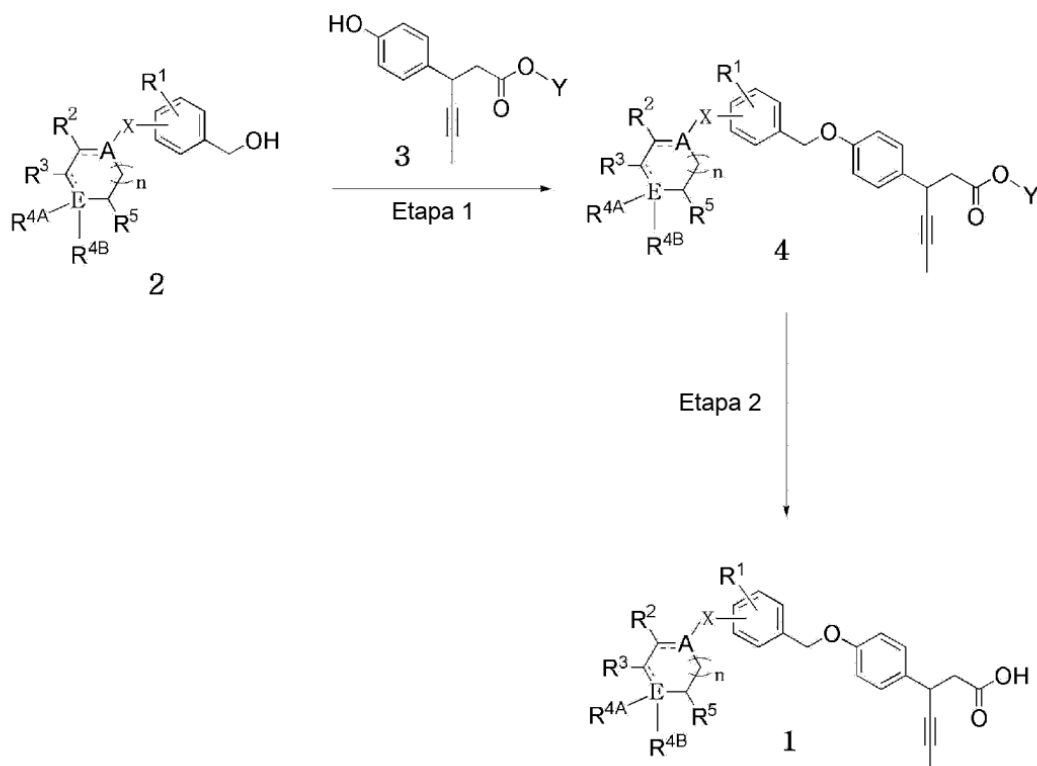
- (5) Ácido 3-(4-(3-(4-hidroxiciclohex-1-enil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
- (6) 3-(4-(3-(4-hidroxiciclohex-1-enil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
- (17) Ácido 3-(4-(4-((4-fenilpiperidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;

- (26) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-fenilpiperidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (30) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico; y
 (46) Ácido (3S)-3-(4-(4-((3-fenilpirrolidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico.

5 La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas que se muestran en la fórmula de reacción 1 siguiente:

preparar el compuesto representado por la fórmula 4 mediante la reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula 2 y el compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1); y
 preparar el compuesto representado por la fórmula 1 mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 4 preparado en la etapa 1) (etapa 2).

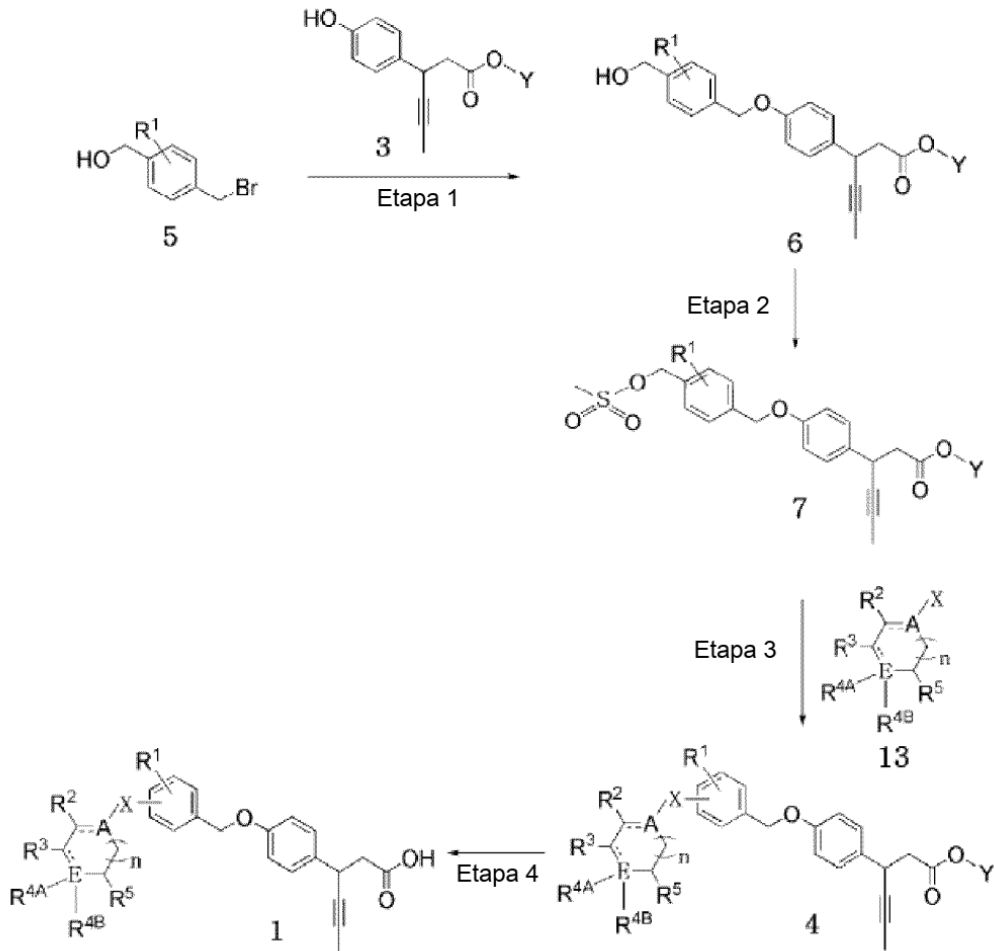
[Fórmula de reacción 1]



10 (En la fórmula de reacción 1, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, A, E, n, \equiv y X son como se ha definido en la fórmula 1; e Y es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado).

15 Además, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas que se muestran en la fórmula de reacción 3 siguiente;
 preparar el compuesto representado por la fórmula 6 mediante la reacción de acoplamiento del compuesto representado por la fórmula 5 y el compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 7 mediante la reacción del mesilato del compuesto representado por la fórmula 6 preparado en la etapa 1) (etapa 2);
 20 preparar el compuesto representado por la fórmula 4 sustituyendo el sitio del mesilato del compuesto representado por la fórmula 7 preparado en la etapa 2) con el compuesto representado por la fórmula 13 (etapa 3); y
 preparar el compuesto representado por la fórmula 1 mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 4 preparada en la etapa 3) (etapa 4).

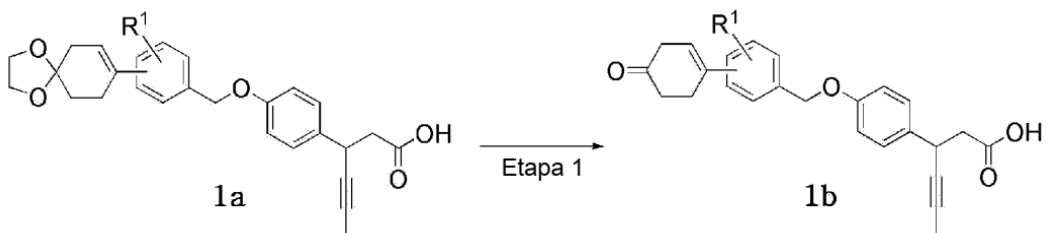
[Fórmula de reacción 3]



(En la fórmula de reacción 3, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , A, E, n, \equiv y X son como se ha definido en la fórmula 1; e Y es alquilo C_{1-10} lineal o ramificado).

- 5 La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que contiene la etapa de preparar el compuesto representado por la fórmula 1b mediante la reacción de apertura del anillo del compuesto representado por la fórmula 1a (etapa 1) como se muestra en la fórmula de reacción 4 siguiente.

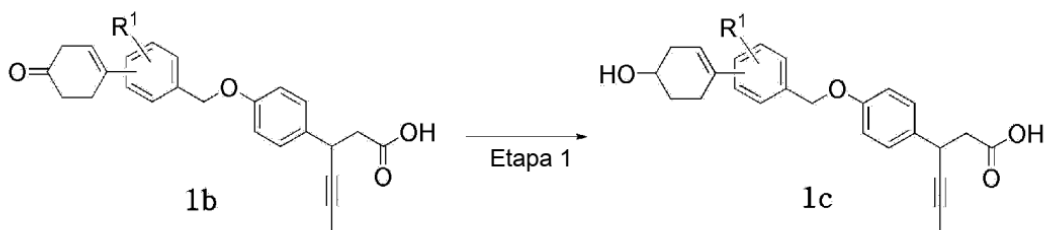
[Fórmula de reacción 4]



- 10 (En la fórmula de reacción 4, R^1 es como se ha definido en la fórmula 1; y los compuestos representados por la fórmula 1a y la fórmula 1b están incluidos en el compuesto representado por la fórmula 1).

La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 que contiene la etapa de preparar el compuesto representado por la fórmula 1c mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 1b (etapa 1) como se muestra en la fórmula de reacción 5 siguiente.

[Fórmula de reacción 5]



5 (En la fórmula de reacción 5, R¹ es como se ha definido en la fórmula 1; y los compuestos representados por la fórmula 1b y la fórmula 1c están incluidos en el compuesto representado por la fórmula 1).

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

10 **Efecto ventajoso**

El novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención tiene excelentes actividades de activación de la proteína GPR40 y promoción de la secreción de insulina de acuerdo con ello, pero no tiene toxicidad cuando se administra simultáneamente con otros fármacos. Es decir, el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención pueden administrarse simultáneamente con otros fármacos y pueden promover la activación de la proteína GPR40 significativamente, de tal manera que la composición que comprende el mismo como principio activo puede usarse eficazmente como una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.

20 **Breve descripción de los dibujos**

La solicitud de las realizaciones preferidas de la presente invención se entiende mejor con referencia a los dibujos acompañantes, en los que:

25 La Figura 1 es un gráfico que ilustra el modelo de activación de GPR40 de acuerdo con la concentración de los compuestos del Ejemplo 9, Ejemplo comparativo 1, y Ejemplo comparativo 3.

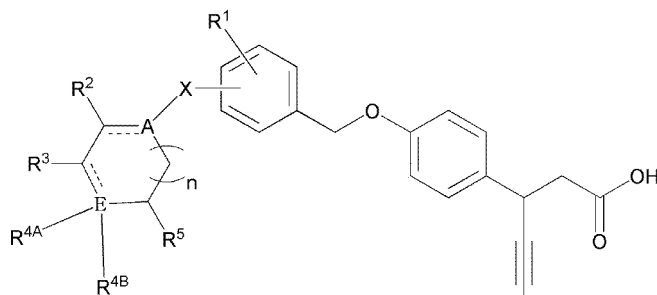
La Figura 2 es un gráfico que ilustra el contenido de GLP-1 en sangre en ratas SD (ratas Sprague Dawley) de acuerdo con la administración oral de los compuestos del Ejemplo 9 y el Ejemplo comparativo 1.

Descripción de las realizaciones preferidas

A partir de ahora en el presente documento, se describe con detalle la presente invención.

30 La presente invención proporciona el compuesto representado por la fórmula 1 siguiente, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula 1]



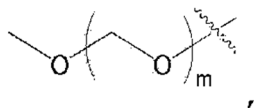
(En la fórmula 1,

R², R³, y R⁵ son independientemente -H, -OH, halógeno, alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, o alcoxi C₁₋₁₀ lineal o ramificado;

5 en los que, R² y R³ pueden formar cicloalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 5-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros junto con átomos que se conjugan con el mismo. El heterocicloalquilo de 5-10 miembros puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S, y el heteroarilo de 5-10 miembros puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S;

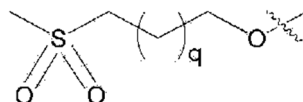
10 R^{4A} es -H, -OH, =O, arilo C₆₋₁₀ sin sustituir o sustituido, o heteroarilo de 5-10 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S,

En el mencionado arilo C₆₋₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros sustituido, uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, halógeno, nitrilo, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado sin sustituir o sustituido en el que uno o más halógenos están sustituidos, alcoxi C₁₋₅ lineal o ramificado sin sustituir o sustituido en el que uno o más halógenos están sustituidos, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado,



15

y



puede estar sustituido. En el que, m y q son independientemente enteros de 1-10,

En el mencionado heteroarilo de 5-10 miembros sin sustituir o sustituido, se puede fusionar fenilo;

20 En el que, R³ y R^{4A} pueden formar cicloalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 5-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros junto con átomos que se conjugan con el mismo. El heterocicloalquilo de 5-10 miembros puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S, y el heteroarilo de 5-10 miembros puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S;

25 en el mencionado cicloalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, el alcoxi C₁₋₅ lineal o ramificado puede estar sustituido;

R^{4B} está ausente o puede formar un heterociclo de 5-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S junto con los átomos que se conjugan al mismo y R^{4A}).

Preferentemente,

— es un enlace simple o un doble enlace;

30 A y E son independientemente C, N, u O;

n es un entero de 0-3;

X es un enlace simple, o un alquileo C₁₋₅ de cadena lineal o ramificada;

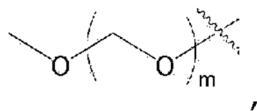
R¹ es -H, -OH, halógeno, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, alcoxi C₁₋₅ lineal o ramificado, cicloalquilo C₅₋₈, o cicloalqueno C₅₋₈;

35 R², R³, y R⁵ son independientemente -H, -OH, halógeno, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, o alcoxi C₁₋₅ lineal o ramificado; En el que, R² y R³ pueden formar cicloalquilo C₅₋₈, arilo C₆₋₈, heterocicloalquilo de 5-8 miembros o heteroarilo de 5-8 miembros junto con átomos que se conjugan con el mismo. El heterocicloalquilo de 5-8 miembros puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S, y el heteroarilo de 5-8 miembros puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S;

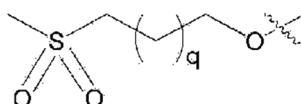
40 R^{4A} es -H, -OH, =O, arilo C₆₋₈ sin sustituir o sustituido, o heteroarilo de 5-8 miembros sin sustituir o sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S,

en el mencionado arilo C₆₋₈ y el heteroarilo de 5-8 miembros sustituido, uno o más sustituyentes seleccionados entre

el grupo que consiste en-OH, halógeno, nitrilo, alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado sin sustituir o sustituido en el que uno o más halógenos están sustituidos, alcoxi C₁₋₅ lineal o ramificado sin sustituir o sustituido en el que uno o más halógenos están sustituidos, alquilsulfonilo C₁₋₈ lineal o ramificado,



5 y



puede estar sustituido. En el que, m y q son independientemente enteros de 1-5,

En el mencionado heteroarilo de 5-8 miembros sin sustituir o sustituido, se puede fusionar fenilo;

10 En el que, R³ y R^{4A} pueden formar cicloalquilo C₅₋₈, arilo C₆₋₈, heterocicloalquilo de 5-8 miembros o heteroarilo de 5-8 miembros junto con átomos que se conjugan con el mismo. El heterocicloalquilo de 5-8 miembros puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S, y el heteroarilo de 5-8 miembros puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S;

15 en el mencionado cicloalquilo C₅₋₈, arilo C₆₋₈, heterocicloalquilo de 5-8 miembros, y heteroarilo de 5-8 miembros, el alcoxi C₁₋₅ lineal o ramificado puede estar sustituido;

— es un enlace simple o un doble enlace;

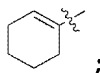
A y E son independientemente C, o N;

n es un entero de 0-1;

X es un enlace simple, o un alqueno C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada;

R¹ es -H, o

20

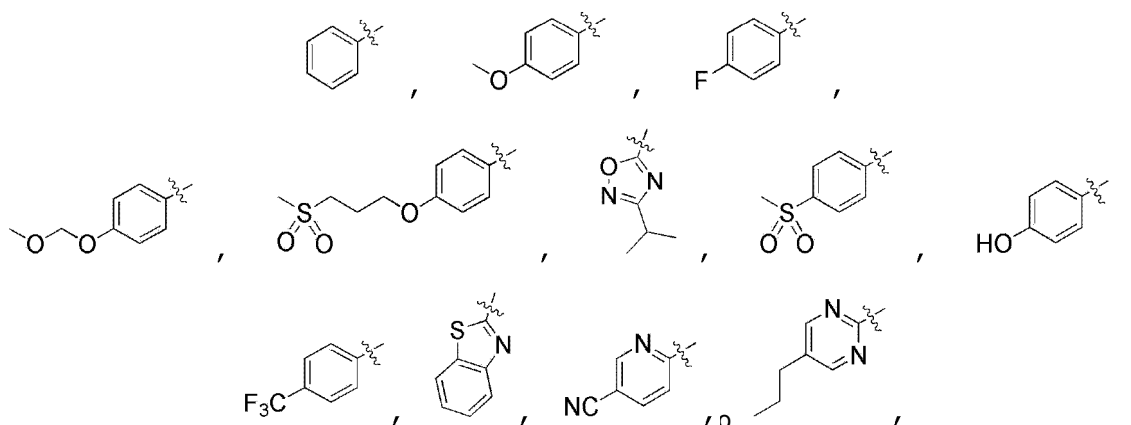


R², R³, y R⁵ son independientemente -H,

En el que, R² y R³ puede formar fenilo;

R^{4A} es -H, -OH, =O,

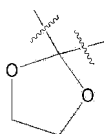
25



En el que, R³ y R^{4A} pueden formar fenilo junto con los átomos a los que están unidos, y en el que dicho fenilo puede estar sustituido por un metoxi;

R^{4B} está ausente o puede formar

30



junto con R^{4A} y los átomos a los que se unen.

El compuesto representado por la fórmula 1 puede ilustrarse por los siguientes compuestos.

- (1) Ácido 3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (2) 3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
 (3) Ácido 4-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (4) Ácido 3-(4-(3-(4-oxociclohex-1-enil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 5 (7) Ácido (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (8) Ácido (3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (9) (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
 (10) (3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato L-lisinato de L-lisina;
 (11) (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio;
 10 (12) Ácido 3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (13) Ácido 3-(4-(3-ciclohexenil-4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (14) Ácido 3-(4-(4-((4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (15) Ácido 3-(4-(4-((4-fenilpiperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 15 (16) Ácido 3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (18) Ácido 3-(4-(4-((4-fluorofenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (19) Ácido 3-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (20) Ácido 3-(4-(4-((4-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (21) Ácido (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (22) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 20 (23) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-fluorofenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (24) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de potasio;
 (25) Ácido (S)-3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (27) Ácido (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (28) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 25 (29) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(metoximatoxi)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (31) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (32) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(metilsulfonil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (33) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 30 (34) Ácido (3S)-3-(4-(4-(1-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (35) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (36) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (37) (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio;
 (38) (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
 35 (39) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (40) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-metoxifenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (41) (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio;
 (42) (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de potasio;
 (43) ácido (S)-3-(4-(4-((4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 40 (44) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-propilpirimidina-2-il)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (45) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-cianopiridin-2-il)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (47) (S)-3-(4-(3-(4-(4-metoxifenil)piperazina-1-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio;
 (48) Ácido (S)-3-(4-(4-(2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (49) Ácido (S)-3-(4-(4-(2-(isoindolina-2-il)etil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 45 (50) Ácido (S)-3-(4-(4-(2-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico; y
 (51) (S)-3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención proporciona también los siguientes compuestos:

- (5) Ácido 3-(4-(3-(4-hidroxiciclohex-1-enil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (6) 3-(4-(3-(4-hidroxiciclohex-1-enil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
 50 (17) Ácido 3-(4-(4-((4-fenilpiperidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (26) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-fenilpiperidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (30) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico; y
 (46) Ácido (3S)-3-(4-(4-((3-fenilpirrolidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;

Los compuestos de la presente invención se pueden usar como una forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en la que la sal es preferentemente una sal de adición de ácido formada por ácidos libres farmacéuticamente aceptables. La sal de adición de ácido en el presente documento puede obtenerse a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido fosforoso, y ácido fosforoso; ácidos orgánicos no tóxicos tales como monocarboxilato/dicarboxilato alifático, alcanoato sustituido con fenilo, hidroxialcanoato, alcandioato, ácido aromáticos, y ácidos sulfónicos alifáticos/aromáticos; o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido tartárico, y ácido fumárico. Las sales farmacéuticamente no tóxicas se ilustran por sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato,

5 formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maliato, butin-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, hidroxibutirato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato y mandelato.

10 La sal de adición de ácido de la presente invención pueden puede prepararse mediante el procedimiento convencional conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto de la invención se disuelve en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno, o acetonitrilo, al que se añade el ácido orgánico o inorgánico para inducir la precipitación. Después, el precipitado se filtra y seca para dar la sal. O el disolvente y el ácido en exceso se destilan a presión reducida, y se secan para dar la sal. O el precipitado se cristaliza en un disolvente orgánico para dar el mismo.

15 Puede prepararse una sal metálica farmacéuticamente aceptable usando una base. Se obtiene una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo mediante los siguientes procedimientos: disolver el compuesto en una sal de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo en exceso; filtrar la sal del compuesto no soluble; evaporar la solución restante y secando la misma. En este momento, la sal de metal alcalino se pre preferentemente en la forma farmacéuticamente adecuada de una sal de sodio, potasio, o calcio. Y la sal de plata correspondiente se prepara mediante la reacción de una sal de metal alcalino o una sal de un metal alcalinotérreo con una sal de plata adecuada (por ejemplo; nitrato de plata).

20 Se puede preparar también una sal farmacéuticamente aceptable usando el aminoácido en el que el grupo amino se une a un ácido orgánico, y en este momento, la sal de aminoácido se prepara preferentemente como dichos aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, fenilalanina, valina, lisina, y ácido glutámico, y es más preferentemente L-lisina.

La presente invención incluye no solo el compuesto representado por la fórmula 1 y los compuestos (5), (6), (17), (26), (30), y (4) sino también una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un isómero óptico de los mismos.

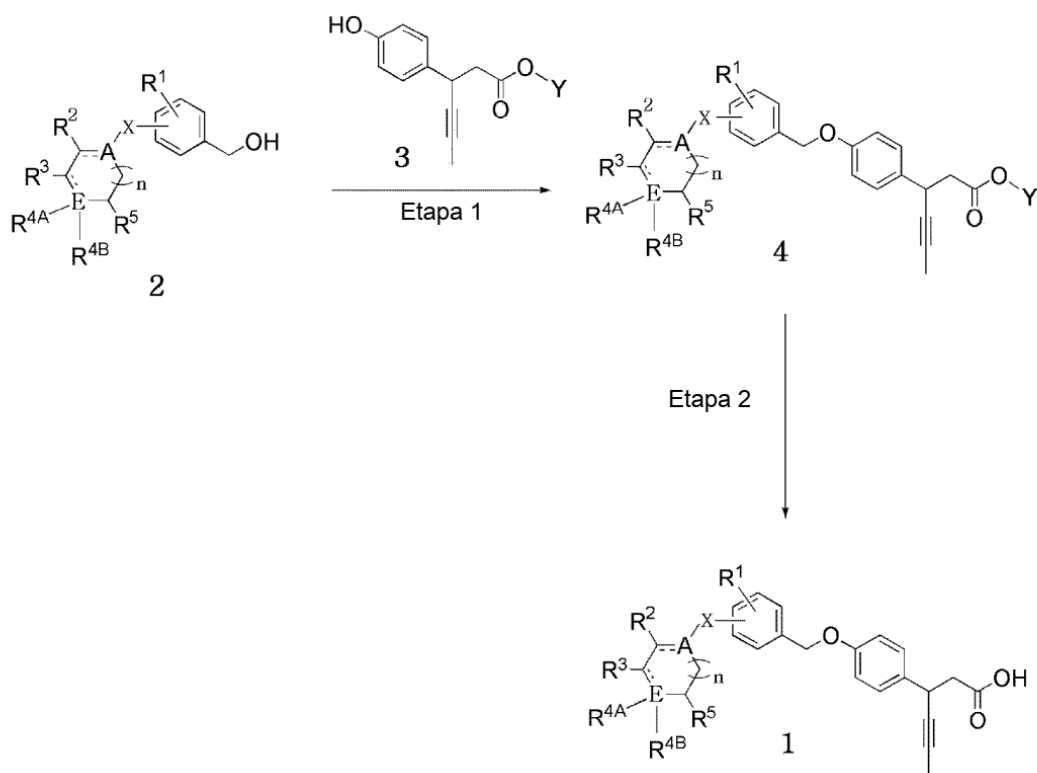
25 Además, la presente invención proporciona procedimientos para preparar el compuesto representado por la fórmula 1.

Procedimiento de preparación 1

El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede prepararse mediante el procedimiento que comprende las siguientes etapas, como se muestra en la fórmula de reacción 1 siguiente:

30 preparar el compuesto representado por la fórmula 4 mediante la reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula 2 y el compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1); y preparar el compuesto representado por la fórmula 1 mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 4 preparado en la etapa 1) (etapa 2).

[Fórmula de reacción 1]



(En la fórmula de reacción 1, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, A, E, n, --- y X son como se ha definido en la fórmula 1; e Y es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado).

- 5 A partir de ahora en el presente documento, se ilustra con más detalle el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, etapa por etapa.

En el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 1) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 4 induciendo la reacción de acoplamiento entre el compuesto representado por la fórmula 2 y el compuesto representado por la fórmula 3. Más precisamente, el compuesto representado por la fórmula 2, el compuesto representado por la fórmula 3, y trifenilfosfina se mezclaron, dando como resultado la solución mixta. Se añadió lentamente reactivo de azocarboxilato a la solución mixta a la temperatura de -5 °C ~ 10 °C, seguido por la inducción de la reacción de Mitsunobu para dar el compuesto representado por la fórmula 4.

En este momento, se puede seleccionar el reactivo de azodicarboxilato a partir del grupo que consiste en dietil azodicarboxilato (DEAD) y diisopropil azodicarboxilato (DIAD), y se selecciona preferentemente diisopropil azodicarboxilato (DIAD).

El disolvente de reacción en el presente documento se puede seleccionar entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno, y acetonitrilo, y se selecciona preferentemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferentemente 0 °C ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

En el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 2) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 induciendo la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 4 preparado en la etapa 1) en presencia de una base. Más precisamente, el compuesto representado por la fórmula 4 preparado en la etapa 1) se hace reaccionar con una base a temperatura ambiente, por lo que el grupo éster incluido en el compuesto representado por la fórmula 4 se reduce en el grupo carboxilo, dando como resultado la preparación del compuesto representado por la fórmula 1.

En este momento, la base se puede seleccionar entre el grupo que consiste en hidróxido potásico (KOH), hidróxido sódico (NaOH), e hidróxido de litio (LiOH), y se selecciona preferentemente hidróxido potásico (KOH).

El disolvente de reacción en el presente documento se puede seleccionar entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno, y acetonitrilo, y se selecciona preferentemente tetrahidrofurano.

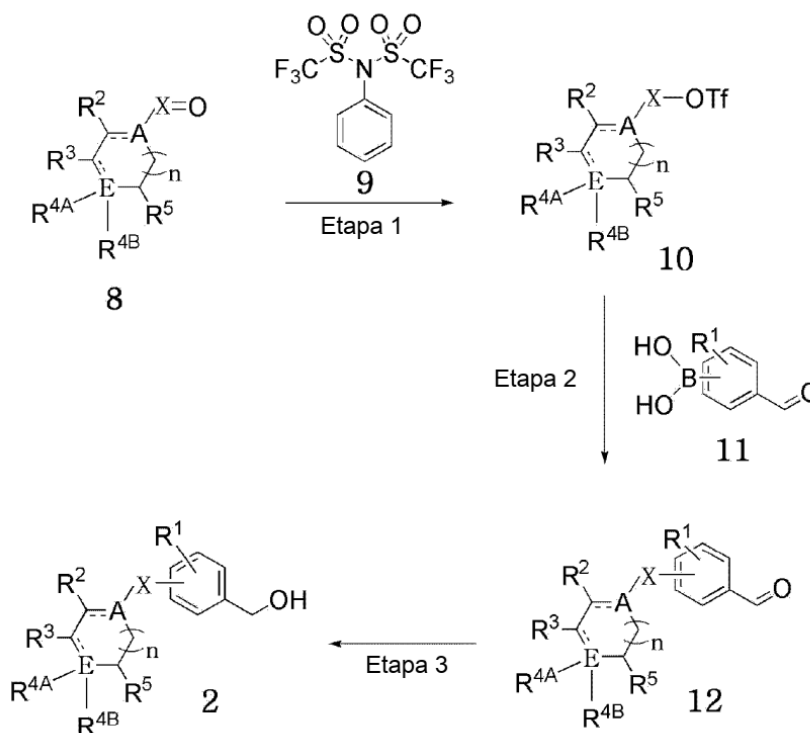
La temperatura de reacción es preferentemente 0 °C ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

5 **Preparación del material de partida (el compuesto representado por la fórmula 2)**

En la fórmula de reacción 1 de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula 2 puede prepararse mediante el procedimiento que comprende las siguientes etapas, como se muestra en la fórmula de reacción 2 siguiente:

- 10 preparar el compuesto representado por la fórmula 10 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 y el compuesto representado por la fórmula 9 (etapa 1);
preparar el compuesto representado por la fórmula 12 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 10 preparado en la etapa 1) y el compuesto representado por la fórmula 11 (etapa 2); y
preparar el compuesto representado por la fórmula 2 mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 12 preparado en la etapa 2) (etapa 3).

[Fórmula de reacción 2]



- 15 (En la fórmula de reacción 2, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, A, E, n, --- y X son como se ha definido en la fórmula 1; y -OTf es trifluorometanosulfonato).

A partir de ahora en el presente documento, se ilustra con más detalle el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 2 de la presente invención, etapa por etapa.

- 20 En el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 2 de la presente invención, la etapa 1) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 10 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 y el compuesto representado por la fórmula 9. Más precisamente, el compuesto representado por la fórmula 8 y el compuesto representado por la fórmula 9 se disolvieron en un disolvente orgánico at -80 °C ~ -70 °C, al cual se añadió lentamente el complejo metálico de bis(trimetilsilil)amida, seguido por agitación con aumento de la temperatura para dar el compuesto representado por la fórmula 10.
- 25

En este momento, el complejo metálico de bis(trimetilsilil)amida se puede seleccionar entre el grupo que consiste en bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, y bis(trimetilsilil)amida de sodio, y se selecciona preferentemente bis(trimetilsilil)amida de potasio.

El disolvente orgánico en el presente documento se puede seleccionar entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), dietiléter, difeniléter, diisopropiléter (DIPE), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (DCM), clorobenceno, tolueno, y benceno.

5 La temperatura de reacción es preferentemente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

10 En el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 2 de la presente invención, la etapa 2) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 12 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 10 preparado en la etapa 1) y el compuesto representado por la fórmula 11. Más precisamente, el compuesto representado por la fórmula 12 se prepara induciendo la reacción de acoplamiento de Suzuki entre el compuesto representado por la fórmula 10 preparado en la etapa 1) y el compuesto de boronato representado por la fórmula 11.

En este momento, el catalizador de paladio puede ser tetraquis(trifenilfosfina) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$), dicloruro de paladio (PdCl_2), o acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$), y se prefiere más tetraquis(trifenilfosfina) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$).

15 El disolvente orgánico en el presente documento se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), dietiléter, difeniléter, diisopropiléter (DIPE), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (DCM), clorobenceno, tolueno, y benceno, se selecciona preferentemente tolueno.

La temperatura de reacción es preferentemente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

20 En el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 2 de la presente invención, la etapa 3) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 2 induciendo la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 12 preparado en la etapa 2) en presencia de una base. Más precisamente, el compuesto representado por la fórmula 12 preparado en la etapa 2) se disuelve en un disolvente orgánico, al cual se añade una base. Después, el grupo aldehído incluido en el compuesto representado por la fórmula 12 se reduce en un grupo hidroxilo, dando como resultado el compuesto representado por la fórmula 2.

En este momento, el disolvente orgánico puede ser metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, o una solución mixta que comprende dos o más de aquellos disolventes, pero preferentemente, se usa en el presente documento el disolvente mixto de tetrahidrofurano:metanol (4:1).

30 La base en el presente documento puede ser borohidruro sódico (NaBH_3) o hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4), y se prefiere más el borohidruro sódico (NaBH_3).

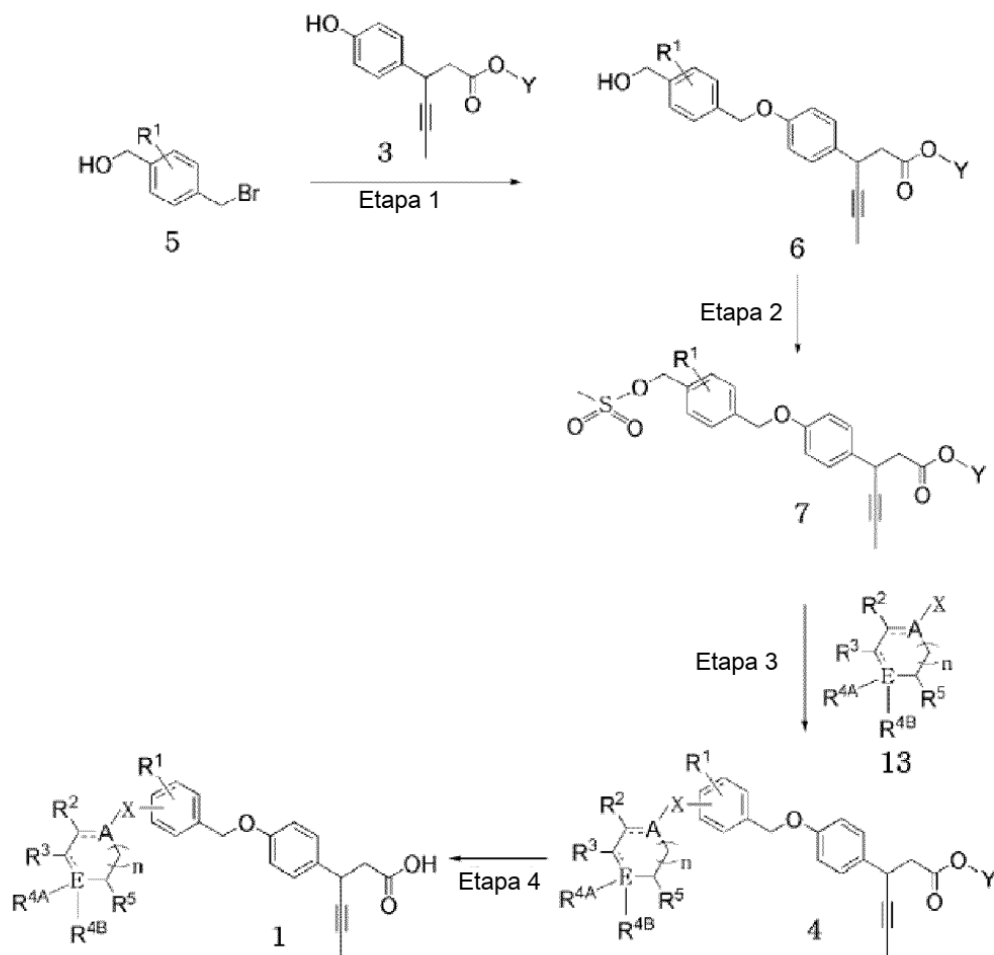
La temperatura de reacción es preferentemente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

Procedimiento de preparación 2

35 El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede prepararse mediante el procedimiento que comprende las siguientes etapas, como se muestra en la fórmula de reacción 3 siguiente:

40 preparar el compuesto representado por la fórmula 6 induciendo la reacción de acoplamiento entre el compuesto representado por la fórmula 5 y el compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1);
preparar el compuesto representado por la fórmula 7 induciendo la reacción del mesilato del compuesto representado por la fórmula 6 preparado en la etapa 1) (etapa 2);
preparar el compuesto representado por la fórmula 4 sustituyendo el sitio del mesilato del compuesto representado por la fórmula 7 con el compuesto representado por la fórmula 13 (etapa 3); y
preparar el compuesto representado por la fórmula 1 induciendo la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 4 preparado en la etapa 3) (etapa 4).

[Fórmula de reacción 3]



(En la fórmula de reacción 3,

R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, A, E, n, --- y X son como se ha definido en la fórmula 1; e Y es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado).

5 A partir de ahora en el presente documento, se ilustra con más detalle el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, etapa por etapa.

En el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 1) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 6 induciendo la reacción de acoplamiento entre el compuesto representado por la fórmula 5 y el compuesto representado por la fórmula 3.

10 El disolvente orgánico en el presente documento se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahydrofurano (THF), dietiléter, difeniléter, diisopropiléter (DIPE), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (DCM), clorobenceno, tolueno, y benceno, y se selecciona preferentemente dimetilformamida (DMF).

15 La base en el presente documento puede ser carbonato de cesio (Cs₂CO₃), borohidruro sódico (NaBH₃) o hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), y se prefiere más el carbonato de cesio (Cs₂CO₃).

La temperatura de reacción es preferentemente 0 °C ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

20 En el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 2) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 7 induciendo la reacción del mesilato del compuesto representado por la fórmula 6 preparado en la etapa 1) en un disolvente.

En este momento, la muestra utilizada para la reacción del mesilato puede ser cloruro de metano sulfonilo (MsCl).

El disolvente orgánico en el presente documento se selecciona entre el grupo que consiste en trietilamina (TEA), tetrahidrofurano (THF), dietiléter, difeniléter, diisopropiléter (DIPE), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (DCM), clorobenceno, tolueno, y benceno, y se selecciona preferentemente trietilamina (TEA).

La temperatura de reacción es preferentemente 0 °C ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

En el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 3) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 4 sustituyendo el sitio del mesilato del compuesto representado por la fórmula 7 preparado en la etapa 2) con el compuesto representado por la fórmula 13.

En este momento, el disolvente orgánico en el presente documento se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), dietiléter, difeniléter, diisopropiléter (DIPE), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (DCM), clorobenceno, tolueno, y benceno, y se selecciona preferentemente diclorometano (DCM).

La base en el presente documento puede ser carbonato de cesio (Cs₂CO₃), borohidruro sódico (NaBH₃) o hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), y se prefiere más el carbonato de cesio (Cs₂CO₃).

La temperatura de reacción es preferentemente 0 °C ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

En el procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención, la etapa 4) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 induciendo la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 4 preparado en la etapa 3) en presencia de una base. Más precisamente, el compuesto representado por la fórmula 4 preparado en la etapa 3) se hace reaccionar con una base a temperatura ambiente para reducir el grupo éster incluido en el compuesto representado por la fórmula 4 en el grupo carboxilo, dando como resultado la preparación del compuesto representado por la fórmula 1.

En este momento, la base en el presente documento puede ser hidróxido potásico (KOH), hidróxido sódico (NaOH), o hidróxido de litio (LiOH), y se prefiere más hidróxido potásico (KOH).

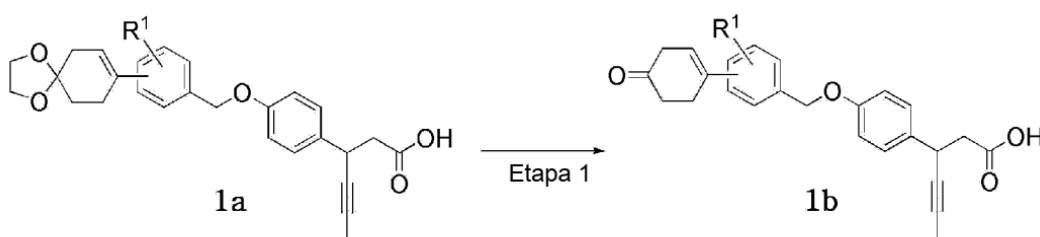
El disolvente de reacción en el presente documento puede ser tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno, o acetonitrilo, y se prefiere más tetrahidrofurano (THF).

La temperatura de reacción es preferentemente 0 °C ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

Procedimiento de preparación 3

El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede prepararse mediante el procedimiento que contiene la etapa de preparar el compuesto representado por la fórmula 1b mediante la reacción de apertura del anillo del compuesto representado por la fórmula 1a (etapa 1), como se muestra en la fórmula de reacción 4 siguiente.

[Fórmula de reacción 4]



(En la fórmula de reacción 4, R¹ es como se ha definido en la fórmula 1; y los compuestos representados por la fórmula 1a y la fórmula 1b están incluidos en el compuesto representado por la fórmula 1).

A partir de ahora en el presente documento, se describe con más detalle el procedimiento de preparación de la presente invención, etapa por etapa.

En el procedimiento de preparación, la etapa 1) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 1b

5 induciendo la reacción de apertura del anillo del compuesto representado por la fórmula 1a en presencia de un ácido. Más precisamente, el compuesto representado por la fórmula 1a incluido en el compuesto representado por la fórmula 1 siguió hasta la reacción de apertura del anillo en presencia de un ácido. Como resultado, el heterociclo del compuesto representado por la fórmula 1a está abierto para dar el compuesto representado por la fórmula 1b que contiene carbonilo.

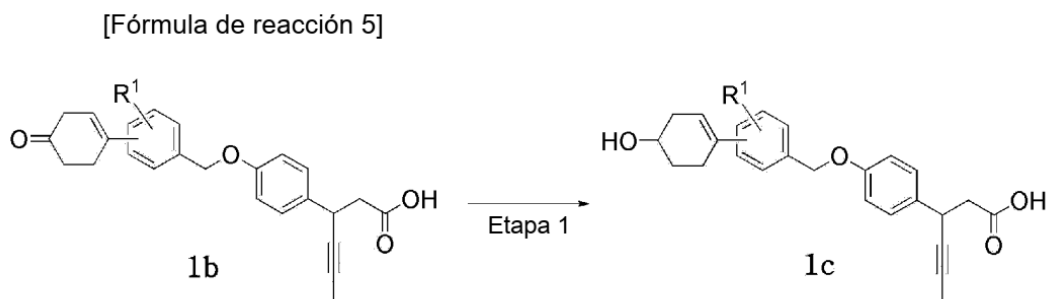
En este momento, el ácido en el presente documento puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, y se prefiere más el ácido clorhídrico.

El disolvente de reacción en el presente documento puede ser tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno, o acetonitrilo, y se prefiere más tetrahidrofurano (THF).

10 La temperatura de reacción es preferentemente 0 °C ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

Procedimiento de preparación 4

15 El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede prepararse mediante el procedimiento que contiene la etapa de preparación del compuesto representado por la fórmula 1c mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 1b (etapa 1), como se muestra en la fórmula de reacción 5 siguiente.



(En la fórmula de reacción 5, R¹ es como se ha definido en la fórmula 1; y los compuestos representados por la fórmula 1b y la fórmula 1c están incluidos en el compuesto representado por la fórmula 1).

20 A partir de ahora en el presente documento, se describe con más detalle el procedimiento de preparación de la presente invención, etapa por etapa.

25 En el procedimiento de preparación, la etapa 1) es para preparar el compuesto representado por la fórmula 1c induciendo la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 1b en presencia de una base. Más precisamente, el compuesto representado por la fórmula 1b, uno del compuesto representado por la fórmula 1 se reduce en presencia de una base. Es decir, un grupo carbonilo del compuesto representado por la fórmula 1b se reduce en un grupo hidroxilo, dando como resultado el compuesto representado por la fórmula 1c.

En este momento, la base en el presente documento puede ser borohidruro sódico (NaBH₃) o hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), y se prefiere más el borohidruro sódico (NaBH₃).

30 El disolvente de reacción en el presente documento puede ser tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno, o acetonitrilo, y se prefiere más tetrahidrofurano (THF).

La temperatura de reacción es preferentemente 0 °C ~ el punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción no están limitados, pero se prefiere una reacción de 0,5 ~ 10 horas.

35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, el isómero óptico de la misma, o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma como un principio activo para la prevención o tratamiento de las enfermedades metabólicas.

En este momento, la composición farmacéutica está funcionando de forma característica para activar la enzima GPR40.

40 GPR40 es el receptor acoplado a la proteína G (GPCR) expresado principalmente en células secretoras de insulina en el páncreas. El perfil de expresión de GPR40 tiene la capacidad de uso potencial para el tratamiento de diversas enfermedades metabólicas que incluyen obesidad y diabetes.

Por tanto, los inventores investigaron el modelo de activación del receptor de GPR40 de acuerdo con el compuesto

de la invención, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención. Como resultado, todos los compuestos experimentales de la presente invención podrían activar el receptor de GPR40 en un 50% (CE₅₀) a una concentración baja, sugiriendo que el efecto de activación de los compuestos de la presente invención era excelente (véanse los Ejemplos experimentales 1 y 2, y la Figura 1).

5 En relación con el metabolismo del fármaco del compuesto de la invención, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, los inventores evaluaron la velocidad de inhibición de la enzima CYP del mismo. Como resultado, se confirmó que todos los compuestos experimentales no producen toxicidad cuando se administran simultáneamente con otros fármacos independientemente de la concentración, sugiriendo que pueden administrarse simultáneamente con otros fármacos cuando se van a tratar complicaciones
10 (véase el Ejemplo experimental 3).

Los presentes inventores llevaron a cabo la prueba oral de la tolerancia a la glucosa con el compuesto de la invención, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención. Como resultado, todos los compuestos experimentales de la invención demostraron un efecto de disminución de la glucosa en sangre similar o más excelente que el del activador GPR40 convencional, sugiriendo que fueron todos excelentes en la activación de GPR40 *in vivo* (véanse los Ejemplos experimentales 4, 5, y 6).
15

Los presentes inventores investigaron también la tasa de aumento de GLP-1 en sangre de acuerdo con la administración oral del compuesto de la invención, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención. Como resultado, el compuesto del Ejemplo comparativo 1 no expresa un efecto de aumento de GLP-1 en sangre tras la administración, en comparación con el grupo tratado con glucosa (Veh.), mientras que el compuesto del Ejemplo 9 de la presente invención aumentó GLP-1 en sangre tras administrarse a ratas SD (véanse el Ejemplo experimental 7, y la Figura 2).
20

Por tanto, el compuesto de la presente invención no es solo excelente en la activación de la proteína GPR40 y en promover la secreción de insulina por lo tanto, sino que también se puede utilizar también con otros fármacos, de tal manera que la composición que comprende el compuesto de la invención es excelente en la activación de la proteína GPR40 *in vivo* como un principio activo que puede usarse eficazmente como una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.
25

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral y utilizarse en formas generales de formulaciones farmacéuticas. Es decir, el compuesto de la presente invención puede prepararse para la administración oral o parenteral mezclándolo con diluyentes o excipientes usados tales como cargas, expansores, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes y tensioactivos.
30

Las formulaciones sólidas para la administración oral son comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, y pastillas solubles, etc. Estas formulaciones sólidas se preparan mezclando el compuesto de la invención con uno o más excipientes adecuados tales como almidón, carbonato de calcio, sacarosa o lactosa, y gelatina, etc. Excepto para los excipientes simples, se pueden usar lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, etc. Las formulaciones líquidas para administraciones orales son suspensiones, soluciones, emulsiones y jarabes, y las formulaciones anteriormente mencionadas pueden contener diversos excipientes tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromas y conservantes además de diluyentes simples usados de forma general tales como agua y parafina líquida.
35

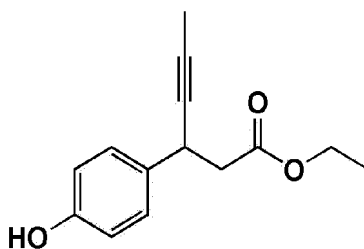
Las formulaciones para la administración parenteral son soluciones acuosas esterilizadas, excipientes insolubles en agua, suspensiones, emulsiones, preparaciones liofilizadas y supositorios. Los excipientes insolubles en agua y las suspensiones pueden contener, además del compuesto o los compuestos activos, propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal del tipo aceite de oliva, éster inyectable similar a etilolato, etc. Los supositorios pueden contener, además del compuesto o los compuestos activos, witepsol, macrogol, tween 61, manteca de cacao, mantequilla de laurina, glicerol, gelatina, etc.
40

la dosificación eficaz del compuesto de la presente invención puede ajustarse de acuerdo con la edad, el peso, y el género del paciente, la ruta de administración, las dolencias de la salud, la gravedad de la enfermedad, etc. En general, la dosificación es de 0,001 ~ 100 mg/kg/día, y preferentemente de 0,01 ~ 35 mg/kg/día. El compuesto de la presente invención puede administrarse en 0,07 ~ 7000 mg/día para un paciente adulto que pesa 70 kg, and más preferentemente en 0,7 ~ 2500 mg/día, que se puede administrar 1 ~ varias veces al día en un intervalo regular de acuerdo con el criterio de un médico o un farmacéutico.
45

Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas de la presente invención son ilustrativas como se muestra en los siguientes Ejemplos.
50

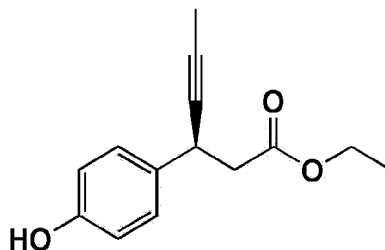
Sin embargo, se apreciará que los expertos en la técnica, en consideración a esta divulgación, pueden hacer modificaciones y mejoras comprendidas en el ámbito de la presente invención como se define en las reivindicaciones.
55

Ejemplo de preparación 1: Preparación de 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo



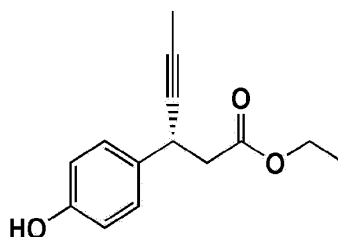
- 5 Ácido 3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (20,0 g) y etanol (200 ml) se cargaron en un matraz de 250 ml en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Se añadió ácido sulfúrico (9,6 ml) lentamente a lo anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo durante al menos 6 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (150 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (19,5 g, 85,7%).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25(2H, d), 6,78(2H, d), 4,95(1H, s), 4,14(2H, m), 4,04(1H, m), 2,68(2H, m), 1,84(3H, d), 1,29(3H, t).

Ejemplo de preparación 2: Preparación de (S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo



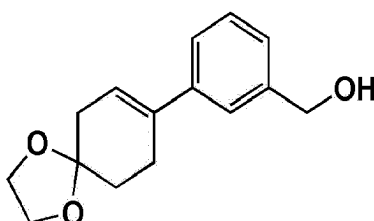
- 10 Ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (20,0 g) y etanol (200 ml) se cargaron en un matraz de 250 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Se añadió ácido sulfúrico (9,6 ml) lentamente a lo anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo durante al menos 6 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (150 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (21,2 g, 93,2 %).
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25(2H, d), 6,78(2H, d), 4,95(1H, s), 4,14(2H, m), 4,04(1H, m), 2,68(2H, m), 1,84(3H, d), 1,29(3H, t).

Ejemplo de preparación 3: Preparación de (R)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo



- 20 Ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (20,0 g) y etanol (200 ml) se cargaron en un matraz de 250 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Se añadió ácido sulfúrico (9,6 ml) lentamente a lo anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo durante al menos 6 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (150 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (20,6 g, 90,6 %).
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25(2H, d), 6,78(2H, d), 4,95(1H, s), 4,14(2H, m), 4,04(1H, m), 2,68(2H, m), 1,84(3H, d), 1,29(3H, t).

Ejemplo de preparación 4: Preparación de (3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)fenil)metanol



Etapa 1: Preparación de 1,4-dioxaespiro[4,5]des-7-en-8-il trifluorometanosulfonato

1.4-dioxaespiro[4.5]decano-8-ona (30,0 g) y tolueno (300 ml) se cargaron en un matraz de 1000 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, N-fenilo bis(trifluorometanosulfonamida) (64,3 g) se añadió a los anteriores. una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,7 M (257 ml) se añadió lentamente a los anteriores

5 by usando a embudo de decantación a -78 °C, seguido de agitación durante al menos 4 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (200 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (54,7 g, 98,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,68(1H, t), 4,01(4H, s), 2,55(2H, t), 2,42(2H, d), 1,92(2H, t).

10 Etapa 2: Preparación de 3-(1,4-dioxaespiro[4,5]des-7-en-8-il)benzaldehído

1.4-dioxaespiro[4.5]des-7-en-8-il trifluorometanosulfonato (54,70 g) y tolueno (300 ml) se cargaron en un matraz de 1000 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. se añadieron a los anteriores ácido 3-formilfenilborónico (28,7 g) y carbonato de cesio (156 g). La mezcla se enfrió a 0 °C, a la cual se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (11,09 g) lentamente. La mezcla se agitó durante al menos 3 horas con aumento de la

15 temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (200 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (45,9 g, 99 %).

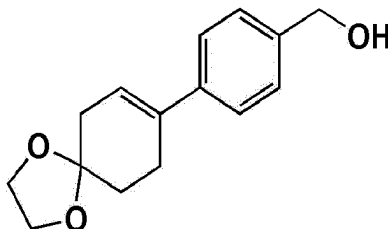
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,03(1H, s), 7,92(1H, s), 7,76(1H, d), 7,67(1H, d), 7,47(1H, t), 6,11(1H, s), 4,05(4H, s), 2,71(2H, t), 2,51(2H, s), 1,97(2H, t).

20 Etapa 3: Preparación de (3-(1,4-dioxaespiro[4,5]des-7-en-8-il)fenil)metanol

3-(1.4-dioxaespiro[4.5]des-7-en-8-il)benzaldehído (46,9 g), tetrahidrofurano (160 ml) y metanol (40 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. La mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió borohidruro de sodio (10,9 g) lentamente a lo anterior, seguido de agitación durante al menos 3 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua

25 destilada (150 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (37,8 g, 81,7 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34(1H, s), 7,25(3H, m), 6,01(1H, m), 4,69(2H, d), 4,04(4H, s), 2,68(2H, m), 2,48(2H, s), 1,94(2H, t), 1,80(1 H,t).

Ejemplo de preparación 5: Preparación de (4-(1,4-dioxaespiro[4,5]des-7-en-8-il)fenil)metanol

30

Etapa 1: Preparación de 4-(1,4-dioxaespiro[4,5]des-7-en-8-il)benzaldehído

1.4-dioxaespiro[4.5]des-7-en-8-il trifluorometanosulfonato (3,0 g) y tolueno (50 ml) se cargaron en un matraz de 250 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. se añadieron ácido 3-formilfenilo borónico (1,8 g) y carbonato de cesio (8,47 g) al anterior. La mezcla se enfrió a 0 °C, a la cual se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (601 mg) lentamente. La mezcla se agitó durante al menos 3 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (500 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el

35 compuesto objetivo (2,0 g, 78,7 %).

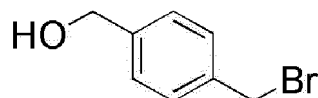
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,00(1H, s), 7,84(2H, d), 7,57(2H, d), 6,19(1H, s), 4,06(4H, s), 2,71(2H, t), 2,53(2H, s), 1,97(2H, t).

40

Etapa 2: Preparación de (4-(1,4-dioxaespiro[4,5]des-7-en-8-il)fenil)metanol

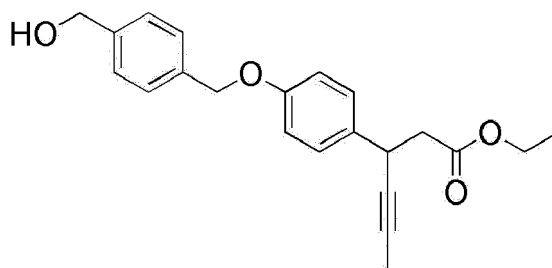
4-(1,4-dioxaespiro[4,5]des-7-en-8-il)benzaldehído (2,0 g), tetrahidrofurano (40 ml), y metanol (10 ml) se cargaron en un matraz de 250 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. La mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió borohidruro de sodio (619 mg) lentamente a lo anterior, seguido de agitación durante al menos 3 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (50 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (1,6 g, 52,9 %).

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40(2H, d), 7,32(2H, d), 6,01(1H, m), 4,70(2H, d), 4,13(4H, s), 2,68(2H, t), 2,49(2H, s), 1,93(2H, t), 1,60(1 H,t).

Ejemplo de preparación 6: Preparación de 3-(4-(4-((metilsulfonilo)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etiloEtapa 1: Preparación de (4-(bromometil)fenil)metanol

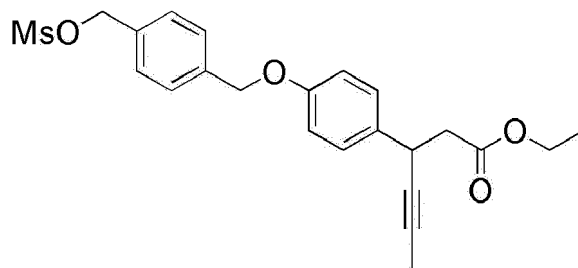
5 4-(bromometil)benzoato de metilo (5,0 g) y MC (20 ml) se cargaron en un matraz 1 l en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadieron 70 ml de DIBAL-H lentamente a lo anterior a -78°C , seguido de agitación durante 5 horas. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando MC. La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42(2H, d), 7,38(2H, d), 4,73(2H, s), 4,52(2H, m).

10 Etapa 2: Preparación de 3-(4-(4-(hidroximetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

15 4,0 g de 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo preparado en el Ejemplo de preparación 1 y 5,0 g de (4-(bromometil)fenil)metanol preparado en la etapa 1) se cargaron en un matraz de 500 ml que contenía 50 ml de DMF en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, 9,0 g de Cs_2CO_3 se cargaron en la anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 anhidro, y se concentró. Después, se llevó a cabo la cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto objetivo.

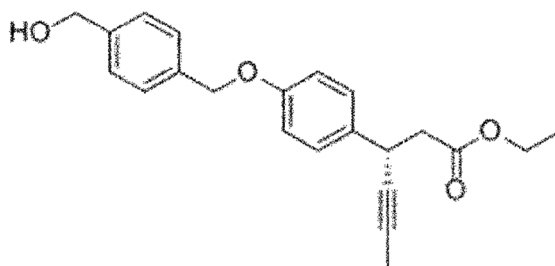
20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42(2H, d), 7,38(2H, d), 7,29(2H, d), 6,93(2H, d), 5,06(2H, s), 4,73(2H, d), 4,15(2H, m), 4,06(1H, m), 2,68(2H, m), 1,84(3H, s), 1,69(1H, m), 1,24(3H, m).

Etapa 3: Preparación de 3-(4-(4-((metilsulfonilo)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

25 3,0 g 3-(4-(4-(hidroximetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo obtenido en la etapa 2) se cargaron en un matraz de 500 ml que contenía 30 ml de MC en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, 4,0 ml de TEA se cargaron en el anterior a 0°C . 30 minutos después, 2,1 ml de MsCl se añadieron lentamente a lo anterior. Una hora después, cuando la reacción se completó, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando MC. La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,49(4H, m), 7,29(2H, d), 6,93(2H, d), 5,27(2H, s), 5,08(2H, s), 4,15(2H, m), 4,06(1H, m), 2,95(3H, s), 2,68(2H, m), 1,84(3H, s), 1,69(1H, m), 1,24(3H, m).

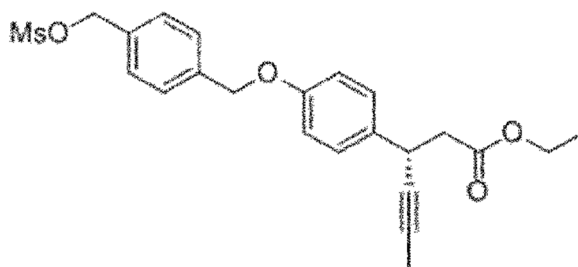
30 Ejemplo de preparación 7: Preparación de (S)-3-(4-(4-((metilsulfonilo)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etiloEtapa 1: Preparación de (S)-3-(4-(4-(hidroximetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se describe en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 6 excepto que se usó (S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo en lugar de 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42(2H, d), 7,38(2H, d), 7,29(2H, d), 6,93(2H, d), 5,06(2H, s), 4,73(2H, d), 4,15(2H, m), 4,06(1H, m), 2,68(2H, m), 1,84(3H, s), 1,69(1H, m), 1,24(3H, m).

Etapa 2: Preparación de (S)-3-(4-(4-((metilsulfonilo)metil)benzilo)fenil)hex-4-inoato de etilo

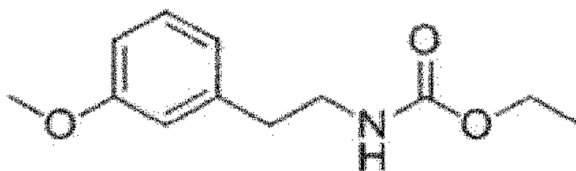


El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 3) del Ejemplo de preparación 6 excepto que se usó (S)-3-(4-(4-(hidroximetil)benzil)fenil)hex-4-inoato de etilo obtenido en la etapa 1) en lugar de 3-(4-(4-(hidroximetil)benzilo)fenil)hex-4-inoato de etilo.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49(4H, m), 7,29(2H, d), 6,93(2H, d), 5,27(2H, s), 5,08(2H, s), 4,15(2H, m), 4,06(1H, m), 2,95(3H, s), 2,68(2H, m), 1,84(3H, s), 1,69(1H, m), 1,24(3H, m).

Ejemplo de preparación 8: Preparación de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

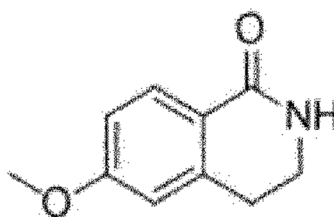
Etapa 1: Preparación de 3-metoxifenetilcarbamato de etilo



15 25 g de 2-(3-metoxifenil)etanoamina se cargaron en un matraz que contenía 300 ml de MC en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, 24,2 ml de TEA se cargaron en el anterior a 0 °C. 30 minutos después, 16,6 ml de cloroformiato de etilo se añadieron lentamente a lo anterior. Una hora después, cuando la reacción se completó, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando MC. La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25(1H, m), 6,79(3H, m), 4,70(1H, s), 4,13(2H, m), 3,81(3H, s), 3,46(2H, m), 2,80(2H, m), 1,25(3H, m).

Etapa 2: Preparación de 6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona

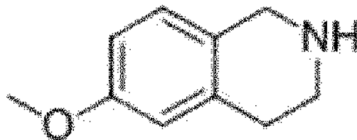


25 36 g de 3-metoxifenetilcarbamato de etilo obtenido en la etapa 1) and 120 g de ácido polifosfórico se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante al menos 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción al menos tres veces. La capa orgánica extraída

se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, y se concentró. Después, Se llevó a cabo la cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03(1H, d), 6,87(1H, d), 6,72(1H, s), 6,44(1H, s), 3,86(3H, s), 3,57(2H, m), 2,98(2H, m).

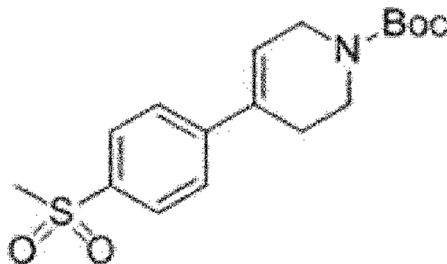
Etapa 3: Preparación de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



- 5 10 g de 6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona se cargaron en un matraz que contenía 150 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadieron 4,3 g de LAH lentamente a lo anterior a 0 °C. Después de inducir el reflujo de calor durante al menos 5 horas, cuando se completó la reacción, se añadió agua destilada lentamente, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera,
- 10 se secó con MgSO₄ anhidro, y se concentró. Después, se llevó a cabo la solidificación para dar el compuesto objetivo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,94(1H, d), 6,73(1H, d), 6,65(1H, s), 4,14(2H, s), 3,80(3H, s), 3,13(2H, m), 2,79(2H, m).

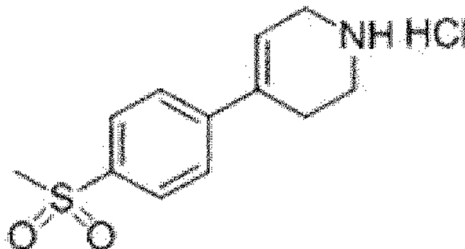
Ejemplo de preparación 9: Preparación de clorhidrato de 4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Etapa 1: Preparación de 4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 3,31 g de 4-(trifluorometilsulfonyloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo y 50 ml de tolueno se cargaron en un matraz de 1000 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de para disolverlos. A continuación, 2,0 g de ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico y 6,6 g de carbonato de cesio se añadieron al anterior. La mezcla se enfrió a 0 °C, a la cual se añadieron 1,16 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (11,09 g) lentamente. La mezcla se agitó durante al menos 3 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se secó a presión reducida. Después, Se llevó a cabo la cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto objetivo.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92(2H, d), 7,56(2H, d), 6,21(1H, s), 4,14(2H, d), 3,68(2H, m), 3,07(3H, s), 2,56(2H, s), 1,49(9H, s).

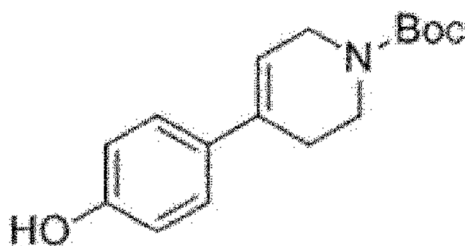
25 Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



- 1,4 g de 4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1) se disolvieron en 20 ml de MC, al cual se añadieron 10,4 ml de HCl 4 N. 5 horas después, cuando se completó la reacción, se añadió éter dietílico a la anterior. Después, se llevó a cabo la solidificación para dar el compuesto objetivo.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,92(2H, d), 7,56(2H, d), 6,21(1H, s), 4,14(2H, d), 3,68(2H, m), 3,07(3H, s), 2,56(2H, s).

Ejemplo de preparación 10: Preparación del clorhidrato de 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenol

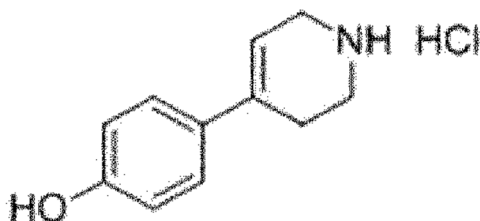
Etapa 1: Preparación 4-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se describe en la etapa 1) del Ejemplo de preparación 9 excepto que se usó el ácido 4-hidroxifenilborónico en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26(2H, d), 6,83(2H, d), 5,93(1H, s), 5,47(1H, s), 4,07(2H, s), 3,66(2H, m), 2,50(2H, s), 1,52(9H, s).

Etapa 2: Preparación del clorhidrato de 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenol



10 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 9 excepto que se usó el 4-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1) en lugar del 4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,26(2H, d), 6,83(2H, d), 5,93(1H, s), 5,47(1H, s), 4,07(2H, s), 3,66(2H, m), 2,50(2H, s).

Ejemplo de preparación 11: Preparación de clorhidrato de 4-(4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-(metiltio)propilo



15 25,4 g de 3-(metiltio)propano-1-ol se cargaron en un matraz de 500 ml que contenía 500 ml de MC en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadieron 44 ml de TEA al anterior a 0 °C. 30 minutos después, se añadieron 46 g de TsCl lentamente a lo anterior. Una hora después, cuando se completó la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando MC. La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81(2H, d), 7,38(2H, d), 4,16(2H, m), 2,53(2H, m), 2,47(3H, s), 2,05(3H, s), 1,94(2H, m).

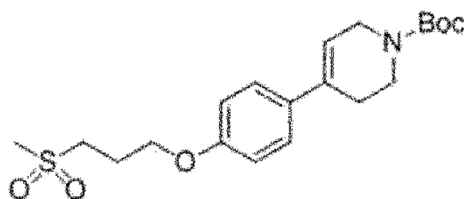
Etapa 2: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-(metilsulfonyl)propilo



25 62 g de 4-metilbencenosulfonato de 3-(metiltio)propilo obtenido en la etapa 1) se cargaron en THF/agua destilada (150/100 ml) en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, 310 g de oxona se añadieron al anterior. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto objetivo.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81(2H, d), 7,38(2H, d), 4,20(2H, m), 3,13(2H, m), 2,93(3H, s), 2,48(3H, s), 2,23(2H, m).

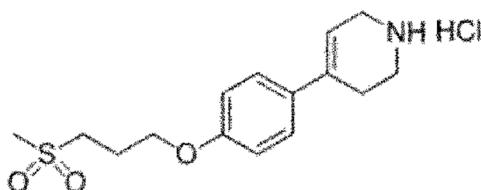
Etapa 3: Preparación 4-(4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 6 excepto que se usaron el 4-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 1) del Ejemplo de preparación 10 y el 4-metilbencenosulfonato de 3-(metilsulfonyl)propilo obtenido en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 10.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34(2H, d), 6,85(2H, d), 6,00(1H, s), 4,12(2H, s), 3,28(2H, m), 3,18(2H, s), 2,97(3H, s), 2,72(2H, m), 2,56(2H, m), 2,36(2H, m), 1,52(9H, s).

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de 4-(4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

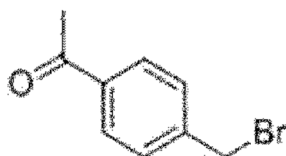


10 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 9 excepto que se usó el 4-(4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa 3) en lugar de 4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,34(2H, d), 6,85(2H, d), 6,00(1H, s), 4,12(2H, s), 3,28(2H, m), 3,18(2H, s), 2,97(3H, s), 2,72(2H, m), 2,56(2H, m), 2,36(2H, m).

15 Ejemplo de preparación 12: Preparación de (3S)-3-(4-(4-(1-bromoetil)benziloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

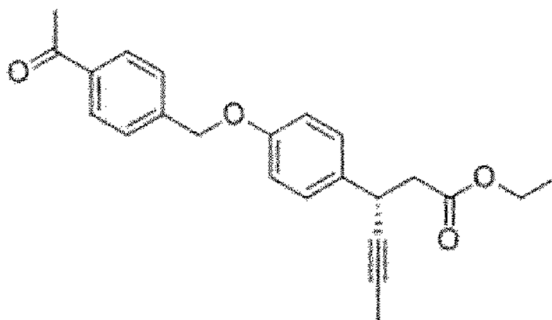
Etapa 1: Preparación de 1-(4-(bromometil)fenil)etanona



20 5,0 g de 1-p-tolietano se disolvieron en 100 ml de CCl₄ en un matraz en atmósfera de nitrógeno con agitación, al cual se añadieron 14,6 g de NBS y 6,7 g de AIBN a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante al menos 5 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando MC. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, y se concentró. Después, se llevó a cabo la cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto objetivo.

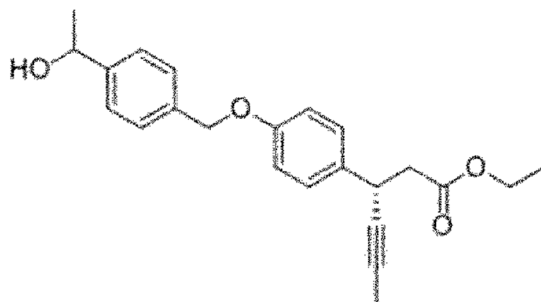
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95(2H, d), 7,50(2H, d), 4,52(2H, s), 2,62(3H, s).

Etapa 2: Preparación de (S)-3-(4-(4-acetilbenziloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo



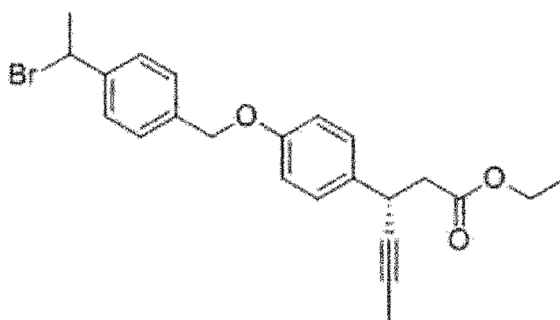
25 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 6 excepto que se usaron (S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 2 y 1-(4-(bromometil)fenil)etanona obtenida en la etapa 1).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99(2H, d), 7,53(2H, d), 7,31(2H, d), 6,92(2H, d), 5,13(2H, s), 4,15(2H, m), 4,09(1H, m), 2,75(2H, m), 2,64(3H, s), 1,84(3H, d), 1,24(3H, m).

Etapa 3: Preparación de (3S)-3-(4-(4-(1-hidroxietil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

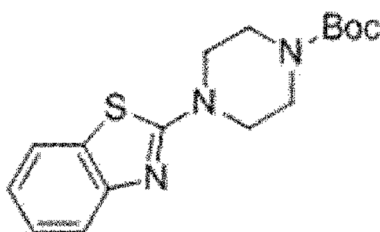
5 1,0 g de (S)-3-(4-(4-acetilbenciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo obtenido en la etapa 2) se disolvió en 50 ml de THF en un matraz con agitación en atmósfera de nitrógeno, al cual se añadieron 0,16 g de NaBH₄ a 0 °C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante al menos 2 horas, cuando se completó la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando EA. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02(2H, d), 7,57(2H, d), 7,36(2H, d), 6,99(2H, d), 5,21(2H, s), 4,23(2H, m), 4,17(1H, m), 3,81(1H, s), 2,75(2H, m), 2,64(3H, s), 1,84(3H, d), 1,24(3H, m).

10 Etapa 4: Preparación de (3S)-3-(4-(4-(1-bromoetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

15 0,76 g de (3S)-3-(4-(4-(1-hidroxietil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo obtenido en la etapa 3) se disolvieron en 50 ml de MC en un matraz con agitación en atmósfera de nitrógeno, al cual se añadieron 0,6 g de trifetilfosfina y 0,75 g de CBr₄ a 0 °C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante al menos 2 horas, cuando se completó la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando EA. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto objetivo.

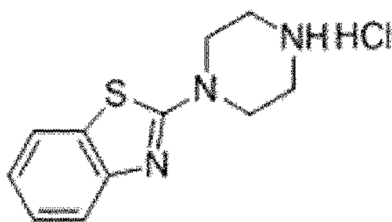
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02(2H, d), 7,57(2H, d), 7,36(2H, d), 6,99(2H, d), 5,21(2H, s), 4,23(2H, m), 4,17(1H, m), 3,92(1H, s), 2,85(2H, m), 2,44(3H, s), 1,86(3H, d), 1,27(3H, m).

Ejemplo de preparación 13: Preparación del clorhidrato de 2-(piperazina-1-il)benzo[d]tiazol20 Etapa 1: Preparación de 4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 2,0 g de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se disolvieron en AN/agua destilada (100/50 ml) en un matraz con agitación en atmósfera de nitrógeno, al cual se añadieron 2,1 ml de DIPEA a 0 °C. se añadieron 0,9 g de 2-clorobenzo[d]tiazol al anterior, seguido de reflujo de calor durante al menos 2 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando EA. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61(1H, d), 7,60(1H, d), 7,29(1H, m), 7,09(1H, m), 3,77(4H, m), 2,62(4H, m), 1,52(9H, s).

Etapa 2: Preparación del clorhidrato de 2-(piperazina-1-il)benzo[d]tiazol

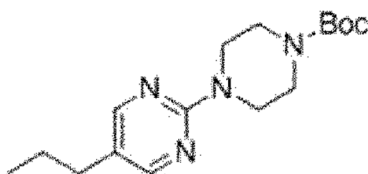


El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 9 excepto que se usó 4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la etapa 1) en lugar de 4-(4-(metilsulfonil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo.

5 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,61(1H, d), 7,60(1H, d), 7,29(1H, m), 7,09(1H, m), 3,77(4H, m), 2,62(4H, m).

Ejemplo de preparación 14: Preparación del clorhidrato de 2-(piperazina-1-il)-5-propilpirimidina

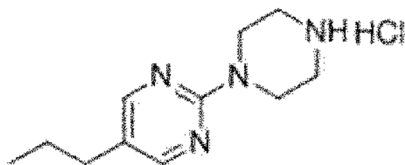
Etapas 1: Preparación de 4-(5-propilpirimidina-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 1) del Ejemplo de preparación 13 excepto que se usó 2-cloro-5-propilpirimidina en lugar de 2-clorobenzo[d]tiazol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,19(2H, s), 3,77(4H, m), 2,62(4H, m), 2,41(2H, m), 1,61(2H, m), 1,52(9H, s), 0,96(3H, m).

Etapas 2: Preparación del clorhidrato de 2-(piperazina-1-il)-5-propilpirimidina

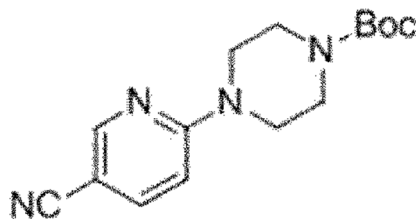


15 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 9 excepto que se usó 4-(5-propilpirimidina-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la etapa 1) en lugar de 4-(4-(metilsulfonil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 8,19(2H, s), 3,77(4H, m), 2,62(4H, m), 2,41(2H, m), 1,61(2H, m), 0,96(3H, m).

Ejemplo de preparación 15: Preparación del clorhidrato de 6-(piperazina-1-il)nicotinonitrilo

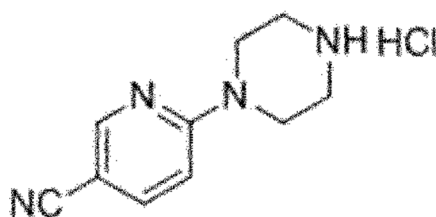
20 Etapas 1: Preparación de 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 1) del Ejemplo de preparación 13 excepto que se usó 6-cloronicotinonitrilo en lugar de 2-clorobenzo[d]tiazol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41(1H, s), 7,61(1H, d), 6,59(1H, d), 3,77(4H, m), 2,62(4H, m), 1,52(9H, s).

25 Etapas 2: Preparación del clorhidrato de 6-(piperazina-1-il)nicotinonitrilo

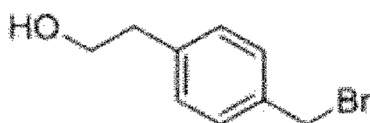


El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 9 excepto que se usó 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la etapa 1) en lugar de 4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo.

5 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 8,41(1H, s), 7,61(1H, d), 6,59(1H, d), 3,77(4H, m), 2,62(4H, m).

Ejemplo de preparación 16: Preparación de (S)-3-(4-(4-(2-(metilsulfonyloxi)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

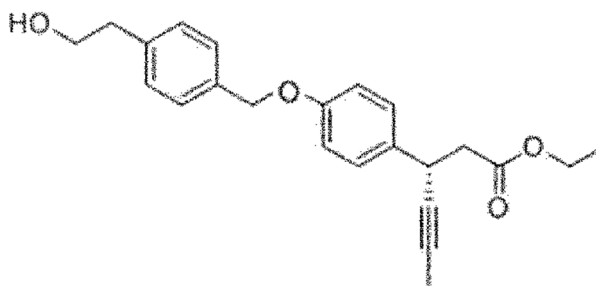
Etapas 1: Preparación de 2-(4-(bromometil)fenil)etanol



10 5 g de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético se disolvieron en 100 ml de THF en un matraz con agitación en atmósfera de nitrógeno, al cual se añadieron 70 ml de solución de borano-THF lentamente a 0 °C. Después de agitar la mezcla durante 2 horas, cuando se completó la reacción, la temperatura disminuyó a 0 °C y se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando EA. La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

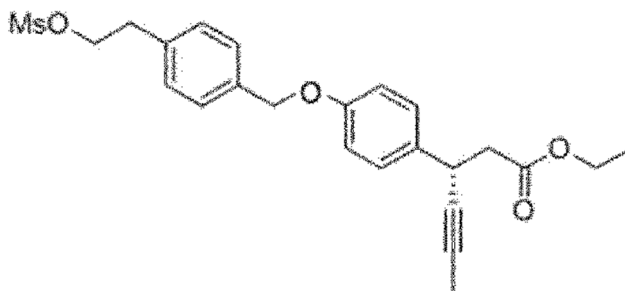
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,7(2H, d), 7,24(2H, d), 4,51(2H, s), 3,89(2H, m), 2,89(2H, m).

15 Etapas 2: Preparación de (S)-3-(4-(4-(2-hidroxietil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo



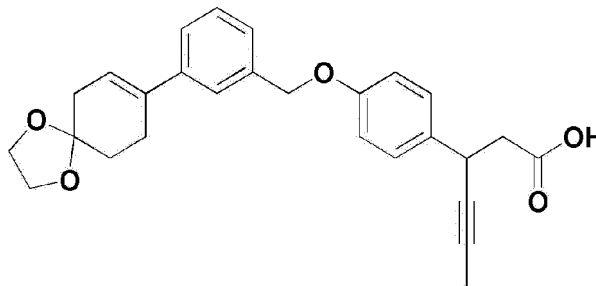
20 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 2) del Ejemplo de preparación 6 excepto que se usó 2-(4-(bromometil)fenil)etanol obtenido en la etapa 1) en lugar de (4-(bromometil)fenil)metanol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40(2H, d), 7,30(2H, d), 7,27(2H, d), 6,95(2H, d), 5,04(2H, s), 4,18(2H, m), 4,11(1H, m), 3,89(2H, m), 2,91(2H, m), 2,71(2H, m), 1,84(3H, s), 1,38(1H, m), 1,25(3H, m).

Etapas 3: Preparación de (S)-3-(4-(4-(2-(metilsulfonyloxi)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo



25 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 3) del Ejemplo de preparación 6 excepto que se usó (S)-3-(4-(4-(2-hidroxietil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo obtenido en la etapa 2) en lugar de 3-(4-(4-(hidroximetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo.

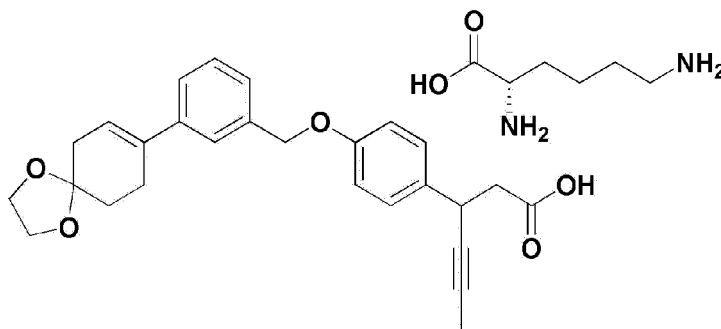
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40(2H, d), 7,30(2H, d), 7,27(2H, d), 6,95(2H, d), 5,04(2H, s), 4,18(2H, m), 4,11(1H, m), 3,99(2H, m), 2,95(3H, s), 2,93(2H, m), 2,71(2H, m), 1,84(3H, s), 1,25(3H, m).

Ejemplo 1: Preparación de ácido 3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**Etapa 1: Preparación de 3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo**

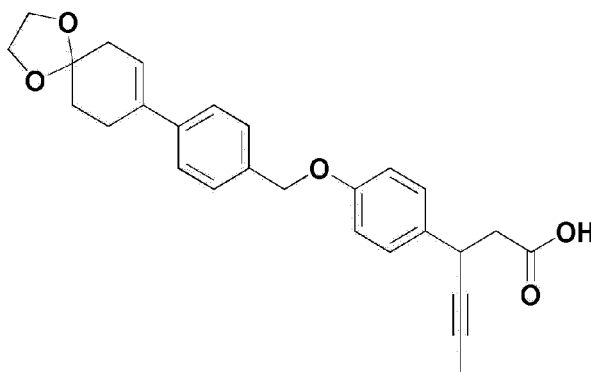
- 5 (3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)fenil)metanol (19,54 g) preparado en el Ejemplo de preparación 4 y tetrahidrofurano (80 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo (18,42 g) preparado en el Ejemplo de preparación 1 y trifetil fosfina (31,21 g) se añadieron lentamente a lo anterior. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (23,4 ml) lentamente a lo anterior usando un embudo de decantación a 0 °C, seguido de agitación durante al menos 4 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada
- 10 (200 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (32,1 g, 87,9 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46(1H, s), 7,31(5H, m), 6,93(2H, d), 6,02(1H, m), 5,04(2H, s), 4,13(2H, m), 4,08(1H, m), 4,04(4H, s), 2,69(4H, m), 2,49(2H, s), 1,94(2H, t), 1,84(3H, d), 1,31(3H, t).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

- 15 3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo (32,1 g) preparado en la etapa 1), metanol (50 ml), y agua destilada (50 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió hidróxido potásico (19,5 g) lentamente a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación al menos 1 hora. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó (pH: 2 ~ 3) usando una solución acuosa de HCl 1 M, seguido de extracción usando acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (24,1 g, 79,9 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44(1H, s), 7,34(5H, m), 6,91(2H, d), 6,00(1H, t), 5,02(2H, s), 4,08(1H, m), 4,04(4H, s), 2,73(4H, m), 2,48(2H, s), 1,92(2H, t), 1,82(3H, s).

Ejemplo 2: Preparación de 3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina

- 25 Ácido 3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico (24,1 g) preparado en el Ejemplo 1 y etanol (170 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió L-lisina (7,33 g) al anterior. La temperatura de reacción se aumentó a 50 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. Tras la finalización de la reacción, el sólido producido se filtró para dar el compuesto objetivo (31,5 g, 73,3%).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,11(3H, m), 6,99(3H, m), 6,64(2H, d), 5,65(1H, s), 4,59(2H, s), 3,79(5H, s), 3,60(1H, t), 2,88(2H, t), 2,35(2H, d), 2,23(2H, s), 2,14(2H, s), 1,75(2H, m), 1,59(7H, m), 1,38(2H, m).

Ejemplo 3: Preparación de ácido 4-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoicoEtapa 1: Preparación de 4-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

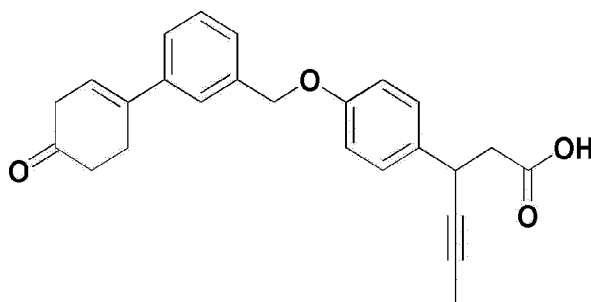
5 (4-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)fenil)metanol (1,5 g) preparado en el Ejemplo de preparación 5 y tetrahidrofurano (20 ml) se cargaron en un matraz de 100 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo (1,41 g) preparado en el Ejemplo de preparación 1 y trifetil fosfina (2,39 g) se añadieron lentamente a lo anterior. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (9,38 ml) lentamente a lo anterior usando un embudo de decantación a 0 °C, seguido de agitación durante al menos 4 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (50 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (1,38 g, 49,2 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42(2H, d), 7,37(2H, d), 7,30(2H, d), 6,92(2H, d), 6,01(1H, s), 5,01(2H, s), 4,14(2H, m), 4,06(5H, m), 2,70(4H, m), 2,49(2H, s), 1,94(2H, t), 1,84(3H, d), 1,24(3H, t).

Etapa 2: Preparación de ácido 4-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

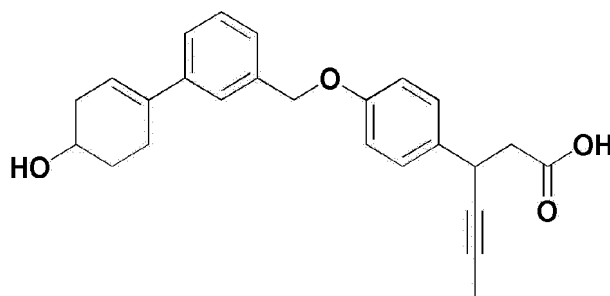
15 4-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo (1,38 g) preparado en la etapa 1), metanol (10 ml), y agua destilada (10 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió hidróxido potásico (1,25 g) lentamente a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante al menos 1 hora. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó (pH: 2 ~ 3) usando una solución acuosa de HCl 1 M, seguido de extracción usando acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (0,98 g, 75,6 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41(2H, d), 7,36(2H, d), 7,29(2H, d), 6,92(2H, d), 6,01(1H, s), 5,01(2H, s), 4,04(5H, m), 2,77(4H, m), 2,49(2H, s), 1,96(2H, t), 1,83(3H, d).

Ejemplo 4: Preparación de ácido 3-(4-(3-(4-oxociclohex-1-enil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

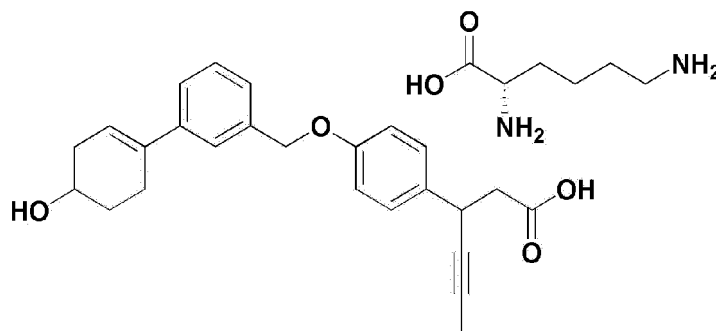
25 Ácido 3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico (1 g) preparado en el Ejemplo 1 y tetrahidrofurano (5 ml) se cargaron en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. se añadió una solución acuosa de HCl 6 N (5 ml) al anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante al menos 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (50 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (0,76 g, 84,6 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48(1H, s), 7,40(5H, m), 6,94(2H, d), 6,13(1H, s), 5,07(2H, s), 4,05(1H, m), 3,10(1.5H, t), 2,93(1.5H, t), 2,82(2H, m), 2,67(2H, t), 1,85(3H, s).

Ejemplo 5: Preparación de ácido 3-(4-(3-(4-hidroxiciclohex-1-enil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

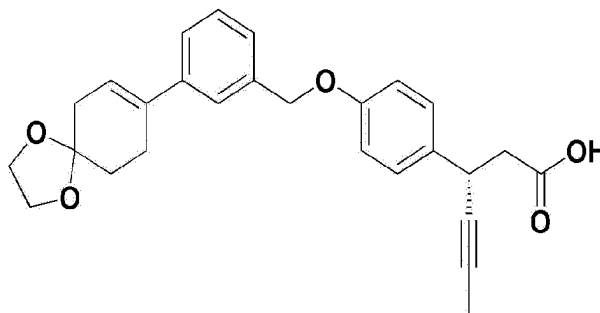
Ácido 3-(4-(3-(4-oxociclohex-1-enil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico (1 g) preparado en el Ejemplo 4 y etanol (10 ml) se cargaron en un matraz de 100 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió borohidruro de sodio (0,3 g) al anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante al menos 3 horas. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó (pH: 4 ~ 5) usando una solución acuosa de HCl 1 N, seguido de extracción usando acetato de etilo (100 ml) y agua destilada (100 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (0,81 g, 80,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44(1H, s), 7,33(5H, m), 6,93(2H, d), 6,02(1H, s), 5,03(2H, s), 4,08(2H, s), 2,78(2H, m), 2,55(2.5H, m), 2,22(1H, m), 2,04(1H, m), 1,85(3H, s).

Ejemplo 6: Preparación de 3-(4-(3-(4-hidroxiciclohex-1-enil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina

Ácido 3-(4-(3-(4-hidroxiciclohex-1-enil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico (1 g) preparado en el Ejemplo 5 y etanol (170 ml) se cargaron en un matraz de 100 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió L-lisina (0,7 g) al anterior. La temperatura de reacción se aumentó a 50 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. Tras la finalización de la reacción, el sólido producido se filtró para dar el compuesto objetivo (0,95 g, 69,1 %).

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,11(3H, m), 6,99(3H, m), 6,64(2H, d), 5,65(1H, s), 4,59(2H, s), 3,79(1H, s), 3,60(1H, t), 2,88(2H, t), 2,35(2H, d), 2,23(2H, s), 2,14(2H, s), 1,75(2H, m), 1,59(7H, m), 1,38(2H, m).

Ejemplo 7: Preparación de ácido (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**Etapas 1: Preparación de etil-(3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato**

(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)fenil)metanol (19,54 g) preparado en el Ejemplo de preparación 4 y tetrahidrofurano (80 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, (S)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo (18,42 g) preparado en el Ejemplo de preparación 2 and trifetil fosfina (31,21 g) se añadieron lentamente a lo anterior. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (23,4 ml) lentamente a lo anterior usando un embudo de decantación a 0 °C, seguido de agitación durante al menos 4 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (200 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica extraída

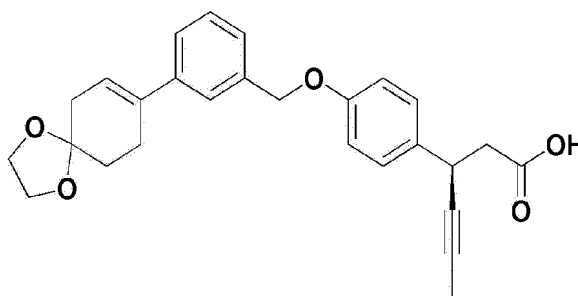
se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46(1H, s), 7,31(5H, m), 6,93(2H, d), 6,02(1H, m), 5,04(2H, s), 4,13(2H, m), 4,08(1H, m), 4,04(4H, s), 2,69(4H, m), 2,49(2H, s), 1,94(2H, t), 1,84(3H, d), 1,31(3H, t).

Etapa 2: Preparación de ácido (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

- 5 Etil-(3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato (32,1 g) preparado en la etapa 1), metanol (50 ml), y agua destilada (50 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió hidróxido de potasio (19,5 g) lentamente a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante al menos 1 hora. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó (pH: 2 ~ 3) usando una solución acuosa de HCl 1 M, seguido de extracción usando acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (24,1 g, 66,2 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44(1H, s), 7,34(5H, m), 6,91(2H, d), 6,00(1H, t), 5,02(2H, s), 4,08(1H, m), 4,04(4H, s), 2,73(4H, m), 2,48(2H, s), 1,92(2H, t), 1,82(3H, s).

Ejemplo 8: Preparación de ácido (3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico



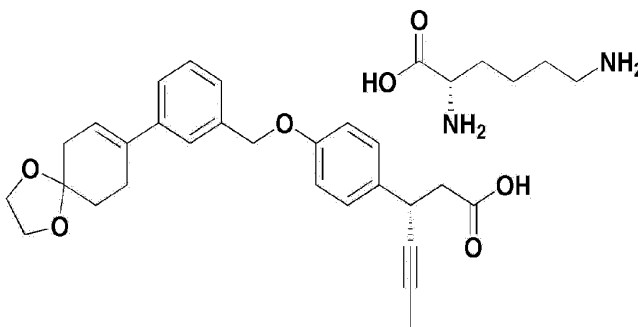
- 15 **Etapa 1: Preparación de etil-(3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato**

- (3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)fenil)metanol (19,54 g) preparado en el Ejemplo de preparación 4 y tetrahydrofurano (80 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, (R)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo (18,42 g) preparado en el Ejemplo de preparación 3 y trifetil fosfina (31,21 g) se añadieron lentamente a lo anterior. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (23,4 ml) lentamente a lo anterior usando un embudo de decantación a 0 °C, seguido de agitación durante al menos 4 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (200 ml) lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.
- 20
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46(1H, s), 7,31(5H, m), 6,93(2H, d), 6,02(1H, m), 5,04(2H, s), 4,13(2H, m), 4,08(1H, m), 4,04(4H, s), 2,69(4H, m), 2,49(2H, s), 1,94(2H, t), 1,84(3H, d), 1,31(3H, t).

Etapa 2: Preparación de ácido (3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

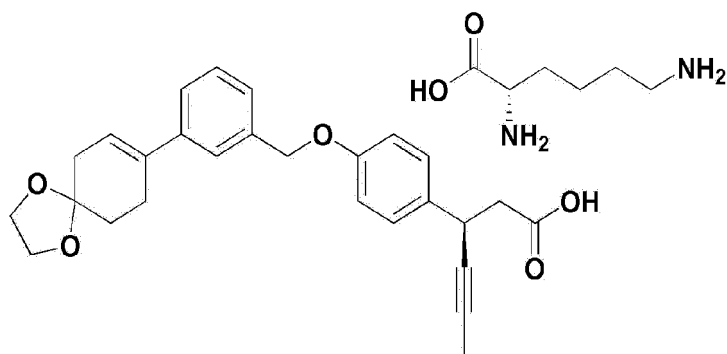
- Etil-(3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato (32,1 g) preparado en la etapa 1), metanol (50 ml), y agua destilada (50 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió hidróxido potásico (19,5 g) lentamente a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante al menos 1 hora. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó (pH: 2 ~ 3) usando una solución acuosa de HCl 1 M, seguido de extracción usando acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (17,3 g, 47,5 %).
- 30
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44(1H, s), 7,34(5H, m), 6,91(2H, d), 6,00(1H, t), 5,02(2H, s), 4,08(1H, m), 4,04(4H, s), 2,73(4H, m), 2,48(2H, s), 1,92(2H, t), 1,82(3H, s).

- 35 **Ejemplo 9: Preparación de (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina**



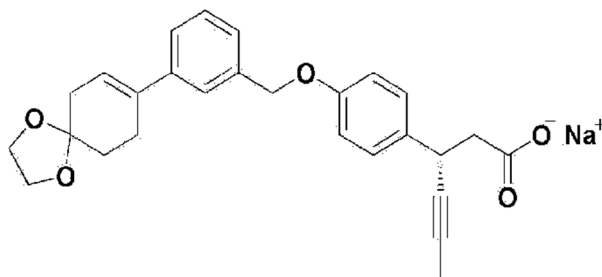
ácido (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico (24,1 g) preparado en el Ejemplo 7 y etanol (170 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió L-lisina (7,33 g) al anterior. La temperatura de reacción se aumentó a 50 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. Tras la finalización de la reacción, el sólido producido se filtró para dar el compuesto objetivo (22,5 g, 69,8 %).
 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,11(3H, m), 6,99(3H, m), 6,64(2H, d), 5,65(1H, s), 4,59(2H, s), 3,79(5H, s), 3,60(1H, t), 2,88(2H, t), 2,35(2H, d), 2,23(2H, s), 2,14(2H, s), 1,75(2H, m), 1,59(7H, m), 1,38(2H, m).

Ejemplo 10: Preparación de (3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato L-lisinato de L-lisina



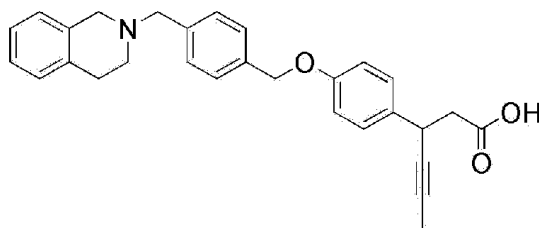
ácido (3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico (24,1 g) preparado en el Ejemplo 8 y etanol (170 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió L-lisina (7,33 g) al anterior. La temperatura de reacción se aumentó a 50 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. Tras la finalización de la reacción, el sólido producido se filtró para dar el compuesto objetivo (16,2 g, 71,4 %).
 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,11(3H, m), 6,99(3H, m), 6,64(2H, d), 5,65(1H, s), 4,59(2H, s), 3,79(5H, s), 3,60(1H, t), 2,88(2H, t), 2,35(2H, d), 2,23(2H, s), 2,14(2H, s), 1,75(2H, m), 1,59(7H, m), 1,38(2H, m).

Ejemplo 11: Preparación de (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio



ácido (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaspiro[4,5]des-7-en-8-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoico (1 g) preparado en el Ejemplo 7 y etanol (170 ml) se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 N (0,77 ml) al anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadió alcohol isopropílico (10 ml) a la anterior, y el sólido producido se filtró para dar el compuesto objetivo (0,73 g, 69,2%).
¹H RMN (400, CDCl₃): δ 7,44(1H, s), 7,34(5H, m), 6,91(2H, d), 6,00(1H, t), 5,02(2H, s), 4,08(1H, m), 4,04(4H, s), 2,73(4H, m), 2,48(2H, s), 1,92(2H, t), 1,82(3H, s)

Ejemplo 12: Preparación de ácido 3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico



Etapa 1: Preparación de 3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

0,5 g de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se cargaron en 20 ml de DMF en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación. se añadieron 1,2 g de carbonato de cesio al anterior a temperatura ambiente. 30 minutos después, Se añadió 1,0 g de 3-(4-(4-((metilsulfonilo)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo preparado en el Ejemplo 6 al anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, y se concentró. Después, Se llevó a cabo la cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto objetivo.

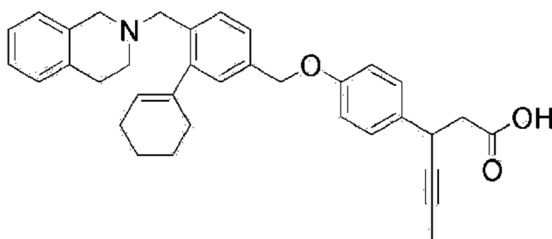
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38(2H, d), 7,31(2H, d), 7,22(2H, d), 7,16(3H, m), 6,97(3H, m), 4,98(2H, s), 4,14(2H, m), 4,09(1H, s), 3,91(1H, d), 3,70(3H, m), 2,92(4H, s), 2,73(2H, m), 1,83(3H, s), 1,29(3H, m).

10 Etapa 2: Preparación de ácido 3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

0,7 g de 3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo preparado en la etapa 1), THF, y agua destilada se cargaron en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadió hidróxido de litio (0,7 g) lentamente a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante al menos 1 hora. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó (pH: 2 ~ 3) usando una solución acuosa de HCl 1 M, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38(2H, d), 7,31(2H, d), 7,22(2H, d), 7,16(3H, m), 6,97(3H, m), 4,98(2H, s), 4,09(1H, s), 3,91(1H, d), 3,70(3H, m), 2,92(4H, s), 2,73(2H, m), 1,83(3H, s).

20 **Ejemplo 13: Preparación de ácido 3-(4-(3-ciclohexenil-4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**



Etapa 1: Preparación de 3-(4-(3-ciclohexenil-4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

1,0 g de (3-ciclohexenil-4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)fenil)metanol y 30 ml de tetrahidrofurano se cargaron en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, 0,8 g de 3-(4-hidroxifenil)hex-4-inoato de etilo preparado en el Ejemplo de preparación 1 y 0,6 g de trifenil fosfina se añadieron lentamente a lo anterior. 0,5 ml de azodicarboxilato de diisopropilo se añadieron lentamente a lo anterior usando un embudo de decantación a 0 °C, seguido de agitación durante al menos 4 horas con aumento de la temperatura a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica extraída se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

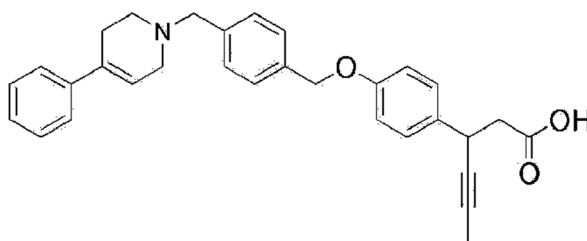
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,56(1H, s), 8,26(1H, d), 7,43(2H, d), 7,25(6H, m), 7,21(1H, d), 7,02(1H, d), 6,89(2H, d), 5,46(1H, s), 5,03(2H, s), 4,14(2H, m), 4,05(1H, s), 3,92(1H, s), 3,70(1H, s), 3,35(1H, s), 3,27(1H, s), 3,03(1H, s), 2,83(2H, m), 2,01(4H, m), 1,84(3H, d), 1,51(4H, m), 1,29(3H, m).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-(4-(3-ciclohexenil-4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil) benciloxi)fenil)hex-4-inoico

el compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en la etapa 2) del Ejemplo 12 excepto que se usó 3-(4-(3-ciclohexenil-4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo en lugar de 3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,56(1H, s), 8,26(1H, d), 7,43(2H, d), 7,25(6H, m), 7,21(1H, d), 7,02(1H, d), 6,89(2H, d), 5,46(1H, s), 5,03(2H, s), 4,05(1H, s), 3,92(1H, s), 3,70(1H, s), 3,35(1H, s), 3,27(1H, s), 3,03(1H, s), 2,83(2H, m), 2,01(4H, m), 1,84(3H, d), 1,51(4H, m).

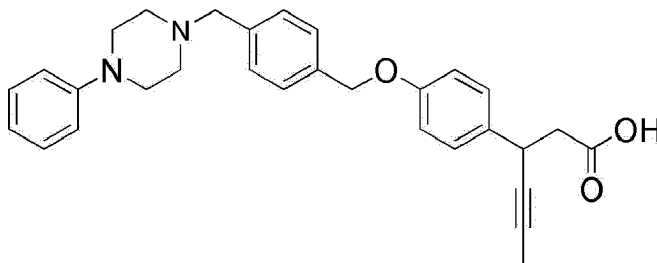
Ejemplo 14: Preparación de ácido 3-(4-(4-((4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 12 excepto que se usó clorhidrato de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25(2H, d), 6,78(2H, d), 4,95(1H, s), 4,14(2H, m), 4,04(1H, m), 2,68(2H, m), 1,84(3H, d), 1,29(3H, t).

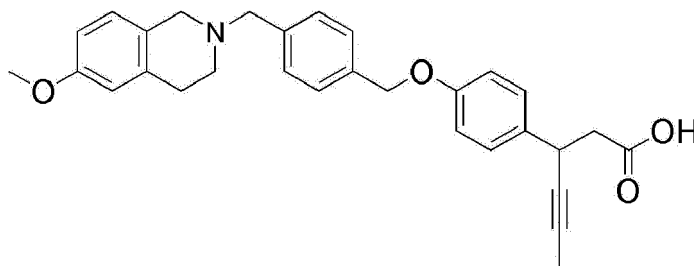
5 **Ejemplo 15: Preparación de ácido 3-(4-(4-((4-fenilpiperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 12 excepto que se usó 1-fenilpiperazina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

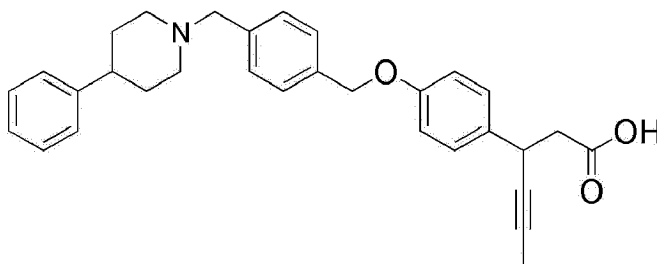
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37(2H, d), 7,29(4H, m), 7,11(2H, d), 6,93(5H, m), 4,96(2H, s), 4,13(1H, s), 3,66(2H, m), 3,23(4H, s), 2,83(2H, m), 2,66(2H, s), 1,82(3H, s).

Ejemplo 16: Preparación de ácido 3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil) benciloxi)fenil)hex-4-inoico



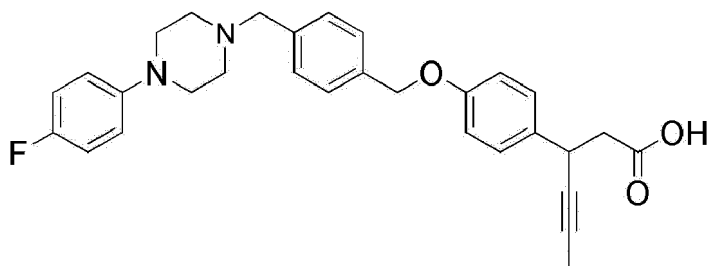
15 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 12 excepto que se usó 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en el Ejemplo de preparación 8 en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40(4H, q), 7,26(2H, d), 6,92(3H, q), 6,66(2H, d), 5,06(2H, s), 3,94(1H, s), 3,73(3H, s), 3,63(2H, s), 3,35(3H, s), 2,78(2H, t), 2,62(2H, t), 2,58(2H, s), 1,77(3H, s).

Ejemplo 17: Preparación de ácido 3-(4-(4-((4-fenilpiperidina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico



20 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 12 excepto que se usó 4-fenilpiperidina se usó en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

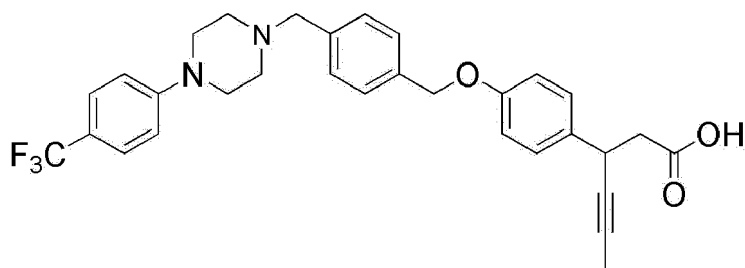
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,44(2H, d), 7,32(2H, d), 7,23(5H, t), 7,13(2H, d), 6,96(2H, d), 4,92(2H, s), 4,16(1H, s), 3,85(2H, q), 3,33(2H, t), 2,90(1H, d), 2,78(1H, m), 2,58(1H, t), 2,38(2H, t), 2,02(2H, m), 1,83(5H, m).

Ejemplo 18: Preparación de ácido 3-(4-(4-((4-(4-fluorofenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 12 excepto que se usó 1-(4-fluorofenil)piperazina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60(2H, d), 7,46(2H, d), 7,30(3H, d), 6,97(2H, t), 6,86(4H, m), 5,01(2H, s), 4,21(2H, s), 4,04(1H, t), 3,50(4H, d), 3,25(4H, s), 2,78(2H, m), 1,80(3H, d).

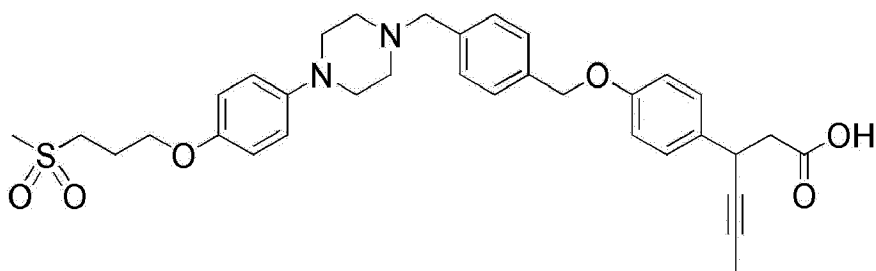
5

Ejemplo 19: Preparación de ácido 3-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil) benciloxi)fenil)hex-4-inoico

El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descritos en el Ejemplo 12 excepto que se usó 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63(2H, d), 7,51(4H, d), 7,21(2H, d), 6,93(2H, d), 6,74(2H, s), 5,03(2H, s), 4,13(2H, m), 4,01(1H, t), 3,73(4H, s), 2,96(4H, s), 2,71(2H, m), 1,78(3H, s).

10

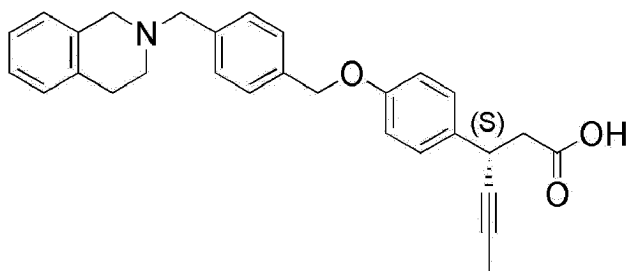
Ejemplo 20: Preparación de ácido 3-(4-(4-((4-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

15

El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 12 excepto que se usó clorhidrato de 1-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)piperazina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65(2H, d), 7,49(2H, d), 7,30(2H, d), 6,87(6H, m), 5,07(2H, s), 4,20(2H, d), 4,08(2H, t), 4,01(1H, t), 6,63(2H, s), 3,49(4H, m), 3,26(2H, t), 3,01(2H, s), 2,97(3H, s), 2,71(2H, m), 2,34(2H, m), 1,83(2H, d).

20

Ejemplo 21: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil) benciloxi)fenil)hex-4-inoico

Etapa 1: Preparación (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo

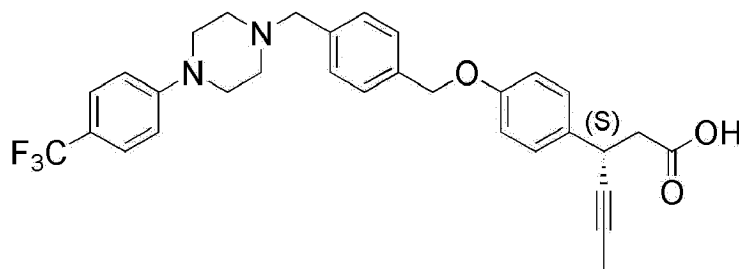
0,5 g de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se cargaron en 20 ml de DMF en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación. se añadieron 1,1 g de carbonato de cesio al anterior a temperatura ambiente. 30 minutos después, 1,0 g de (S)-3-(4-(4-((metilsulfonilo)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato-etilo preparado en el Ejemplo de preparación 7 se añadió al anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, y se concentró. Después, se llevó a cabo la cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38(2H, d), 7,31(2H, d), 7,22(2H, d), 7,16(3H, m), 6,97(3H, m), 4,98(2H, s), 4,14(2H, m), 4,09(1H, s), 3,91(1H, d), 3,70(3H, m), 2,92(4H, s), 2,73(2H, m), 1,83(3H, s), 1,29(3H, m).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

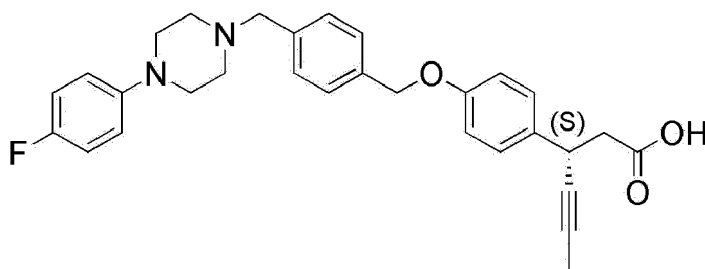
0,5 g de (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato preparado en la etapa 1), THF, metanol, y agua destilada se cargaron en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadieron lentamente 0,5 g de hidróxido de litio a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante al menos 1 hora. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó (pH: 2 ~ 3) usando una solución acuosa de HCl 1 M, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38(2H, d), 7,31(2H, d), 7,22(2H, d), 7,16(3H, m), 6,97(3H, m), 4,98(2H, s), 4,09(1H, s), 3,91(1H, d), 3,70(3H, m), 2,92(4H, s), 2,73(2H, m), 1,83(3H, s).

Ejemplo 22: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

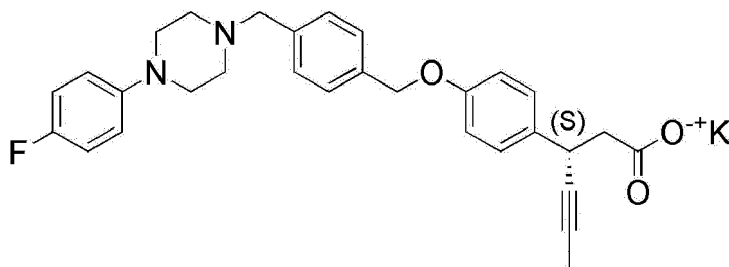
El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descritos en el Ejemplo 21 excepto que se usó 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65(2H, d), 7,51(4H, m), 7,30(2H, d), 6,61(2H, d), 6,85(2H, d), 5,05(2H, s), 4,21(2H, s), 4,03(1H, t), 3,68(4H, s), 3,49(2H, s), 2,84(2H, s), 2,70(2H, m), 1,82(3H, s).

Ejemplo 23: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-fluorofenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

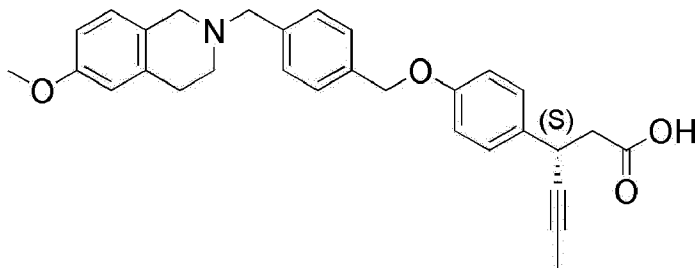
El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 1-(4-fluorofenil)piperazina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39(2H, d), 7,30(2H, d), 7,19(2H, d), 6,96(4H, m), 6,87(2H, m), 4,97(2H, s), 4,10(2H, s), 3,81(1H, d), 3,51(1H, d), 3,15(4H, s), 2,80(6H, m), 1,82(3H, s).

Ejemplo 24: Preparación de (S)-3-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de potasio

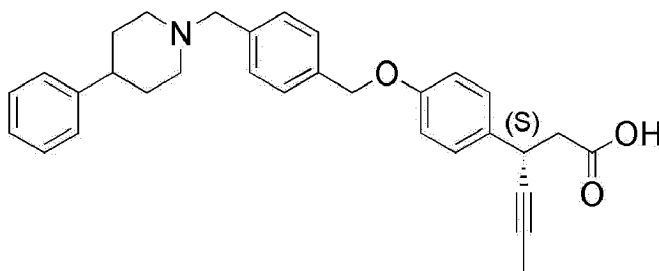
0,4 g de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico preparado en el Ejemplo 23 y 10 ml de etanol se cargaron en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadieron 0,3 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio 3 N al anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadió alcohol isopropílico a la anterior, y el sólido producido se filtró para dar el compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,10(4H, m), 6,98(2H, d), 6,57(4H, d), 6,38(2H, s), 4,55(2H, s), 3,82(1H, s), 3,07(2H, s), 2,59(4H, s), 2,36(2H, s), 2,13(4H, s), 1,51(3H, s).

Ejemplo 25: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

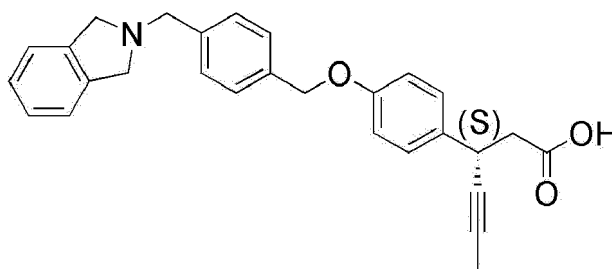
El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se usó en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,40(4H, q), 7,26(2H, d), 6,94(3H, m), 6,68(2H, m), 5,06(2H, s), 3,95(1H, t), 3,70(3H, s), 3,51(2H, s), 3,43(2H, s), 2,77(2H, t), 2,66(2H, t), 2,57(2H, d), 1,75(3H, d).

Ejemplo 26: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-fenilpiperidina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

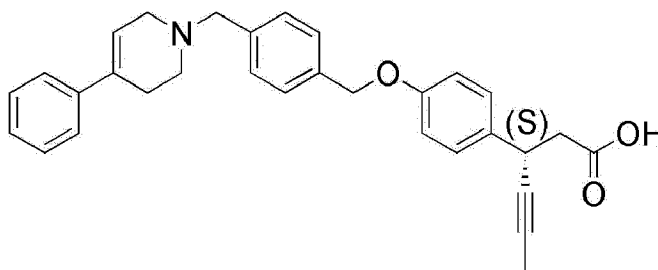
El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 4-fenilpiperidina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66(2H, d), 7,49(2H, d), 7,30(7H, m), 6,87(2H, d), 5,04(2H, s), 4,19(2H, s), 4,06(1H, t), 3,59(2H, d), 2,73(7H, m), 2,00(2H, d), 1,82(3H, s).

Ejemplo 27: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-ilmetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

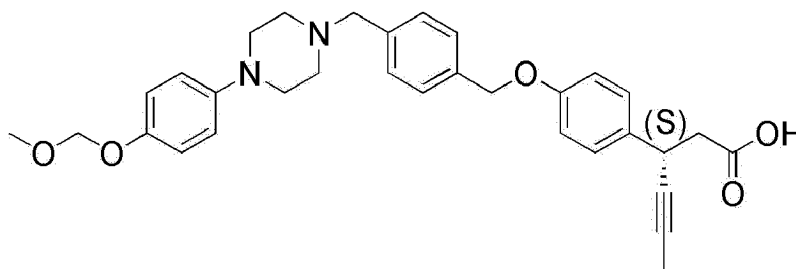
El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó isoindolina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68(2H, d), 7,47(2H, d), 7,38(2H, m), 7,30(4H, m), 6,87(2H, d), 5,06(2H, s), 4,90(2H, s), 4,32(4H, m), 4,05(1H, t), 2,81(2H, m), 1,83(3H, s).

Ejemplo 28: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

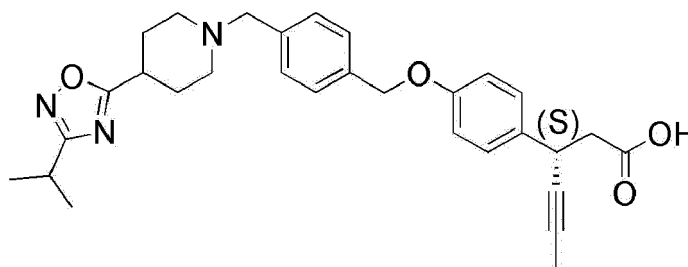
10 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó clorhidrato de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47(2H, d), 7,36(9H, m), 6,88(2H, d), 5,99(1H, s), 4,99(2H, s), 4,18(1H, m), 4,06(2H, m), 3,53(2H, s), 3,22(2H, s), 2,82(4H, m), 1,82(3H, s).

Ejemplo 29: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(4-(4-(metoximetoxi)fenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

15 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 1-(4-(metoximetoxi)fenil)piperazina se usó en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

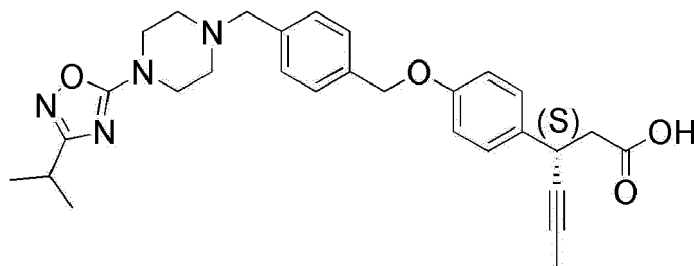
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57(2H, d), 7,46(2H, d), 7,26(2H, d), 6,97(2H, d), 6,87(2H, d), 6,80(2H, d), 5,13(2H, s), 5,01(2H, s), 4,13(2H, s), 4,02(1H, t), 3,51(11H, m), 2,72(2H, m), 1,79(3H, s).

Ejemplo 30: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 3-isopropil-5-(piperidina-4-il)-1,2,4-oxadiazol en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63(2H, d), 7,46(2H, d), 7,30(2H, d), 6,86(2H, d), 5,05(2H, d), 4,13(2H, m), 4,03(1H,t) 3,61(1H, s), 3,43(2H, s), 3,10(1H, m), 2,92(4H, m), 2,73(2H, m), 2,30(2H, m), 1,83(3H, s), 1,32(6H,d).

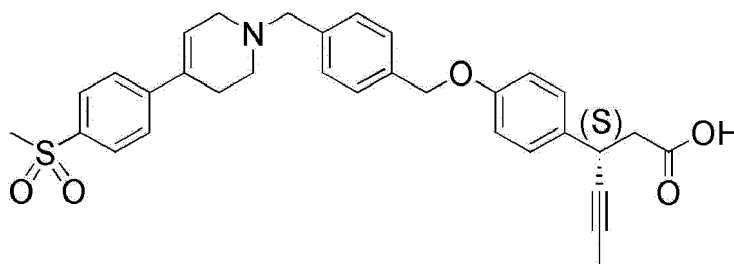
5 **Ejemplo 31: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 3-isopropil-5-(piperazina-1-il)-1,2,4-oxadiazol en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61(2H, d), 7,49(2H, d), 7,30(2H, d), 6,87(2H, d), 5,05(2H, s), 4,15(4H, m), 4,02(1H, t), 3,49(3H, m), 2,81(3H, m), 1,83(3H, s), 1,24(6H,d).

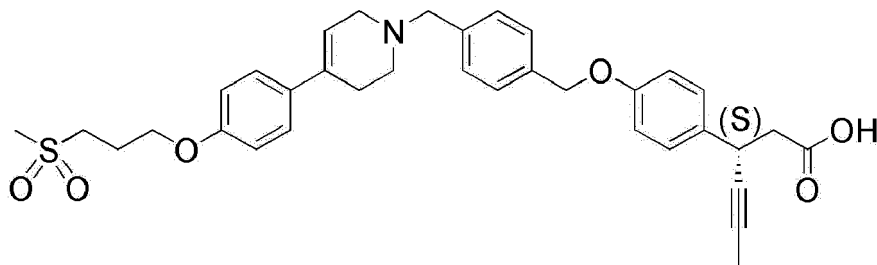
Ejemplo 32: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico



15 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó el clorhidrato de 4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina obtenido en el Ejemplo de preparación 9 en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,95(2H, d), 7,75(2H, d), 7,63(2H, d), 7,44(2H, d), 7,30(2H, d), 6,98(2H, d), 6,37(1H, s), 5,14(2H, s), 4,45(2H, t), 6,97(1H, s), 6,82(4H, m), 3,27(4H, s), 2,84(2H, s), 2,59(2H, d), 1,77(3H,s).

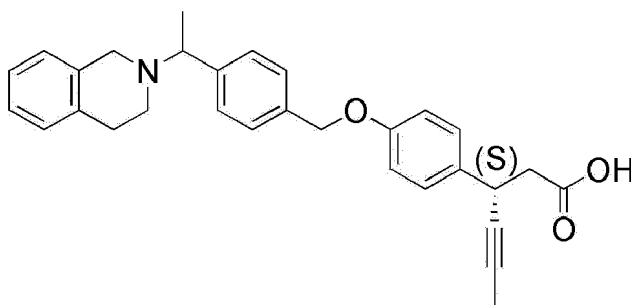
20 **Ejemplo 33: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó el clorhidrato de 4-(4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina obtenido en el Ejemplo de preparación 11 en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

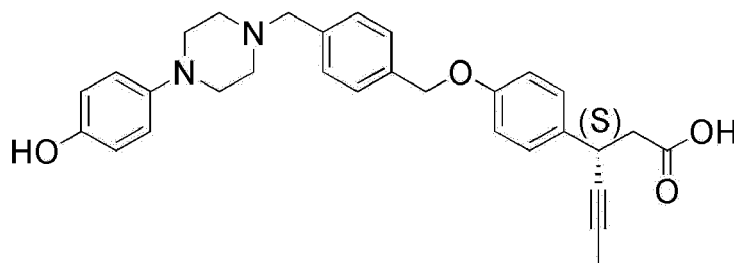
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66(2H, d), 7,49(2H, d), 7,32(2H, d), 7,15(2H, d), 6,90(2H, d), 6,82(2H, d), 5,06(2H, s), 4,18(2H, s), 4,09(3H, m), 3,58(2H, s), 3,26(2H, m), 2,97(3H, s), 2,81(5H, m), 2,62(3H, s), 2,32(2H, m), 1,96(2H, d), 1,83(3H,s).

30

Ejemplo 34: Preparación de ácido (3S)-3-(4-(4-(1-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó (3S)-3-(4-(4-(1-bromoetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 12 en lugar de (S)-3-(4-(4-((metilsulfonilo)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo.

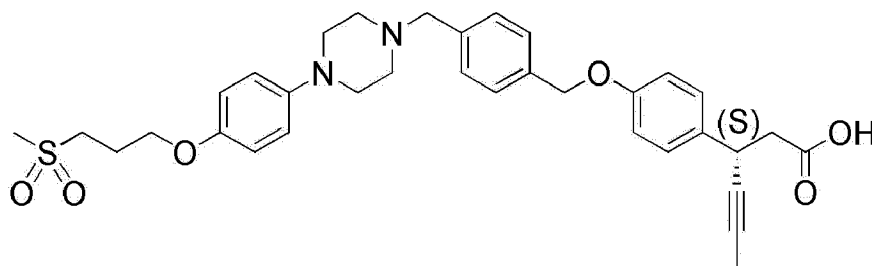
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,98(1H, s), 7,61(6H, m), 7,30(4H, m), 6,92(2H, t), 5,08(2H, s), 4,29(2H, s), 4,06(1H, s), 3,81(1H, s), 3,51(2H, s), 3,21(2H, m), 2,75(2H, m), 1,95(2H, d), 1,84(3H,s).

Ejemplo 35: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

- 10 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó el clorhidrato de 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenol obtenido en el Ejemplo de preparación 10 en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

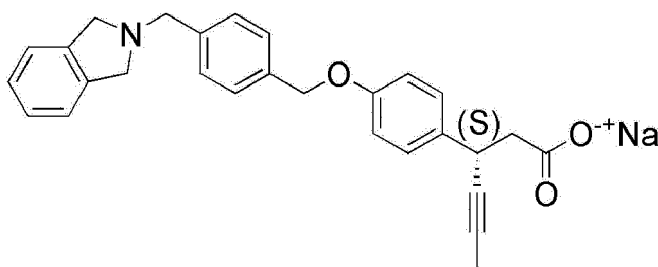
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,80(1H, s), 7,41(2H, d), 7,35(2H, d), 7,28(2H, d), 6,94(2H, d), 6,74(2H, d), 6,63(2H, d), 5,06(2H, s), 3,94(1H, t), 3,62(3H, s), 2,95(4H, s), 2,61(2H, d), 1,77(3H,s).

- 15 **Ejemplo 36: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó clorhidrato de 1-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)piperazina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

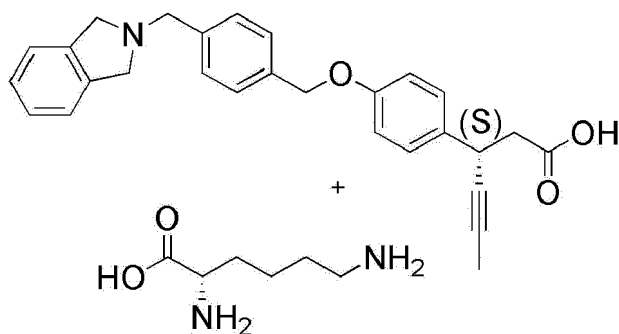
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,32 (1H, s), 7,42(4H, m), 7,29(2H, d), 6,96(2H, d), 6,83(4H,q), 5,06(2H, s), 4,02(2H, t), 3,92(1H, t), 3,52(2H, s), 3,25(2H, t), 3,01(7H, m), 2,61(2H, d), 2,09(2H, m), 1,77(3H,d).

Ejemplo 37: Preparación de (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-ilmetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio

0,4 g de ácido (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-ilmetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico preparado en el Ejemplo 27 y etanol se cargaron en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadieron 0,3 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 3 N al anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la cual se añadió alcohol isopropílico. Después, el sólido producido se filtró para dar el compuesto objetivo.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,09(2H, d), 7,03(2H, d), 6,97(2H, d), 6,85(2H, m), 6,75(2H, m), 6,57(2H, d), 4,54(2H, s), 3,81(1H, t), 3,36(4H, s), 3,31(2H, s), 2,33(2H, d), 1,54(3H, d).

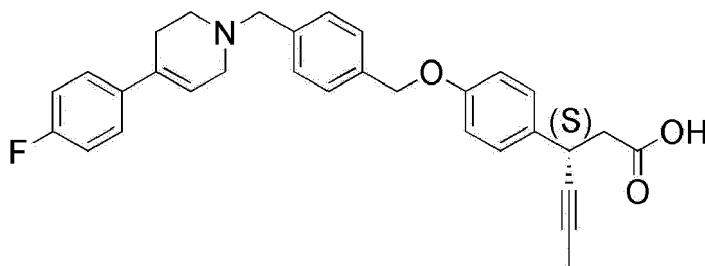
Ejemplo 38: Preparación de (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-ilmetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina



10 0,4 g de ácido (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-ilmetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico preparado en el Ejemplo 27 y etanol se cargaron en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadieron 0,12 g de L-lisina al anterior. La temperatura de reacción se aumentó a 50 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. Tras la finalización de la reacción, el sólido producido se filtró para dar el compuesto objetivo.

15 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,03(6H, s), 6,83(2H, s), 6,74(2H, s), 6,54(2H, s), 4,53(2H, s), 3,77(1H, s), 3,54(5H, m), 2,88(2H, t), 2,28(2H, s), 1,74(2H, m), 1,62(3H, m), 1,42(3H, s), 1,35(3H, m).

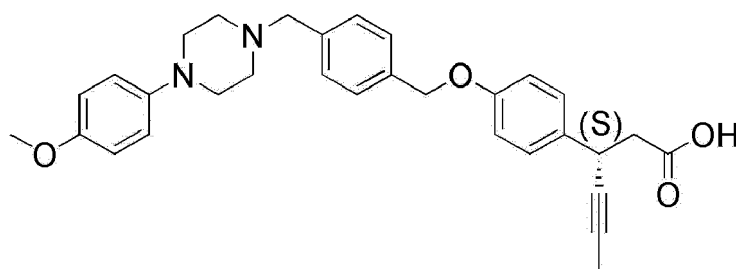
Ejemplo 39: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico



20 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó clorhidrato de (4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

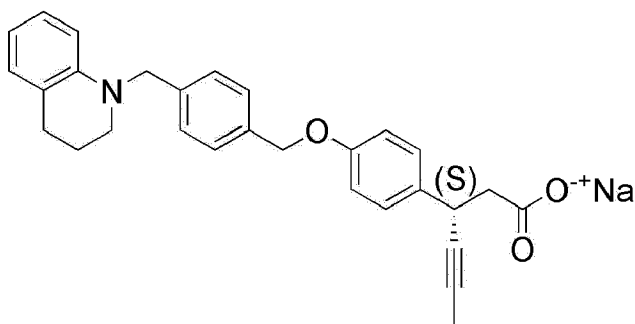
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69(2H, d), 7,48(2H, d), 7,32(4H, m), 7,04(2H, t), 6,86(2H, d), 5,90(1H, s), 5,03(2H, s), 4,30(2H, s), 4,02(1H, t), 3,71(2H, s), 3,54(2H, s), 3,31(2H, s), 2,73(2H, m), 1,81(3H, d).

Ejemplo 40: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-metoxifenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64(2H, d), 7,48(2H, d), 7,31(2H, d), 6,94(2H, s), 6,86(4H, t), 5,04(2H, s), 4,21(2H, s), 4,03(1H, t), 3,78(3H, s), 3,60(2H, s), 3,47(2H, s), 3,05(2H, s), 2,73(2H, m), 1,82(3H, s).

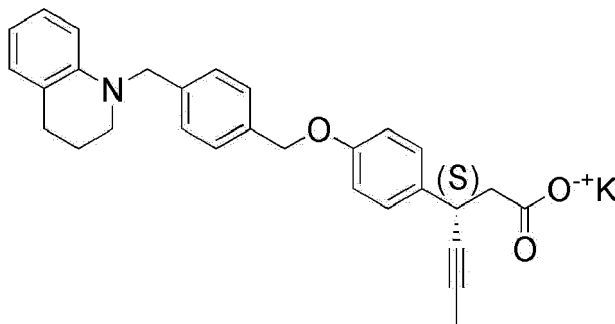
Ejemplo 41: Preparación de (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio**Etapa 1: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**

- 5 El compuesto se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 1,2,3,4-tetrahidroquinolina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,02(2H, d), 6,76(2H, d), 6,69(2H, d), 6,43(4H, m), 6,21(1H, s), 6,02(1H, s), 4,24(2H, s), 3,84(3H, s), 2,68(2H, s), 2,37(2H, d), 2,14(2H, s), 1,47(3H, s), 1,35(2H, s).

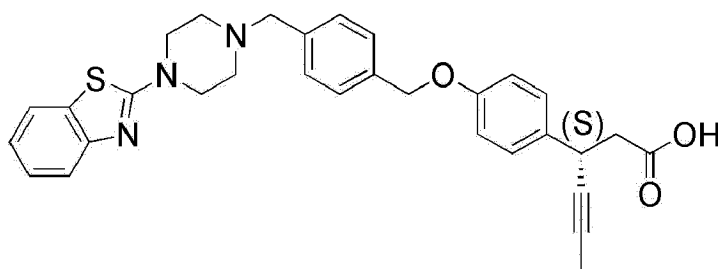
Etapa 2: Preparación de (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio

- 10 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 37 excepto que se usó ácido (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico obtenido en la etapa 1) en lugar de ácido (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-ilmetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico.
 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,01(2H, d), 6,74(2H, d), 6,68(2H, d), 6,42(4H, m), 6,15(1H, s), 6,02(1H, s), 4,25(2H, s), 3,79(3H, s), 2,62(2H, s), 2,34(2H, d), 2,12(2H, s), 1,45(3H, s), 1,32(2H, s).

- 15 **Ejemplo 42: Preparación de (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de potasio**



- 20 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 25 excepto que se usó ácido (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico obtenido en la etapa 1) del Ejemplo 41 en lugar de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-fluorofenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico.
 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 6,97(2H, d), 6,71(2H, d), 6,63(2H, d), 6,45(2H, s), 6,38(2H, d), 6,13(1H, s), 5,98(1H, s), 4,20(2H, s), 3,71(3H, m), 2,58(2H, s), 2,32(2H, s), 2,15(2H, s), 1,43(3H, s), 1,29(2H, s).

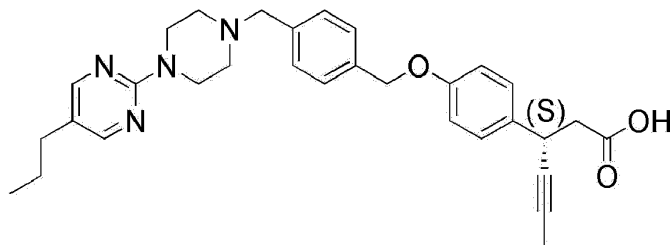
Ejemplo 43: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

- 25 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó clorhidrato de 2-(piperazina-1-il)benzo[d]tiazol obtenido en el Ejemplo de preparación 13 en lugar de 1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,87(1H, s), 7,85(1H, d), 7,55(5H, m), 7,31(3H, m), 7,14(2H, t), 6,96(2H, d), 5,13(2H, s), 4,40(2H, s), 4,17(2H, d), 3,95(1H, t), 3,57(3H, t), 3,22(3H, s), 2,57(2H, d), 1,78(3H,d).

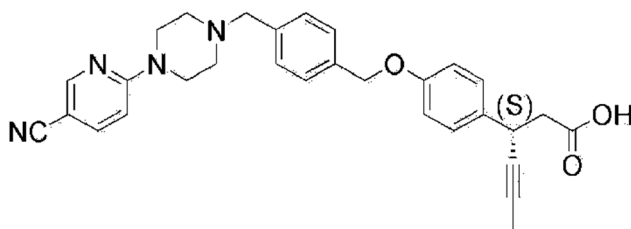
5 **Ejemplo 44: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-propilpirimidina-2-il)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó clorhidrato de 2-(piperazina-1-il)-5-propilpirimidina obtenido en Ejemplo de preparación 14 se usó en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20(2H, s), 7,62(2H, d), 7,47(2H, d), 7,30(2H, d), 6,85(2H, d), 5,08(2H, s), 4,80(2H, d), 4,17(2H, s), 4,03(1H, t), 3,84(1H, t), 3,43(2H, s), 2,74(4H, m), 2,43(2H, t), 1,83(3H, d), 1,59(2H,q), 0,94(3H,t).

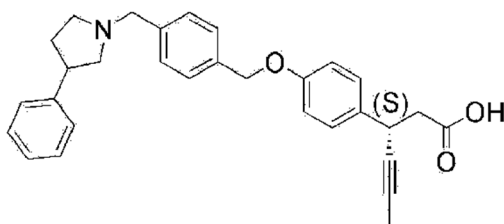
Ejemplo 45: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-cianopiridin-2-il)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico



15 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó clorhidrato de 6-(piperazina-1-il)nicotinonitrilo obtenido en el Ejemplo de preparación 15 en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

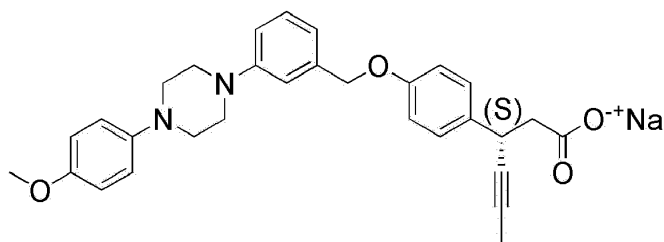
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11,20(1H, s), 8,56(1H, s), 7,99(1H, d), 7,63(1H, d), 7,55(1H, d), 7,27(2H, d), 7,04(1H, d), 6,95(2H, d), 5,12(2H, s), 4,57(2H, d), 4,35(2H, s), 3,95(1H, t), 3,39(5H, m), 2,90(2H, m), 2,59(2H, d), 1,77(3H,d).

20 **Ejemplo 46: Preparación de ácido (3S)-3-(4-(4-((3-fenilpirrolidina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**



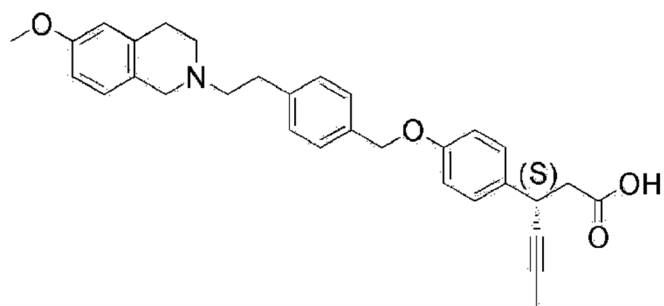
El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 3-fenilpirrolidina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,64(1H, s), 7,66(2H, s), 7,46(2H, d), 7,32(7H, m), 6,86(2H, d), 5,02(2H, s), 4,28(2H, m), 4,04(1H, t), 3,87(2H, s), 3,73(1H, s), 3,18(1H, s), 2,89(1H, m), 2,84(3H, m), 2,61(1H, s), 2,41(1H, s), 2,19(1H, s), 1,81(3H,d).

Ejemplo 47: Preparación de (S)-3-(4-(3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio

El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 37 excepto que se usó ácido (S)-3-(4-(4-(4-(4-metoxifenil)piperazina-1-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 40 en lugar de ácido (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-ilmetil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico.

5 ^1H RMN (400 MHz, MEOC): δ 7,33(2H, d), 7,26(1H, d), 7,11 (1 H, s), 6,96(8H, m), 5,04(2H, s), 4,04(1H, t), 3,76(3H, s), 3,32(4H, m), 3,21(4H, m), 2,52(2H, m), 1,80(3H,s).

Ejemplo 48: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**10 Etapa 1: Preparación de (S)-3-(4-(4-(2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo**

0,5 g de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se cargaron en 20 ml de DMF en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación. se añadieron 1,1 g de carbonato de cesio al anterior a temperatura ambiente. 30 minutos después, se añadió 1,0 g de (S)-3-(4-(4-(2-(metilsulfoniloxi)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo preparado en el

15 Ejemplo de preparación 16 al anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua destilada lentamente a lo anterior, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 anhidro, y se concentró. Después, Se llevó a cabo la cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto objetivo.

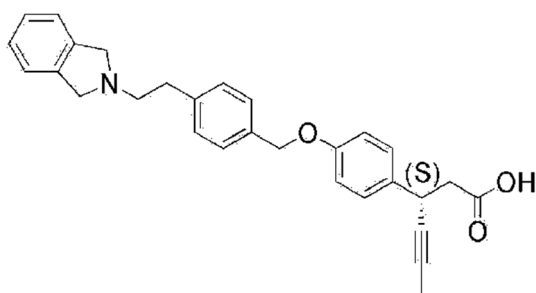
20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35(2H, d), 7,30(2H, d), 7,23(2H, d), 7,00(1H, d), 6,85(2H, d), 6,80(1H, d), 6,70(1H, d), 5,00(2H, s), 4,30(2H, m), 4,13(2H,m) 4,03(1H, t), 3,80(3H, s), 3,58(6H, m), 3,30(2H, s), 2,78(2H, m), 1,86(3H, d), 1,28(3H,m).

Etapa 2: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

0,5 g de (S)-3-(4-(4-(2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de etilo preparado en la etapa 1), THF, metanol, y agua destilada se cargaron en un matraz en atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación para disolverlos. Después, se añadieron lentamente 0,5 g de hidróxido de litio a lo anterior a temperatura ambiente, seguido de agitación durante al menos 1 hora. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó (pH: 4 ~ 5) usando una solución acuosa de HCl 1 M, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35(2H, d), 7,30(2H, d), 7,23(2H, d), 7,00(1H, d), 6,85(2H, d), 6,80(1H, d), 6,70(1H, d), 5,00(2H, s), 4,30(2H, m), 4,03(1H, t), 3,80(3H, s), 3,58(6H, m), 3,30(2H, s), 2,78(2H, m), 1,86(3H,d).

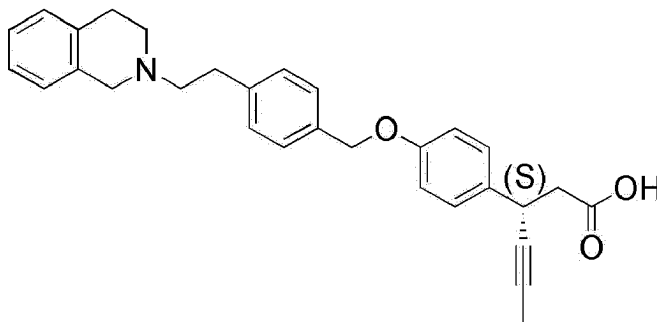
30

Ejemplo 49: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(2-(isoindolina-2-il)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico

El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 48 excepto que se usó isoindolina en lugar de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 13,57 (1H, s), 7,38(3H, m), 7,29(7H, m), 6,90(2H, d), 5,03(4H, m), 4,28(2H, s), 4,08(1H, t), 3,48(2H, m), 3,34(2H, m), 2,80(2H, m), 1,83(3H,d).

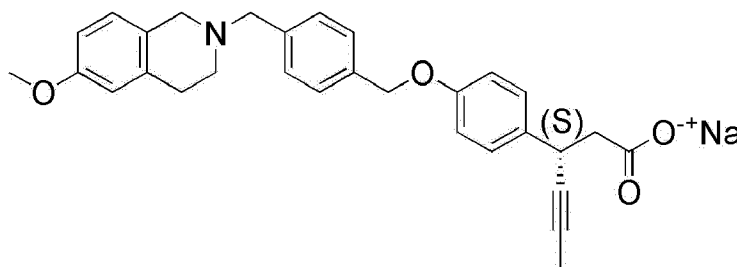
5 **Ejemplo 50: Preparación de ácido (S)-3-(4-(4-(2-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico**



El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 48 excepto que se usó 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina en lugar de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,44(2H, d), 7,38(2H, d), 7,27(5H, m), 7,22(1H, d), 6,94(2H, d), 5,07(2H, s), 4,64(1H, d), 4,38(1H, s), 3,95(1H, t), 3,77(1H, s), 3,39(2H, s), 3,16(4H, m), 2,26(2H, d), 1,77(3H, d), 1,84(3H, d), 1,29(3H,t).

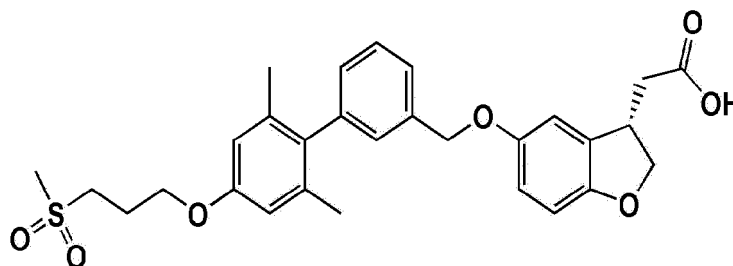
Ejemplo 51: Preparación de (S)-3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio



15 El compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 37 excepto que se usó ácido (S)-3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico obtenido en el Ejemplo 25 en lugar de ácido (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-il)metil)benciloxi)fenil)hex-4-inoico.

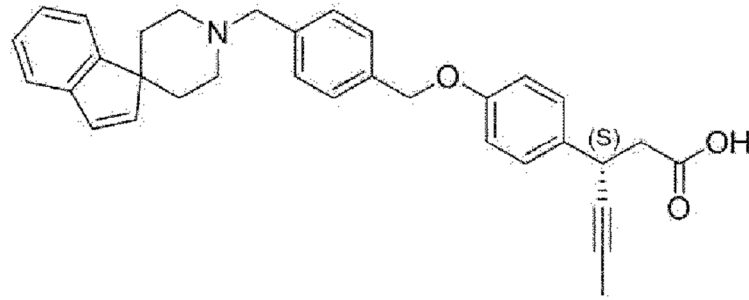
RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,10(2H, d), 7,02(2H, d), 6,95(2H, d), 6,55(2H, d), 6,40(1H, d), 6,34(2H, s), 4,53(2H, s), 3,83(1H, t), 3,39(3H, s), 3,17(2H, s), 3,05(2H, s), 2,37(4H, m), 2,20(2H, s), 1,57(3H,s).

20 Ejemplo comparativo 1: Preparación de ácido [(3S)-6-((2',6'-dimetil-4'-[3-(metanosulfonyl)propoxi]-[1,1'-bifenil]-3-il))metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



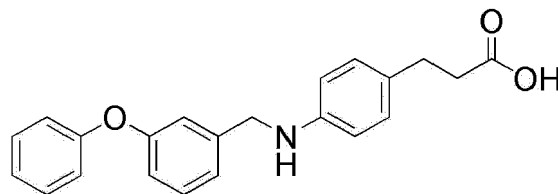
Se preparó ácido [(3S)-6-((2',6'-dimetil-4'-[3-(metanosulfonyl)propoxi]-[1,1'-bifenil]-3-il))metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético mediante el procedimiento informado en la publicación de patente internacional n.º 2008/001931.

25 Ejemplo comparativo 2: Preparación de ácido (3S)-3-(4-{[4-(1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-il)metil]benciloxi}fenil)hex-4-inoico



Se preparó ácido (3S)-3-(4-[[4-(1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-ilmetil)bencil]oxi]fenil)hex-4-inoico mediante el procedimiento informado en la publicación de patente internacional n.º WO2011/046851.

Ejemplo comparativo 3: Preparación de ácido 4-(3-fenoxibencilamino)fenilpropiónico



5

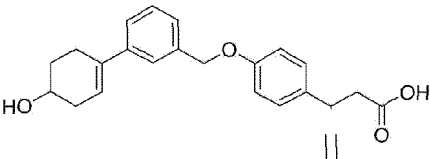
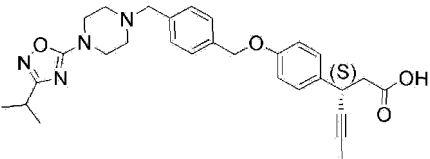
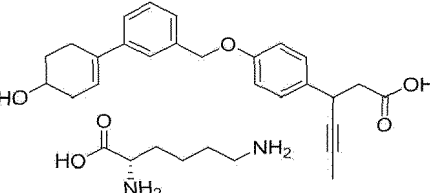
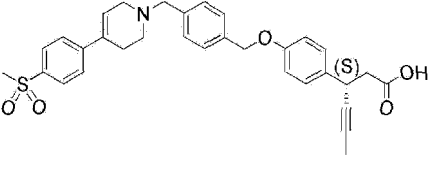
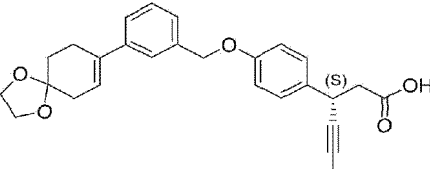
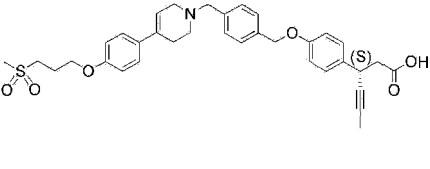
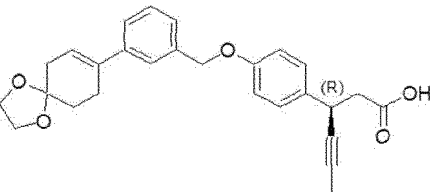
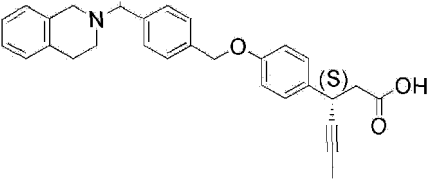
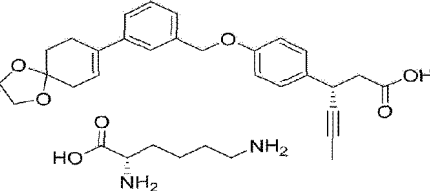
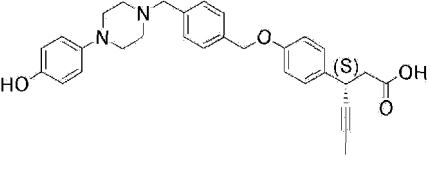
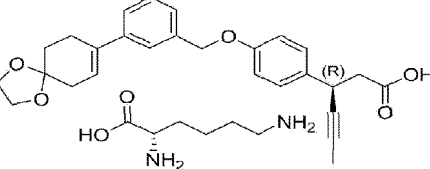
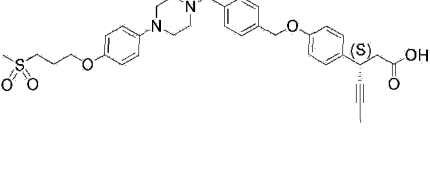
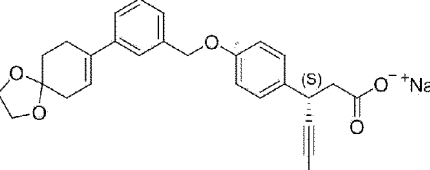
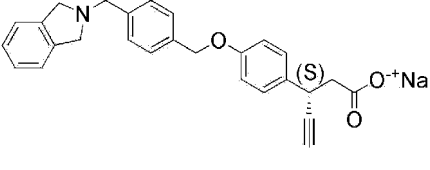
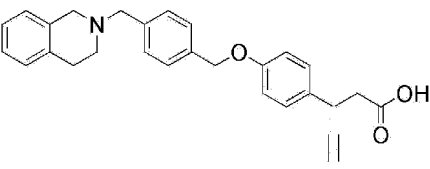
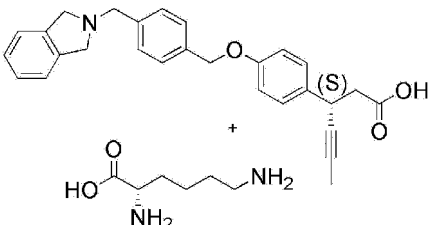
Se preparó ácido 4-(3-fenoxibencilamino)fenilpropiónico mediante el procedimiento convencional.

En la Tabla 1 se resumen las fórmulas químicas de los compuestos preparados en los Ejemplos 1 ~ 51.

[Tabla 1]

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
1		27	
2		28	
3		29	
4		30	

(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
5		31	
6		32	
7		33	
8		34	
9		35	
10		36	
11		37	
12		38	

(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
13		39	
14		40	
15		41	
16		42	
17		43	
18		44	
19		45	
20		46	

(continuación)

Ejemplo	Fórmula	Ejemplo	Fórmula
21		47	
22		48	
23		49	
24		50	
25		51	
26			

Ejemplo experimental 1: Evaluación de la actividad de la proteína GPR40 de acuerdo con el derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico

Para evaluar la actividad de GPR40 de acuerdo con el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención, se llevó a cabo el siguiente experimento.

- 5 La actividad de la proteína GPR40 de acuerdo con el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención se midió investigando los cambios en la concentración del calcio intracelular afectado por la activación de GPR40. En primer lugar, células HEK-293 se transfectaron con ADN de GPR40 (Origen, RC218370) usando Fugene HD (Promega, E2311). Las células HEK-293 transfectadas se distribuyeron en una placa de fondo transparente negro de 96 pocillos (Costar, 3603), seguido por cultivo. 24 horas después, el medio de cultivo celular se sustituyó con Medio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM, 50 ml/pocillo) suplementado con suero de feto de bovino al 1% (FBS). Para medir la concentración del calcio, se añadieron 50 de reactivo Fluo-4 (Invitrogen, F10471) a cada pocillo, seguido de cultivo en una estufa incubadora a 37 °C durante 2 horas. Durante el cultivo, los compuestos de los Ejemplos and los compuestos de los Ejemplos comparativos 1 y 2 se diluyeron con 1 x HBSS (Solución Salina Tamponada de Hank) que contenía también de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico 20 mM (HEPES), dando como resultado la preparación de las muestras para tratar las células. 2 horas después de comenzar el cultivo, las muestras preparadas se inyectaron automáticamente a las células usando Flexstation 3 (Molecular Devices).

ES 2 745 746 T3

Después, se midió la concentración de calcio intracelular durante 120 segundos usando el software SoftMax®Pro. En este momento, se inyectó dimetilsulfóxido (DMSO) a las células para el grupo no tratado, seguido de medición de la concentración de calcio de la misma. Se calculó la actividad de la proteína GPR40 mediante la fórmula matemática 1 siguiente con los resultados de la medición de la concentración de calcio. En la Tabla 2 se muestran los resultados.

- 5 [Fórmula matemática 1]
 actividad de GPR40 = (concentración de calcio intracelular aumentada en la muestra) / (concentración de calcio intracelular del grupo no tratado) X 100

[Tabla 2]

Ejemplo	CE ₅₀ (mM)
1	C
2	C
3	C
4	C
5	B
6	B
7	A
8	C
9	A
10	C
11	A
12	A
13	C
14	A
15	C
16	C
17	C
18	C
19	C
20	C
21	B
22	C
23	B
24	B
25	C
26	C
27	A
28	A
29	B
30	C
31	C
32	C
33	C
34	C
35	C
36	C
37	A
38	A
39	B
40	B
41	C
42	C
43	C
44	C
45	C
46	C
47	B

(continuación)

Ejemplo	CE ₅₀ (mM)
48	C
49	C
50	C
51	C
Ejemplo comparativo 1	B
Ejemplo comparativo 2	C
En la Tabla 2, A: menor 0,20 μM; B: 0,20 - 0,30 μM; y C: mayor de 0,30 μM.	

5 Tal como se muestra en la Tabla 2, se confirmó que los compuestos de los Ejemplos de la presente invención eran excelentes en promover la activación de la proteína GPR 40 a una baja concentración. En particular, los compuestos de los Ejemplos 7, 9, 11, 12, 14, 27, 28, 37, y 38 fueron capaces de promover la activación de la proteína GPR40 en un 50% a una concentración muy baja (menor de 0,20 μM), sugiriendo que su capacidad de aumentar la concentración de Ca²⁺ intracelular era excelente, en comparación con la del compuesto del Ejemplo comparativo 1 (B, 0,28 μM).

10 Por tanto, se confirmó que el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención es excelente en aumentar la activación de la proteína GPR40. Esta actividad es al menos similar o mejor que la del agente antidiabético convencional (Ejemplo comparativo 1) conocido por promover la secreción de insulina induciendo la activación de la proteína GPR40. Por lo tanto, la composición que comprende el compuesto de la invención como un principio activo se puede usar eficazmente como una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.

Ejemplo experimental 2: Análisis del flujo de calcio

15 Se evaluó el flujo de calcio de acuerdo con la activación de GPCR40 por el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención mediante Millipore, el ensayo GPCR se llevó a cabo en una institución especializada.

20 Los compuestos de los Ejemplos de la invención se disolvieron en DMSO (dimetilsulfóxido), PBS (solución salina tamponada con fosfato), y AD (agua destilada), etc., se diluyeron tres veces con el tampón de ensayo perfilador GPCR de EMD Millipore. Asimismo, el grupo no tratado (vehículo) y los grupos del control positivo (Ejemplos comparativos 1 y 3) se prepararon para aumentar la precisión del análisis. Cada pocillo se rellenó con tampón de ensayo perfilador GPCR de EMD Millipore. El mencionado tampón de ensayo perfilador GPCR de EMD Millipore era HBSS (Solución Salina Equilibrada de Hank) que contenía HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico) 20 mM and Probenecid (ácido 4-(dipropilsulfamoil)benzoico) 2,5 mM, cuyo pH se reguló a 7,4.

25 Los compuestos de los Ejemplos se duplicaron en cada concentración. El grupo del control positivo (Ejemplo comparativo 1 o 3) para cada receptor acoplado a la proteína G (GPCR) se preparó como el grupo no tratado (vehículo). El grupo del control positivo (Ejemplo comparativo 1 o 3) para cada GPCR se incluyó en la E_{máx} a tal concentración que expresó la actividad más elevada. Se llevó a cabo el ensayo del agonista utilizando FLIPR^{TETRA}. Se midieron los valores iniciales de la fluorescencia y la luminiscencia. Los compuestos de los Ejemplos, el grupo no tratado (vehículo), y el grupo del control positivo (Ejemplo comparativo 1 o 3) se incluyeron en la placa de ensayo. Para medir la actividad de los compuestos de los Ejemplos, Se llevó a cabo el ensayo de actividad de GPCR durante 180 segundos.

30 Se compararon los valores de la fluorescencia excluyendo el valor inicial con la E_{máx} de los controles positivos (Ejemplos comparativos 1 y 3) y el grupo no tratado, y la actividad se presentó como %. Los datos obtenidos indican el índice de inhibición (%) resultante de la comparación de la CE₅₀ con el grupo no tratado, y se evaluó la calidad de cada placa mediante la estadística de los números que presentan % de actividad a partir de los datos repetidos. Cuando los datos del ensayo no fueron satisfactorios, se llevó a cabo un experimento adicional.

40 Todos los gráficos dependientes de la concentración se realizaron usando GraphPad Prism. Se modificaron los gráficos mediante la respuesta a la dosis sigmoidea. El valor mínimo se fijó como 0 y el valor máximo se fijó como 100 para la predicción de un valor de efecto mejor.

En la Figura 1 y la Tabla 3 se muestran los resultados.

[Tabla 3]

Compuesto	CE ₅₀ esperada
-----------	---------------------------

Ejemplo 9	Menor de 1 nM, la concentración más baja detectable.
Ejemplo comparativo 1	14 nM
Ejemplo comparativo 3	27 nM

La Figura 1 es un gráfico que ilustra el modelo de activación de GPR40 de acuerdo con la concentración de los compuestos del Ejemplo 9, Ejemplo comparativo 1, y Ejemplo comparativo 3.

5 Como se muestra en la Figura 1, el compuesto del Ejemplo necesita una concentración mucho menor que los compuestos de los Ejemplos comparativos 1 y 3 para aumentar la actividad de GPR40 en un 50% (incluso menor de 1 nM, la concentración más baja detectable). En particular, como se muestra en la Tabla 3, el compuesto del Ejemplo 9 de la presente invención podría inducir la activación de GPR40 a una concentración menor que la de los compuesto del Ejemplo comparativo 1 (14 nM) y del Ejemplo comparativo 3 (27 nM).

10 Por tanto, se confirmó que el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención es excelente para promover la activación de la proteína GPR40, que es particularmente más excelente que los agentes antidiabéticos convencionales (los compuestos de los Ejemplos comparativos 1 y 3) conocidos por aumentar la secreción de insulina mediante la activación de la proteína GPR40. Por lo tanto, la composición que comprende el compuesto de la invención como un principio activo se puede usar eficazmente como una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.

Ejemplo experimental 3: Análisis de inhibición de CYP

Para evaluar la interacción entre el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención y otros fármacos, se llevó a cabo el siguiente experimento.

20 CYP es la enzima implicada en el metabolismo de fármaco. Por lo tanto, la inhibición de esta enzima puede cambiar la predicción de la dosis de un fármaco y la toxicidad producida por el tratamiento simultáneo con otros fármacos. Por tanto, los inventores midieron el efecto inhibitorio de los compuestos de los Ejemplos de la invención sobre CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6, y CYP2C19 endógenas. En este momento, Se usó Invitrogen (P2862) como el kit de inhibición de CYP2D6, y se usó BD GENTEST (459100, 459300, 459400, 459500) como el kit de inhibición de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A4. Para preparar el kit de Invitrogen, la muestra de ensayo se diluyó en agua destilada at 2,5× de la concentración final experimental.

25 el reactivo P450 BACULOSOMES® y el reproductor (100×) incluidos en el kit de Invitrogen se diluyeron en tampón de reacción Vivid® CYP450 (2×) a la concentración que correspondía a la concentración de CYP450 diana. La muestra 2,5× preparada (80 µl) y la mezcla reactiva P450 BACULOSOMES® diluida (100 µl) se mezclaron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U, seguido de precultivo durante 20 minutos. Sustrato Vivid® CYP450 y NADP+ (100×) se diluyeron en tampón de reacción Vivid® CYP450 (2×) a la concentración que correspondía a la CYP450 diana y el sustrato. Tras la finalización del precultivo, se añadió una solución mixta de sustrato-NADP (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) (20 µl) se añadió al anterior, seguido de reacción durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, el reactivo se transfirió sobre la placa blanca, y a continuación se midió la fluorescencia con un lector de microplacas (longitud de onda de excitación de CYP 2D6: 400 nm, longitud de onda de absorción: 502 nm).

35 La muestra de ensayo para el kit BD GENTEST se diluyó en acetonitrilo a 50× de la concentración experimental final. La mezcla NADPH-coenzima se preparó diluyendo la coenzima, G6PDH, y la proteína reguladora incluida en el kit con agua destilada a la concentración enseñada por el kit. La muestra 50 × preparada (4 µl) y la mezcla NADPH-coenzima mixture (96 µl) se mezclaron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U, seguido de precultivo durante 10 minutos en una estufa incubadora a 37 °C. Se preparó la solución mixta enzima/sustrato diluyendo el tampón (fosfato de potasio 0,5 M, pH 7,4), cada solución mixta de enzima CYP450/sustrato incluida en el kit con agua destilada a la concentración enseñada. Tras la finalización del precultivo, 100 µl de la solución mixta de enzima/sustrato se añadieron en cada pocillo de la placa, seguido de cultivo en una estufa incubadora a 37 °C durante 15 minutos (CYP 1A2), 30 minutos (CYP 3A4 y CYP 2C19) o 1 hora y media (CYP 2C9). Tras la finalización de la reacción, el reactivo se transfirió sobre la placa blanca, y a continuación se midió la fluorescencia con un lector de microplacas (longitud de onda de excitación de CYP 1A2 y CYP 2C19: 410 nm, longitud de onda de absorción: 460 nm; longitud de onda de excitación de CYP 2C9 y CYP 3A4: 409 nm, longitud de onda de absorción: 530 nm). Los valores obtenidos anteriormente se convirtieron en % como el índice de inhibición de la muestra por el valor del grupo no tratado. En la Tabla 4 se muestran los resultados.

[Tabla 4]

Ejemplo (10 µM)	inhibición de CYP (%)				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
1	0	42,8	18,3	1,9	12,7
3	0	21,1	19,4	6,0	33,1
4	0	41,5	45,4	19,3	35,0
7	4,3	47,1	3,7	13,9	15,5
9	4,3	47,1	3,7	13,9	15,5
21	4,0	75,9	46,5	16,1	27,3
26	0,7	31,5	13,2	2,3	14,1
29	0,7	26,7	9,7	18,2	0
36	16,6	0	10,8	1,8	11,5
38	2,2	34,4	13,2	15,6	18,1
40	9,7	18,4	19,5	17,9	0
Ejemplo comparativo 1	0,8	81,2	12,4	4,3	10,0
Ejemplo comparativo 2	0	43,9	34,5	63,2	42,0

Tal como se muestra en la Tabla 4, los compuestos de los Ejemplos de la presente invención expresan una baja actividad para inhibir CYP450, sugiriendo que existe un riesgo de causar efectos secundarios debido a que la interacción entre diferentes fármacos es muy baja. Más precisamente, casi todos los compuestos de la invención mostraron un índice de inhibición bajo como 50% a lo sumo para las enzimas CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, y CYP 3A4. En particular, en comparación con el compuesto del Ejemplo comparativo 1 (81,2%) que se ha utilizado como el agente antidiabético convencional que puede promover la secreción de insulina activando la proteína GPR40, los compuestos de los Ejemplos de la invención demostraron una actividad de inhibición de la enzima significativamente menor particularmente frente a CYP 2C9. En comparación con el compuesto del Ejemplo comparativo 2 (63,2%), los compuestos de los Ejemplos de la invención demostraron una actividad de inhibición de la enzima comparativamente menor frente a CYP 2D6.

Debido a que el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención tiene un efecto inhibidor de la enzima CYP significativamente bajo, una composición farmacéutica que comprende el mismo como un principio activo puede tratarse simultáneamente con otros fármacos y por tanto, puede usarse eficazmente para el tratamiento de complicaciones que incluyen enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.

Ejemplo experimental 4: Ensayo oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) 1

Para investigar el efecto hipoglicémico *in vivo* del novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención, se llevó a cabo el siguiente experimento.

Ratas Sprague Dawley macho de 8 ~ 10 semanas, se adaptaron al menos durante 7 días a un modelo de obesidad inducido por la dieta. Solo se seleccionaron los animales sanos posteriormente, seguido de OGTT. Después de ayunar durante 16 ~ 18 horas, se seleccionaron aleatoriamente 5 ratas por grupo y se les administraron por vía oral los compuestos preparados en los Ejemplos 2, 3, 4, 6, 9, 12, 14, 16, 25, 29, 36, 37, 41, 43, y 44 a la dosis de 10 mg/kg cada uno. En este momento, se administró por vía oral polietilenglicol al 5 % (PEG) a la misma dosis a las ratas del grupo no tratado (Vehículo). 30 minutos después de la administración de la muestra, se administró por vía oral glucosa (4 g/kg) al anterior a la dosis de 5 ml/kg. Después, se midió la glucosa en sangre by usando la tira reactiva Accu-chek (Roche diagnostic Co.). El tiempo para la medición se ajustó a 30 minutos antes de la administración de la glucosa (-30), 0 minutos, 20 minutos, 40 minutos, 60 minutos, y 120 minutos después de la administración de la glucosa, y se midió la glucosa en sangre a través de la punción de la vena de la cola. En la Tabla 5 se muestran los resultados.

[Tabla 5]

Ejemplo	% de ABC
2	17,2
3	12,5
4	16,2
6	15,2
9	24,7
12	31,0

(continuación)

Ejemplo	% de ABC
14	27,7
16	21,1
25	24,6
29	27,1
36	22,6
37	28,5
41	23,7
43	21,2
44	22,8
Ejemplo comparativo 1	16,2

5 Tal como se muestra en la Tabla 5, los compuestos de la invención presentaron 21,9% de efecto hipoglucémico por el del grupo no tratado, sugiriendo que tenían un excelente efecto de disminución de la glucosa *in vivo*. Más precisamente, el compuesto del Ejemplo comparativo 1, conocido como el activador de la proteína GPR40 convencional, se confirmó que tenía el efecto hipoglicémico tan alto como el 16,2%, mientras que los compuestos de los Ejemplos de la invención demostraron un efecto hipoglicémico mayor que este. En particular, los efectos hipoglicémicos de los compuestos de los Ejemplos 9, 12, 14, 29, y 37 fueron respectivamente 24,7%, 31,0%, 27,7 %, 27,1%, y 28,5%, indicando que su actividad para disminuir la glucosa en sangre era excelente, en comparación con la del compuesto del Ejemplo comparativo 1.

10 Por tanto, se confirmó que el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención tiene un efecto excelente para activar la proteína GPR 40 y por consiguiente, tiene un efecto significativo de disminuir la glucosa en sangre promoviendo la secreción de insulina. Por lo tanto, la composición que comprende el mismo como un principio activo puede usarse eficazmente como una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.

15 Ejemplo experimental 5: Ensayo oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) 2

Para investigar el efecto hipoglicémico *in vivo* del novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención, se llevó a cabo el siguiente experimento.

20 Ratas Goto-Kakizaki (GK) macho de 22 ~ 23 semanas, se adaptaron al menos durante 7 días a un modelo animal de diabetes de tipo II (sin obesidad). Solo se seleccionaron los animales sanos posteriormente, seguido de OGTT. Después de ayunar durante 16 ~ 18 horas, se seleccionaron 5 ratas por grupo aleatoriamente y se les administraron por vía oral los compuestos preparados en Ejemplos 5, 9, 14, 28, 37, y 47 a la dosis de 0,3 ~ 10 mg/kg. En este momento, se administró por vía oral polietilenglicol (PEG) al 5% a la misma dosis que las ratas del grupo no tratado. 60 minutos después de la administración de la muestra, Se administró por vía oral glucosa (4 g/kg) al anterior a la 25 dosis de 5 ml/kg. Después, se midió la glucosa en sangre by usando la tira reactiva Accu-chek (Roche diagnostic Co.). El tiempo para la medición se ajustó a 60 minutos antes de la administración de la glucosa (-60), 0 minutos, 20 minutos, 40 minutos, 60 minutos, y 120 minutos después de la administración de la glucosa, y se midió la glucosa en sangre a través de la punción de la vena de la cola. En la Tabla 6 se muestran los resultados.

[Tabla 6]

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	% de ABC
5	0,3	C
	1	C
	3	C
	10	B
9	0,3	C
	1	C
	3	A
	10	A
14	0,3	C
	1	C
	3	B
	10	B

(continuación)

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	% de ABC
28	0,3	C
	1	C
	3	C
	10	B
37	0,3	C
	1	B
	3	B
	10	A
47	0,3	C
	1	C
	3	B
	10	B
Ejemplo comparativo 1	10	B
En la Tabla 6, A: mayor de 35,0%; B: 25,0 - 35,0%; y C: menor de 25,0%.		

5 Tal como se muestra en la Tabla 6, los compuestos de los Ejemplos de la invención demostraron al menos un promedio del 30,0% de efecto hipoglicémico que el del grupo no tratado a la misma dosis del compuesto del Ejemplo comparativo 1 (10 mg/kg). Más precisamente, el compuesto del Ejemplo comparativo 1 presentó un 25,3% (B) de efecto hipoglicémico a la dosis de 10 mg/kg, mientras que los compuestos de los Ejemplos 5, 9, 14, 28, 37, y 47 demostraron un efecto hipoglicémico similar a la dosis de 3 mg/kg que la del compuesto del Ejemplo comparativo 1. En particular, los compuestos de los Ejemplos 9 y 37 presentaron más de un 35,0% de efecto hipoglicémico a la dosis de 10 mg/kg, que era significativamente alta, en comparación con la del compuesto del Ejemplo comparativo 1.

10 Por tanto, se confirmó que el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención tiene un excelente efecto para activar la proteína GPR40 y por consiguiente tiene un efecto significativo de disminuir la glucosa en sangre promoviendo la secreción de insulina. Por lo tanto, la composición que comprende el mismo como un principio activo puede usarse eficazmente como una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.

Ejemplo experimental 6: Ensayo oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) 3

Para investigar el efecto hipoglicémico *in vivo* del novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención, se llevó a cabo el siguiente experimento.

20 Ratas OLETF macho (Otsuka Long-Evans Tokushima fatty) de 29 ~ 30 semanas, se adaptaron al menos durante 7 días al modelo animal de diabetes de tipo II (obesidad). Solo se seleccionaron los animales sanos posteriormente, seguido de OGTT. Después de ayunar durante 16 ~ 18 horas, se seleccionaron 5 ratas por grupo aleatoriamente y se les administraron por vía oral los compuestos preparados en Ejemplos 5, 9, 14, 28, 37, y 47 a la dosis de 1 ~ 10 mg/kg. En este momento, se administró por vía oral polietilenglicol (PEG) al 5% a la misma dosis que las ratas del grupo no tratado. 60 minutos después de la administración de la muestra, se administró por vía oral glucosa (4 g/kg) al anterior a la dosis de 5 ml/kg. Después, se midió la glucosa en sangre by usando la tira reactiva Accu-chek (Roche diagnostic Co.). El tiempo para la medición se ajustó a 60 minutos antes de la administración de la glucosa (-60), 0 minutos, 20 minutos, 40 minutos, 60 minutos, y 120 minutos después de la administración de la glucosa, y se midió la glucosa en sangre a través de la punción de la vena de la cola. En la Tabla 7 se muestran los resultados.

[Tabla 7]

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	% de ABC
5	1	B
	3	B
	10	A
9	1	B
	3	A
	10	A

(continuación)

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	% de ABC
14	1	C
	3	B
	10	B
28	1	B
	3	B
	10	B
37	1	A
	3	A
	10	A
47	1	C
	3	C
	10	B
Ejemplo comparativo 1	10	B
En la Tabla 7, A: mayor de 35,0%; B: 25,0 - 35,0%; y C: menor de 25,0%.		

5 Tal como se muestra en la Tabla 7, los compuestos de los Ejemplos de la invención demostraron al menos un promedio del 35,0% de efecto hipoglicémico, en comparación con el grupo no tratado a la misma dosis del compuesto del Ejemplo comparativo 1 (10 mg/kg). Más precisamente, el compuesto del Ejemplo comparativo 1 presentó un 31,6 % (B) de efecto hipoglicémico a la dosis de 10 mg/kg, mientras que los compuestos de los Ejemplos 9 y 37 demostraron mayor efecto hipoglicémico a la dosis de 1 mg/kg que la del compuesto del Ejemplo comparativo 1. En particular, los compuestos de los Ejemplos 9 y 37 presentaron más de un 35,0% de efecto hipoglicémico a la dosis de 10 mg/kg, que era significativamente alta, en comparación con la del compuesto del Ejemplo comparativo 1.

10 Por tanto, se confirmó que el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención tiene un excelente efecto para activar la proteína GPR40 y por consiguiente tiene un efecto significativo de disminuir la glucosa en sangre promoviendo la secreción de insulina. Por lo tanto, la composición que comprende el mismo como un principio activo puede usarse eficazmente como una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.

15 Ejemplo experimental 7: Medición de GLP-1 en sangre (Péptido-1 análogo a glucagón) tras la administración oral

Para investigar el índice de aumento de GLP-1 en sangre sobre la administración oral del novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la invención, se llevó a cabo el siguiente experimento.

20 Ratas Sprague Dawley macho de 10 ~ 12 semanas, se adaptaron al menos durante 7 días al modelo de obesidad inducido por la dieta. Solo se seleccionaron animales sanos tras la adaptación del siguiente experimento. Después de ayunar durante 16 ~ 18 horas, se seleccionaron aleatoriamente 5 ratas por grupo y se les administró por vía oral el compuesto preparado en el Ejemplo 9 a la dosis de 10 ~ 100 mg/kg (volumen del disolvente de administración: 5 ml/kg). En este momento, se administró por vía oral polietilenglicol (PEG) al 5% a la misma dosis que las ratas del grupo no tratado. 60 minutos después de la administración de la muestra, se administró por vía oral glucosa al anterior a la dosis de 2 g/kg. 20 minutos después, se extrajo la sangre del corazón (0,5 ml de sangre completa). Se cargó inmediatamente la muestra de sangre en el tubo de muestra tratado con el inhibidor de DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4) y EDTA (ácido etilendiaminatetraacético), que se puso en un recipiente con hielo para el enfriamiento. La muestra de sangre se centrifugó a 3600 rpm durante 10 minutos para separar el plasma sanguíneo. Después, se midió el contenido de GLP-1 en el plasma sanguíneo separado usando el kit ELISA kit para la medición de GLP-1 (Millipore, EE.UU.). En la Figura 2 se muestran los resultados.

30 La Figura 2 es un gráfico que ilustra el contenido de GLP-1 en sangre en ratas SD (ratas Sprague Dawley) de acuerdo con la administración oral de los compuestos del Ejemplo 9 y el Ejemplo comparativo 1.

Como se muestra en la Figura 2, el compuesto del Ejemplo comparativo 1 no presenta ningún aumento en GLP-1 que pueda promover la secreción de insulina tras la administración, en comparación con el grupo tratado con glucosa (Veh.). Sin embargo, se confirmó que el compuesto del Ejemplo 9 aumentaba GLP-1 en sangre en ratas SD.

35 Por tanto, se confirmó que el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención tiene una excelente actividad de promover la secreción de la hormona GLP-1, en comparación con el compuesto del Ejemplo comparativo 1 y particularmente, este efecto es más excelente en modelos animales de diabetes. Se espera también que dicha actividad de promover la secreción de GLP-1 para el novedoso derivado del ácido 3-(4-

(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención sea capaz de evitar el defecto funcional de las células beta y la ganancia de peso. Por lo tanto, la composición que comprende el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico de la presente invención como un principio activo puede usarse eficazmente como una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.

Mientras tanto, los compuestos de la presente invención pueden formularse de diversas formas de acuerdo con los fines de uso. A continuación se proporcionan los ejemplos de los procedimientos de formulación usando los compuestos de la presente invención como un principio activo, pero la presente invención no queda limitada a los mismos.

Ejemplo preparativo 1: Preparación de formulaciones farmacéuticas

<1-1> Preparación de polvos

Compuesto de Ejemplo 1	500 mg
Lactosa	100 mg
Talco	10 mg

Se prepararon polvos mezclando todos los componentes anteriores, que se llenaron en paquetes herméticos de acuerdo con el procedimiento convencional para la preparación de polvos.

<1-2> preparación de comprimidos

Compuesto de Ejemplo 1	500 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

Se prepararon comprimidos mezclando todos los componentes anteriores mediante el procedimiento convencional para preparar comprimidos.

<1-3> Preparación de cápsulas

Compuesto de Ejemplo 1	500 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

Se prepararon cápsulas mezclando todos los componentes anteriores, que se rellenaron en cápsulas de gelatina de acuerdo con el procedimiento convencional para preparar cápsulas.

<1-4> Preparación de soluciones inyectables

Compuesto de Ejemplo 1	500 mg
Agua destilada esterilizada	cantidad adecuada
regulador del pH	cantidad adecuada

Se prepararon soluciones inyectables mezclando todos los componentes anteriores, introduciendo la mezcla en ampollas de 2 ml y esterilizando las mismas mediante el procedimiento convencional para preparar soluciones inyectables.

<1-5> Preparación de formulaciones líquidas

Compuesto de Ejemplo 1	100 mg
Azúcar isomerizado	10 g
Manitol	5 g
Agua purificada	cantidad adecuada

Todos los componentes anteriores se disolvieron en agua purificada. Después de añadir aroma de limón, se ajustó el volumen total para ser 100 ml añadiendo agua purificada. Las formulaciones líquidas se prepararon introduciendo la mezcla en botellas marrones y esterilizando las mismas mediante el procedimiento convencional para preparar formulaciones líquidas.

Aplicabilidad industrial

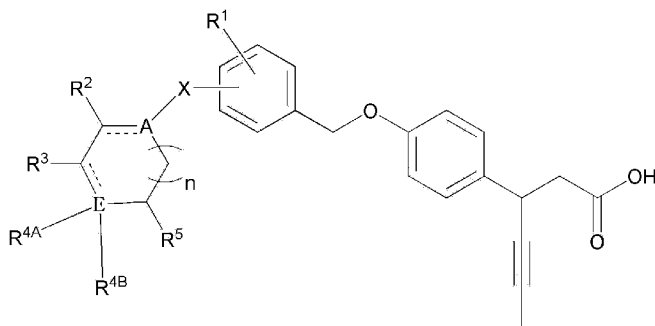
El novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico, el isómero óptico del mismo, o la sal

5 farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención tiene excelentes actividades de activación de la proteína GPR40 y promoción de la secreción de insulina de acuerdo con ello, pero no tiene toxicidad cuando se administra simultáneamente con otros fármacos. Es decir, el novedoso derivado del ácido 3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-inoico, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención pueden administrarse simultáneamente con otros fármacos y pueden promover la activación de la proteína GPR40 significativamente, de tal manera que la composición que comprende el mismo como principio activo puede usarse eficazmente como una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula 1 siguiente, un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



5

En la fórmula 1,

— es un enlace simple o un doble enlace;

A y E son independientemente C, o N;

n es un entero de 0-1;

X es un enlace simple, o un alqueno C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada;

R¹ es -H, o

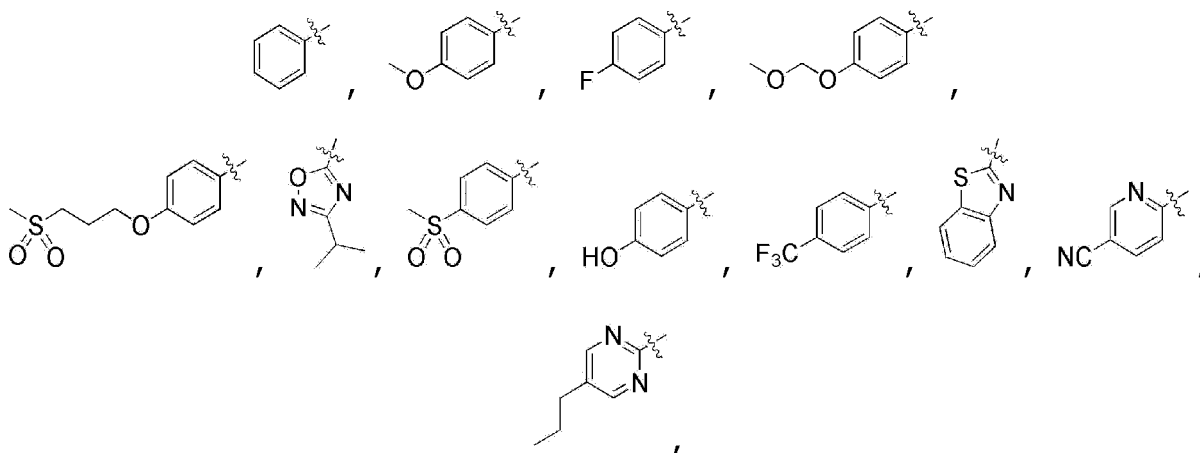


15

R² es -H, o R² puede formar fenilo con R³;

R³ es -H, o R³ puede formar fenilo con R², o conjuntamente con los átomos a los que están unidos, R³ puede formar un fenilo con R^{4A}, en el que dicho fenilo formado por R³ y R^{4A} puede estar sustituido por un metoxi;

R^{4A} es -H, -OH, =O,



20

o conjuntamente con los átomos a los que están unidos, R^{4A} puede formar fenilo con R³, en el que dicho fenilo formado por R³ y R^{4A} puede estar sustituido por un metoxi;

R^{4B} está ausente o puede formar



25

conjuntamente con R^{4A} y los átomos a los que están unidos; y

R⁵ es -H.

2. Un compuesto, un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

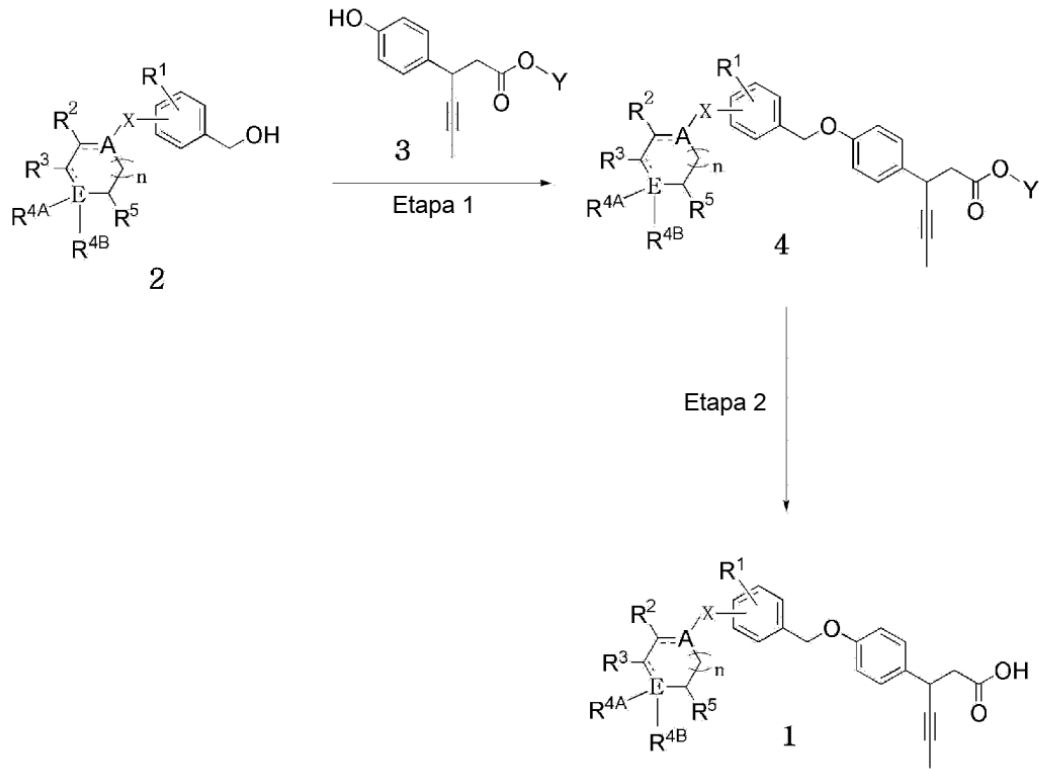
- 5 (1) Ácido 3-(4-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (2) 3-(4-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
 (3) Ácido 4-(4-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (4) Ácido 3-(4-(3-(4-oxociclohex-1-enil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (5) Ácido 3-(4-(3-(4-hidroxiciclohex-1-enil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (6) 3-(4-(3-(4-hidroxiciclohex-1-enil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
 10 (7) Ácido (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (8) Ácido (3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (9) (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
 (10) (3R)-3-(4-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
 (11) (3S)-3-(4-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio;
 (12) Ácido 3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 15 (13) Ácido 3-(4-(3-ciclohexenil-4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (14) Ácido 3-(4-(4-((4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (15) Ácido 3-(4-(4-((4-fenilpiperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (16) Ácido 3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (17) Ácido 3-(4-(4-((4-fenilpiperidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 20 (18) Ácido 3-(4-(4-((4-fluorofenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (19) Ácido 3-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (20) Ácido 3-(4-(4-((4-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (21) Ácido (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (22) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 25 (23) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-fluorofenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (24) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de potasio;
 (25) Ácido (S)-3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (26) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-fenilpiperidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (27) Ácido (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 30 (28) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (29) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(metoximatoxi)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (30) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (31) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (32) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(metilsulfonil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 35 (33) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (34) Ácido (3S)-3-(4-(4-(1-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (35) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (36) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 40 (37) (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio;
 (38) (S)-3-(4-(4-(isoindolina-2-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de L-lisina;
 (39) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (40) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(4-metoxifenil)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (41) (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio;
 45 (42) (S)-3-(4-(4-((3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de potasio;
 (43) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(benzo[d]tiazol-2-y))piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (44) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-propilpirimidina-2-il)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (45) Ácido (S)-3-(4-(4-((4-(5-cianopiridin-2-il)piperazina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (46) Ácido (3S)-3-(4-(4-((3-fenilpirrolidina-1-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 50 (47) (S)-3-(4-(3-(4-(4-metoxifenil)piperazina-1-il)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio;
 (48) Ácido (S)-3-(4-(4-(2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (49) Ácido (S)-3-(4-(4-(2-(isoindolina-2-il)etil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico;
 (50) Ácido (S)-3-(4-(4-(2-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)etil)enciloxi)fenil)hex-4-inoico; y
 (51) (S)-3-(4-(4-((6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)metil)enciloxi)fenil)hex-4-inoato de sodio.

55 3. Un procedimiento de preparación del compuesto representado por la fórmula 1 de la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas que se muestran en la siguiente fórmula de reacción 1:

preparar el compuesto representado por la fórmula 4 mediante la reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula 2 y el compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1); y
 preparar el compuesto representado por la fórmula 1 mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 4 preparado en la etapa 1 (etapa 2).

60

[Fórmula de reacción 1]

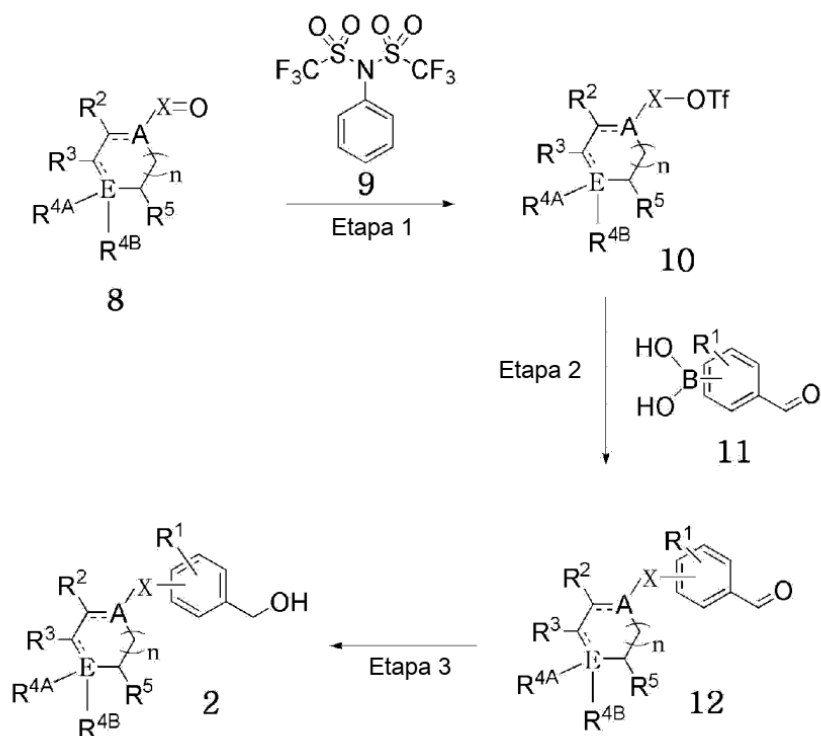


(En la fórmula de reacción 1, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, A, E, n, --- y X son como se ha definido en la fórmula 1; e Y es alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado).

5 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la reivindicación 1, en que el compuesto representado por la fórmula 2 se prepara mediante el procedimiento que comprende las siguientes etapas, como se muestra en la fórmula de reacción 2 siguiente:

10 preparar el compuesto representado por la fórmula 10 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 y el compuesto representado por la fórmula 9 (etapa 1);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 12 haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 10 preparado en la etapa 1 y el compuesto representado por la fórmula 11 (etapa 2); y
 preparar el compuesto representado por la fórmula 2 mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 12 preparado en la etapa 2 (etapa 3).

[Fórmula de reacción 2]



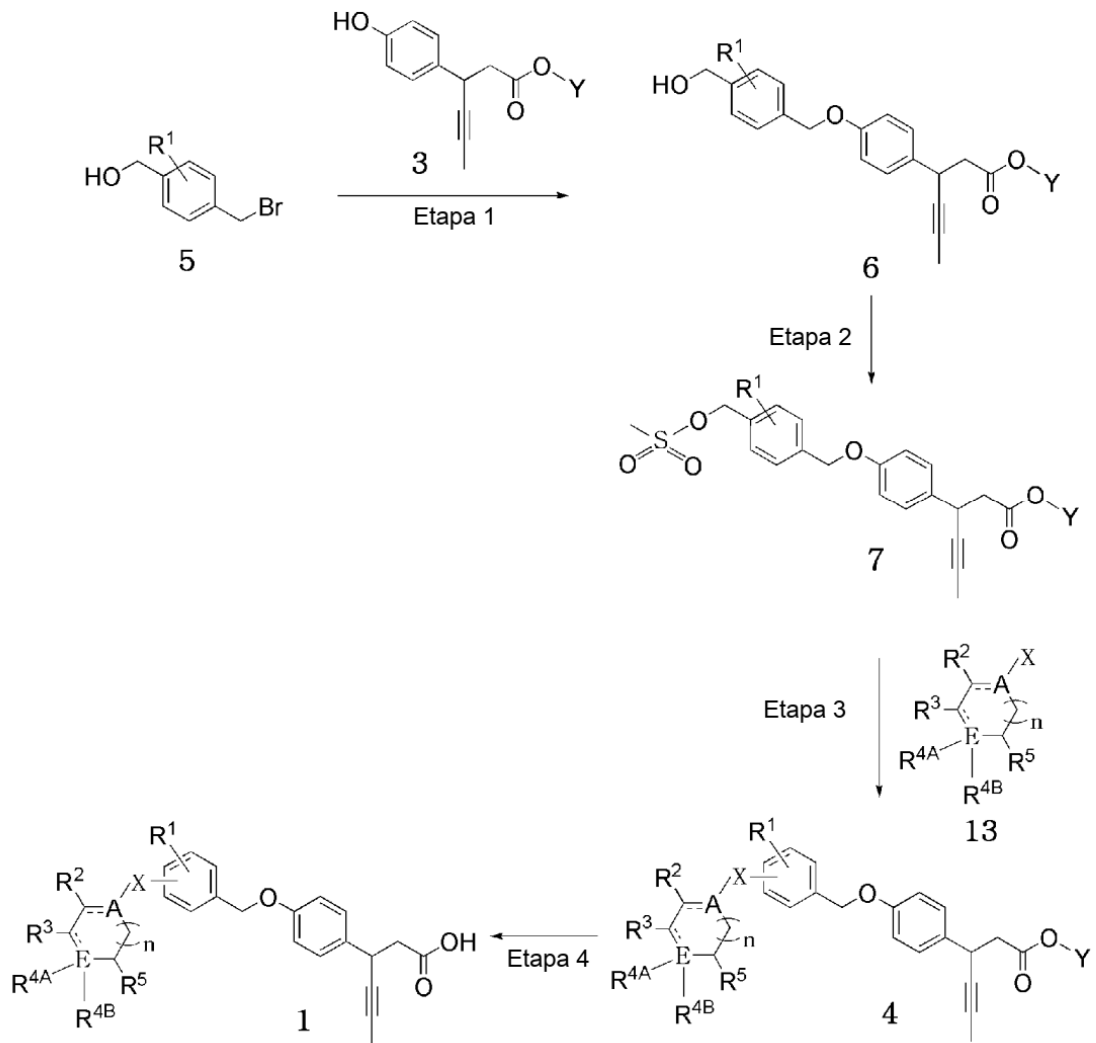
(En la fórmula de reacción 2,

R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, A, E, n, --- y X son como se ha definido en la fórmula 1; y -OTf es trifluorometanosulfonato).

5. Un procedimiento de preparación del compuesto representado por la fórmula 1 de la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas que se muestran en la fórmula de reacción 3 siguiente:

- preparar el compuesto representado por la fórmula 6 mediante la reacción de acoplamiento del compuesto representado por la fórmula 5 y el compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 7 mediante la reacción del mesilato del compuesto representado por la fórmula 6 preparado en la etapa 1 (etapa 2);
 preparar el compuesto representado por la fórmula 4 sustituyendo el sitio del mesilato del compuesto representado por la fórmula 7 preparado en la etapa 2 con el compuesto representado por la fórmula 13 (etapa 3); y
 preparar el compuesto representado por la fórmula 1 mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 4 preparado en la etapa 3 (etapa 4).

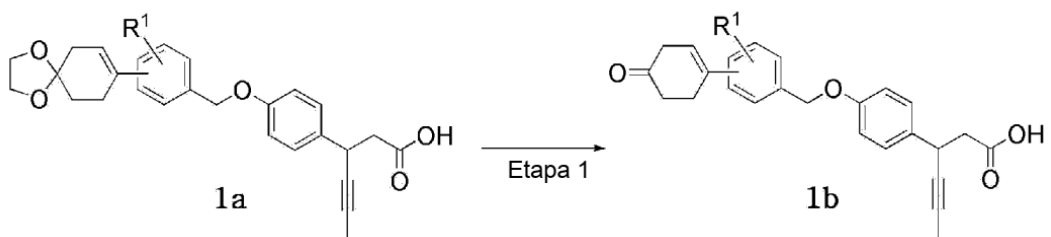
[Fórmula de reacción 3]



(En la fórmula de reacción 3, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , A, E, n, --- y X son como se ha definido en la fórmula 1; e Y es alquilo C_{1-10} lineal o ramificado).

- 5 6. Un procedimiento de preparación del compuesto representado por la fórmula 1 de la reivindicación 1 que comprende la etapa de preparar el compuesto representado por la fórmula 1b mediante la reacción de apertura del anillo del compuesto representado por la fórmula 1a (etapa 1) como se muestra en la fórmula de reacción 4 siguiente:

[Fórmula de reacción 4]

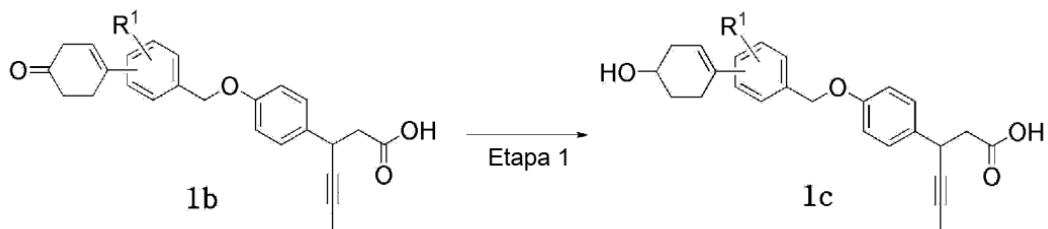


- 10 (En la fórmula de reacción 4, R^1 es como se ha definido en la fórmula 1; y los compuestos representados por la fórmula 1a y la fórmula 1b están

incluidos en el compuesto representado por la fórmula 1).

7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que contiene la etapa de preparar el compuesto representado por la fórmula 1c mediante la reacción de reducción del compuesto representado por la fórmula 1b (etapa 1) como se muestra en la fórmula de reacción 5 siguiente:

[Fórmula de reacción 5]



5

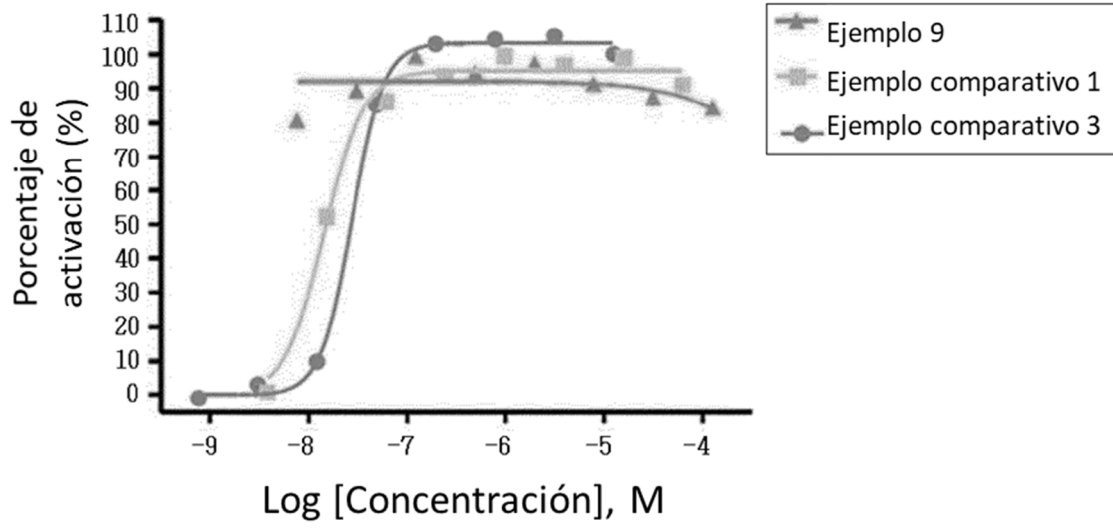
(En la fórmula de reacción 5, R¹ se define por el compuesto de acuerdo con la reivindicación 2; y los compuestos representados por la fórmula 1b y la fórmula 1c se incluyen en el compuesto de acuerdo con la reivindicación 2).

10 8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo para la prevención o tratamiento de enfermedades metabólicas.

9. La composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades metabólicas de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el compuesto es característicamente capaz de activar la enzima GPR40.

15 10. La composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades metabólicas de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la enfermedad metabólica se selecciona entre el grupo que consiste en obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, y síndrome X.

[Figura 1]



[Figura 2]

